

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 36-37

Del 03/09 al 16/09 de 2018
2018 Vol. 26 n.º 3 / 24-42

ISSN: 2173-9277
ESPAÑA



SUMARIO

Resultados de la Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda y Vigilancia de Enterovirus, España año 2016	24
--	----

RESULTADOS DE LA VIGILANCIA DE LA PARÁLISIS FLÁCIDA AGUDA Y VIGILANCIA DE ENTEROVIRUS, ESPAÑA AÑO 2016

PLAN DE ACCIÓN EN ESPAÑA PARA LA ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS

ANNUAL EPIDEMIOLOGICAL REPORT. ACUTE FLACCID PARALYSIS SURVEILLANCE AND ENTEROVIRUS SURVEILLANCE. SPAIN, 2016

López-Perea, N. (1,3); Cabrerizo Sanz, M. (2); Torres de Mier, M.V. (1,3); Fernández Martínez, B. (1); Masa-Calles, J. (1,3) y el Grupo de Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda en España (*) y la Red de Laboratorios de Vigilancia de Enterovirus (**)

(1) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

(2) Centro Nacional de Microbiología (Laboratorio Nacional de Poliovirus). Instituto de Salud Carlos III

(3) Centros de Investigación Biomédica en Red. Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Resumen

Los resultados de la vigilancia de parálisis flácida aguda (PFA) y de la vigilancia de enterovirus (EV) muestran que en España en el año 2016 no hubo casos de polio ni circulación de poliovirus. En 2016, comparando con años previos, la parálisis flácida se notificó en niños más pequeños con cuadros clínicos más graves y con más disfunción residual.

Se detectaron diferentes EV-no polio asociados a cuadros respiratorios y neurológicos, fundamentalmente en la edad pediátrica. EV-D68 se asoció con infecciones respiratorias y E-30 con meningitis; durante los meses de primavera y verano se identificó en zonas del noreste, región

* **Grupo de Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda en España:** Andalucía: V. Gallardo; Aragón: C. Malo; Asturias: M. Margolles; Baleares: M. Portell; Canarias: P. Matute; Cantabria: A. Blasco; Castilla la Mancha: S. García Hernández; Castilla y León: H. Marcos; Cataluña: N. Torner. CIBERESP; C. Valenciana: S. Guiral y C. Marín; Extremadura: A. Fuentes; Galicia: I. Losada; Madrid: A. Nieto; Murcia: V. G^a. Ortúzar; Navarra: M. G^a. Cenoz; CIBERESP. País Vasco: JM. Arteagoitia; La Rioja: E Martínez-Ochoa, A. Blanco; Ceuta: A. Rivas; Melilla: D. Castrillejo. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: A. Limia.

** **Red de Laboratorios de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda y de Vigilancia de Enterovirus:** Andalucía: S. Sanbonmatsu y JM. Navarro, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Canarias: C. Pérez-González Hospital Universitario Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canarias; Cataluña: N. Rabellà, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Murcia: A. Moreno-Docón, Hospital Virgen de la Arrixaca; Pamplona: A. Navascués, Hospital General de Navarra; Vigo: S. Pérez-Castro, Hospital Meixoeiro; Zaragoza: A. Martínez-Sapiña, Hospital Miguel Servet; Barcelona: C. Muñoz-Almagro, Hospital San Joan de Deu. CIBERESP; Madrid: MP. Romero, Hospital La Paz.

mediterránea y centro peninsular, un agrupamiento de cuadros neurológicos graves en niños asociado a una nueva variante recombinante altamente patógena del subgenogrupo C1 de EV-A71, que previamente no había circulado en nuestro país.

Hay que mantener y reforzar los sistemas de vigilancia establecidos para monitorizar la circulación de enterovirus-polio y no polio en nuestro país. Hay que evaluar los sistemas conjuntamente y adaptarlos, si fuera necesario, para poder identificar señales tempranas que alerten sobre la circulación inesperada de un poliovirus o de un EV-no polio emergente.

Abstract

The Acute Flaccid Paralysis (AFP) Surveillance and the Enterovirus (EV) Surveillance did not reveal polio cases no poliovirus circulation in our country, suggesting Spain was polio-free during the year 2016. In 2016, comparing to previous years, AFP cases were more frequently diagnosed in young children presenting more serious clinical symptoms and more lasting residual paralysis.

Along the year different non-polio enteroviruses were detected mainly associated with respiratory and neurological illness over all in children. EV-D68 was associated with respiratory illness while E-30 was associated with meningitis; a highly pathogenic new variant of subgenotype of EV-A71 was detected in an outbreak of severe neurological cases diagnosed in young children; the cases appeared in zones of the northeast, Mediterranean coast and central regions of Spain.

