

Recomendaciones SEIMC

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas
y Microbiología Clínica (SEIMC)



Enfermedad por enterovirus A71 (EV-A71)

Tomás Pumarola Suñé. Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Magda Campins Martí. Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

* Por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

20 de septiembre de 2016

1. EL AGENTE CAUSAL

El EV-A71, uno de los más de 100 enterovirus, pertenece a la especie en Enterovirus Humano A del género Enterovirus, dentro de la familia Picornaviridae. La especie de Enterovirus A consta de 25 serotipos, incluyendo el EV-A71 y el coxsackievirus A17 (CV-A16).

El EV-A71 se describió por primera vez en California (USA) asociado a un brote de enfermedad que afectó al sistema nervioso central (SNC) y que ocurrió entre 1969 y 1972 (1). EV-A71 se divide en 6 genogrupos (A a F), aunque solo los grupos B y C se han asociado a brotes.

Los enterovirus tienen un efecto citopático, y durante la infección ejercen este efecto de destrucción celular de forma específica sobre algunos tejidos. Esto causa muchos de los efectos de la enfermedad, juntamente con la respuesta inmunitaria que inducen en el huésped.

EV-A71 se transmite fundamentalmente por vía fecal-oral, aunque también es posible su transmisión por secreciones orales, respiratorias, fluidos de vesículas y fómites. El periodo de incubación es de 1 a 3 días. El virus se elimina durante mucho tiempo después de la recuperación del paciente. En vías aéreas superiores se puede encontrar hasta 2 semanas, y en heces este periodo se prolonga hasta 11 semanas.

En general, la transmisión en Europa se da de forma local, aunque se ha descrito diseminación en áreas más extensas como el brote que ocurrió en Holanda el 2007 (2). En Europa puede ocurrir la introducción de virus nuevos varias veces en un año. La circulación de estos virus dependerá de la proporción de huéspedes susceptibles, y la supervivencia a largo plazo de la transmisión en grandes áreas como Rusia y Asia. Hay estudios que demuestran cadenas de transmisión desde Asia hasta diferentes países de Europa, y desde ahí a Canadá (3).

2. SÍNTOMAS CLÍNICOS

Muchas infecciones por enterovirus, incluyendo las producidas por EV-A71, cursan de forma asintomática. La mayoría de las formas sintomáticas son casos leves y autolimitados de síndrome mano-pié-boca (*hand, foot and mouth disease*, HFMD), y sólo una pequeña parte desarrollan enfermedad severa potencialmente mortal. EV-A71 puede causar también herpangina, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, erupción cutánea no específica, exacerbación de asma bronquial, bronquiolitis y neumonía.

Aunque la infección por EV-A71 causa con frecuencia HFMD, en algunas epidemias los pacientes presentaron meningitis aséptica, encefalitis o parálisis flácida aguda (4).

Algunos brotes de HFMD causados por EV-A71 pueden ir asociados a encefalitis del tronco (rombencefalitis), que afecta primordialmente a niños pequeños. Podemos clasificar el cuadro en tres estadios, según sintomatología y gravedad:

- Estadio I: el paciente presenta dos o más de los síntomas: temblor, mioclonía, somnolencia significativa, ataxia leve
- Estadio II: el paciente presenta los síntomas del estadio I con ataxia evidente, o signos de afectación de motoneurona bulbar: disartria, disfagia, babeo, abolición de reflejo nauseoso, apneas o alteraciones del ritmo respiratorio
- Estadio III: se produce afectación de la motoneurona bulbar con fallo cardiorespiratorio neurogénico. Este último puede evolucionar de forma fatal con mucha rapidez.

3. DIAGNÓSTICO

Estudios de neuroimagen y neurofisiológicos

- Resonancia magnética (RM) craneoespinal. Ha de incluir un estudio craneal con secuencias T1, T2, FLAIR y estudio de difusión en planos axilares, FLAIR en plano coronal, con opcional secuencia T1 postcontraste, seguida de secuencias T2 en plano sagital con estudio de difusión de todo el eje medular opcional
- La tomografía axial computerizada (CT) no es de utilidad porque habitualmente detecta imágenes normales.

4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

La RT-PCR (*Real-time reverse-transcription*) es el método más rápido y sensible. Se considera la técnica de elección puesto que el cultivo celular es laborioso, lento y poco práctico para tomar decisiones clínicas.

Se recomienda trabajar con LCR, muestra respiratoria y heces. En muchos casos es necesario estudiar estas dos últimas muestras porque la sensibilidad de la RT-PCR en LCR en caso de rombencefalitis es baja (5).

Se puede usar una detección universal de enterovirus amplificando la región conservada 5' *untranslated region* (UTR), especialmente con *primers* consenso (6), o también amplificación específica para EV-A71 (7).

Hay muchas técnicas comerciales disponibles en el mercado que usan una aproximación universal. Si se opta por una de ellas, hay que asegurarse que el EV-A71 quede cubierto por los primers utilizados.