The existing networks devoted to Surveillance of enteroviruses -polio and non-polio- should be maintained and enhanced. AFP, viral meningitis and enterovirus surveillance should be monitored as a comprehensive surveillance system. Collected clinical, epidemiological and virological information would be invaluable to understanding the epidemiology of enteroviruses and to prompt detection of any poliovirus or any unexpected circulation of other enteroviruses.

En esta editorial se presenta un resumen de los resultados de la vigilancia de la parálisis flácida aguda y de la vigilancia de enterovirus en España en el año 2016. Para una información más detallada, consultar el informe completo⁽¹⁾.

1. INTRODUCCIÓN

Desde que en 1988 se lanzara la Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomieltis (GPEI), los casos de polio se han reducido en más de un 99%. Cuatro de las seis regiones de la OMS ya han alcanzado la eliminación: Las Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002) y Asia Suroriental (2014).

Sin embargo en algunas zonas de Afganistán y Pakistán donde nunca se ha conseguido la eliminación, la transmisión persiste y el poliovirus salvaje (PVS) tipo 1 continúa transmitiéndose persona a persona. Además, en Siria y República Democrática del Congo, donde hay importantes dificultades para que los niños se vacunen, en 2017 se han notificado brotes de polio producidos por poliovirus circulantes derivados de la vacuna tipo 2⁽²⁾.

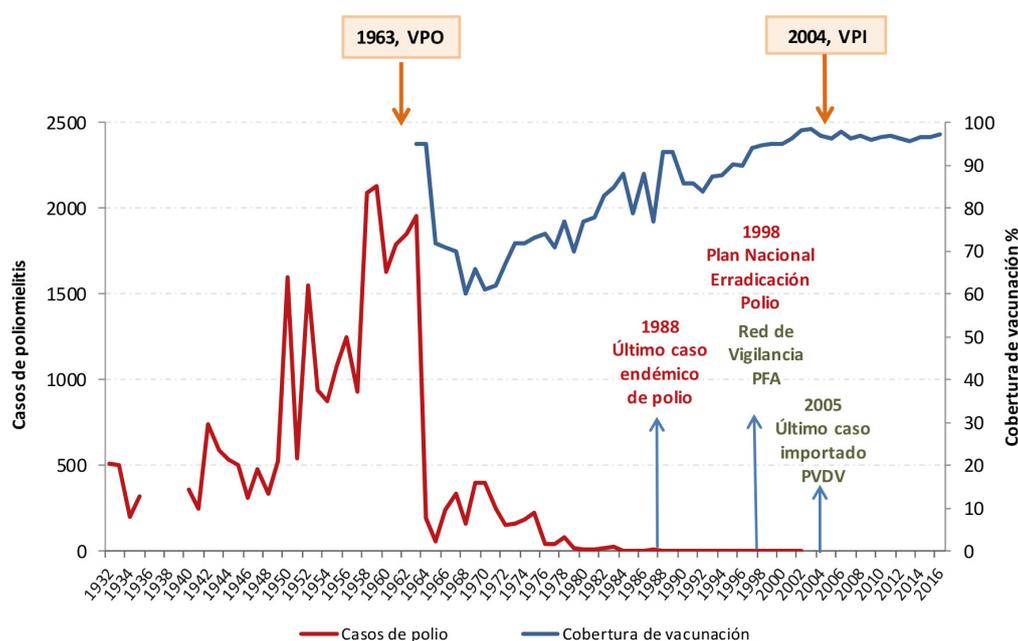
El PVS tipo 2 (PVS2) se declaró erradicado en 2015 (no se detecta desde 1999) y el PVS tipo 3 (PVS3) no se detecta desde 2012. Junto con los PVS circulan los poliovirus derivados de la vacuna (PVDV) que se originan en zonas donde todavía se utiliza la vacuna de polio oral (VPO). La mayoría de las poliomieltis producidas por PVDV están asociados al poliovirus vacunal tipo 2, por lo que eliminar el componente tipo 2 de la VPO y reemplazar la vacuna oral trivalente por una vacuna oral bivalente ha sido objetivo prioritario de la OMS. La sustitución a nivel mundial se hizo en abril de 2016⁽³⁾ y ha supuesto el primer paso en el camino hacia la eliminación del uso de vacunas de polio atenuadas previsto para 2019-2020. La vacuna oral trivalente ya no se usa ni en vacunación de rutina ni en campañas de vacunación. Se dispone de vacuna monovalente tipo 2 para el control de brotes.

Desde que la Región Europea de la OMS se certificara como *Libre de Polio*, cada estado miembro tiene que establecer un plan nacional dirigido a mantener el *estado de eliminación*. En España, el Plan de

Acción para la Erradicación de la Poliomiélitis⁽⁴⁾ se ha actualizado en 2016⁽⁵⁾ siguiendo las recomendaciones y guías de la OMS, entre ellas las guías para la vigilancia de EV⁽⁶⁾, la guía para la vigilancia medioambiental de poliovirus⁽⁷⁾ y el documento de respuesta ante un brote de poliovirus⁽⁸⁾. El plan contiene cuatro áreas prioritarias de intervención: el programa de vacunación, la vigilancia de poliovirus, el plan de respuesta ante la detección de un poliovirus y la contención de poliovirus en los laboratorios.

Para mantener un territorio libre de polio y evitar la reintroducción del virus se requieren elevadas **coberturas de vacunación** en todos los grupos de población y niveles geográficos y un **sistema de vigilancia de poliovirus activo**. En España el último caso de polio salvaje autóctono se notificó en 1988. La vacuna de polio oral se sustituyó por la vacuna inactivada en el año 2004. Desde 1996 la cobertura nacional con la serie básica (tres dosis de vacuna de polio en el primer año de vida) supera el 95%. En 2016 la cobertura media nacional con la serie básica fue del 97,2% (rango entre comunidades 94,8%-100%) (Figura 1).

Figura 1. Casos de poliomiélitis y coberturas con vacuna de polio. España, 1931-2016.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII. Coberturas de vacunación: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

2. SISTEMA DE VIGILANCIA DE LA PARÁLISIS FLÁCIDA AGUDA EN ESPAÑA

La piedra angular de la vigilancia de poliovirus es la **Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda (PFA)**⁽⁹⁾. En países no endémicos que además cuenten con servicios de salud de calidad, la OMS acepta **sistemas alternativos de vigilancia de laboratorio**, como la vigilancia de EV en muestras clínicas y la vigilancia medioambiental de poliovirus.

En España la vigilancia de poliovirus se realiza mediante la **Vigilancia de Poliomiélitis**, con la notificación e investigación de cualquier sospecha de poliomiélitis o de cualquier cuadro de parálisis flácida aguda en un menor de 15 años. La vigilancia de casos clínicos se complementa con **la Vigilancia de Enterovirus**, cuyo objetivo es demostrar la ausencia de poliovirus circulantes entre los EV caracterizados en muestras clínicas de pacientes con cuadros clínicos diferentes a PFA, y con la **Vigilancia Medioambiental** de aguas residuales para demostrar la ausencia de PV circulantes.

En España el Sistema de Vigilancia de PFA se implantó en 1998⁽¹⁰⁾. La vigilancia se inicia con la notificación **urgente** de todo caso de PFA en menores de 15 años; la notificación desencadena un proceso de investigación epidemiológica, clínica y de laboratorio con el fin de descartarlo/confirmarlo como caso de polio, clasificarlo de forma adecuada y, si procede, instaurar rápidamente las medidas de intervención. La notificación se hace bajo sospecha clínica y el circuito se inicia en el hospital donde se identifica el caso. La OMS define **caso de PFA prioritario** para la investigación cuando el

cuadro de PFA con fiebre ocurre en un niño que ha recibido menos de tres dosis de vacuna de polio, procede de un área infectada de polio o pertenece a un grupo de alto riesgo (ej. inmunodeprimido). También se consideran prioritarios los casos de parálisis flácida aguda de cualquier edad clínicamente sospechosos de ser casos de polio⁽¹¹⁾.

El Laboratorio Nacional de Poliovirus (LNP) del Centro Nacional de Microbiología (CNM) coordina el estudio virológico de la PFA⁽¹²⁾. La técnica de elección para el **estudio virológico de las muestras de heces** de los casos de PFA, y la única aceptada hasta el momento por la OMS-Europa, es el **cultivo celular de virus**. Aunque se está avanzando en la estandarización de las técnicas de PCR, los resultados de estas técnicas todavía no se aceptan como definitivos para descartar la presencia de poliovirus en heces.

Además de la vigilancia “pasiva” de PFA y con objeto de mejorar la sensibilidad de la vigilancia se realiza la notificación mensual “**cero-casos**”. Antes de notificar “cero-casos” se solicita a los hospitales que rastreen en los servicios de pediatría y neurología con idea de identificar posibles casos **recientes** de PFA no declarados. Si se recupera algún caso, se notifica y se investiga en el laboratorio.

Todo caso declarado al Sistema de Vigilancia de PFA se notifica inmediatamente a la OMS-Europa, que además exige la **evaluación anual** del sistema mediante un conjunto de indicadores. Los principales indicadores de calidad son la **tasa de notificación de PFA** (al menos 1 caso PFA/100.000 hab. <15 años) y el **porcentaje de casos** en los que se han tomado **muestras clínicas adecuadas** ($\geq 80\%$). Del producto de ambos se obtiene el **Índice de Vigilancia** que resume la calidad del sistema (objetivo de calidad $\geq 0,80$).