Para estudios de epidemiología molecular, el genotipado proporciona mayor información que el serotipado. Se recomienda secuenciar la región VP1, que puede utilizarse como marcador surrogado del tipado antigénico para distinguir serotipos de enterovirus (8).

5. TRATAMIENTO Y VACUNAS

No existe tratamiento antiviral específico para la infección por EV-A71. En casos moderados o graves se puede administrar inmunoglobulina endovenosa (1g/kg cada 24 horas, 2 dosis). Otras opciones de tratamiento en casos de afectación medular con mielitis grave pueden ser dosis altas de corticoides.

Se han desarrollado vacunas en China, Singapur y Taiwan para hacer frente a grandes brotes con enfermedad severa acaecidos en el sudeste de Asia, y que se encuentran en fase de desarrollo 1-3 (9-11). Sinovac Biotech Co. Ltd (China) ha desarrollado una vacuna con un subgenotipo inactivado con formaldehído de EV-A71 aislado y cultivado en células Vero en China. Los ensayos clínicos en fase III han demostrado seguridad, inmunogenicidad y eficacia, y se ha autorizado para su uso en niños por la *Chinese Medical Product Agency* en diciembre de 2015. Esta vacuna no está autorizada en EEUU ni en Europa, ni la recomienda la OMS.

6. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Se debe mantener de forma estricta las medidas higiénicas para evitar la transmisión respiratoria y fecal-oral. Se debe prestar especial atención al lavado de manos e higiene de los niños, otras personas infectadas y convivientes. En caso de pacientes hospitalizados, se recomiendan precauciones de aislamiento de contacto y gotas.

Las medidas de prevención generales son las siguientes:

- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas, especialmente después de ir al lavabo o cambiar pañales
- Evitar el contacto estrecho con personas infectadas

- Evitar la transmisión respiratoria cubriéndose con un pañuelo de un solo uso al toser o estornudar
- Limpiar y desinfectar frecuentemente las superficies que puedan haber estado contaminadas
- Permanecer en casa durante la enfermedad, y evitar que los niños enfermos asistan a la escuela.

7. BROTE DE ROMBENCEFALITIS POR EN-A71 EN CATALUÑA

En Cataluña se ha producido en 2016 un brote localizado de enfermedad neurológica asociada a enterovirus A71 que ha sido notable en términos de magnitud y severidad de la sintomatología (12). No se han reportado otros brotes similares en otras zonas de España ni en la Unión Europea durante este período.

Desde abril de 2016 hasta el 20 de septiembre de 2016 se han detectado 115 casos de niños con infección por enterovirus y complicaciones neurológicas severas. Muchos de ellos han evolucionado favorablemente y actualmente solo uno de los pacientes sigue ingresado con graves secuelas. El brote se consideró cerrado a finales de agosto, pero aún se detectan casos. El comienzo de los casos documentados fue el 7 de abril, con un pico máximo a mediados de mayo. La edad de los niños afectados fue de 3 meses a 10 años (57% entre 1 y 2 años, y 22% entre 3 y 4 años). La mayoría de los casos se clasificaron como rombencefalitis con resonancia magnética alterada, y se consideró caso confirmado cuando además se detectó enterovirus en alguna muestra clínica (heces o muestras respiratorias), lo que ocurrió en todos los casos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;129:304-9.
2. Badran SA, Midgley S, Andersen P, Böttiger B. Clinical and virological features of enterovirus 71 infections in Denmark, 2005 to 2008. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:642-8
3. Hassel C, Mirand A, Lukashev A, TerletskaiaLadwig E, Farkas A, Schuffenecker I, et al. Transmission patterns of human enterovirus 71 to, from and among European countries, 2003 to 2013. *Euro surveillance* 2015; 20(34):30005.
4. Nagy G, Takátsy S, Kukán E, Mihály I, Dömök I. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arc Virol* 1982; 71:217-27.
5. Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentzos MS, Booy R, et al. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA neurology*. 2016; 73:300-7.
6. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2698-704.
7. Perera D, Podin Y, Akin W, Tan CS, Cardoso MJ. Incorrect identification of recent Asian strains of Coxsackievirus A16 as human enterovirus 71: improved primers for the specific detection of human enterovirus 71 by RT-PCR. *BMC Infect Dis*. 2004; 4:11.
8. World Health Organization Western Pacific Region. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD)2011 7 June 2016. Available from: <http://www.wpro.who.int/publications/docs/GuidancefortheclinicalmanagementofHFMD.pdf>
9. Zhu FC, Meng FY, Li JX, Li XL, Mao QY, Tao H, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013, 8;381(9882):2024-32.
10. Li L, Yin H, An Z, Feng Z. Considerations for developing an immunization strategy with enterovirus 71 vaccine. *Vaccine* 2015; 33:1107-12.
11. Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M. Review of enterovirus 71 vaccines. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 60:797-803.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, Spain 14 June 2016. Stockholm: ECDC; 2016.