Resultados de la vigilancia de PFA en España, 2016

En el año 2016, se notificaron 51 casos de PFA (tasa de notificación: 0,73 por 100.000 <15 años). Sólo cinco comunidades notificaron un número de casos igual o mayor al esperado (Tabla 1 y Figura 2). En 2016 no se notificó ningún caso prioritario de PFA.

Tabla 1. Casos esperados, casos notificados y tasas de notificación de PFA por 100.000 habitantes menores de 15 años según Comunidad Autónoma. España, año 2016.

Comunidad Autónoma	Población < 15 años	Casos Esperados	Casos Notificados	Tasa de notificación
Andalucía	1.359.808	14	2	0,15
Aragón	184.429	2	3	1,63
Asturias	114.498	1	1	0,87
Baleares	172.058	2	0	0,00
Canarias	295.585	3	3	1,01
Cantabria	78.980	1	0	0,00
Castilla-La Mancha	313.393	3	0	0,00
Castilla y León	295.360	3	4	1,35
Cataluña	1.180.054	12	13	1,10
C. Valenciana	752.297	8	9	1,20
Extremadura	151.558	2	0	0,00
Galicia	327.421	3	2	0,61
Madrid	1.015.803	10	9	0,89
Murcia	259.792	3	3	1,15
Navarra	100.593	1	0	0,00
País Vasco	307.549	3	2	0,65
La Rioja	46.834	0	0	0,00
Ceuta	17.867	0	0	0,00
Melilla	19.966	0	0	0,00
TOTAL	6.993.845	70	51	0,73

Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.
 INE: Datos de población; Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2017.

El 45,1% de los casos (23) fueron niñas. La mayoría de los casos (52,9%) tenían entre 1 y 4 años. Todos estaban adecuadamente vacunados con al menos tres dosis de vacuna de polio.

En cuanto a los signos clínicos sugestivos de poliomielitis en los casos de PFA: en la mayoría la parálisis afectó a los miembros (41/51; 80,4%); el 60,8% (31/51) de los casos presentó **fiebre** al inicio de la parálisis; en el 41,2% la parálisis **progresó rápidamente** (<4 días) y en 14 casos (27,5%) la parálisis era **asimétrica**.

Para todas las PFA notificadas se llegó a un **diagnóstico clínico**. En la mitad (26; 49,0%) el diagnóstico fue Síndrome de Guillain-Barré (SGB)/Polirradiculoneuritis. Nueve casos (17,6%) se diagnosticaron como mielitis, 6 romboencefalitis (11,8%), 4 encefalomielitis/encefalitis (7,8%), 3 (5,9%) neuropatías (una axonal motora aguda y dos de origen tóxico o infeccioso), un síndrome de Fisher-Miller (2,0%) y dos casos se clasificaron como “otras neuropatías”.

En el **seguimiento** clínico del caso a los **60 días** tras el inicio de la parálisis, 32 casos (62,7%) no presentaban parálisis residual y en 16 (31,4%) se identificó algún grado de parálisis. En tres casos no se pudo completar el seguimiento (Tabla 2).

En 45 casos (88,2%) se tomó alguna **muestra de heces** y en 26 (51,0%) se tomaron dos muestras; todos los cultivos celulares fueron negativos para poliovirus. En cuanto a la **oportunidad** de la recogida de muestras, en los 26 casos (51,0%) en los que se recogieron dos muestras, la recogida fue oportuna es decir que se recogieron en los 14 días posteriores al inicio de la parálisis y separadas entre sí al menos 24 horas (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de Calidad del Sistema de Vigilancia de PFA: tasa de notificación, investigación y seguimiento. Índice de vigilancia (Surveillance Index). España 1999-2016.

Indicador	Objetivo OMS	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Tasa de notificación de PFA (casos /100.000 hab. menores de 15 años)	>1	0,68	0,81	0,84	0,61	0,74	0,72	0,73	0,66	0,57	0,53	0,31	0,45	0,49	0,33	0,37	0,58	0,45	0,73
% PFA con 1 muestra de heces en <14 días desde el inicio de la parálisis	>80%	85	75	82	73,0	70,0	70,0	75,0	59,5	83,6	57,1	81,0	80,6	70,6	91,3	69,2	73,2	65,6	80,4
% PFA con 2 muestras de heces en <14 días desde el inicio de la parálisis		72,5	69	61	57,0	46,0	56,0	65,9	45,2	56,8	34,3	38,1	45,2	38,2	56,5	57,7	41,5	46,9	51,0
% PFA investigados <48 horas desde la notificación	>80%	97,5	98,0	96,0	97,0	93,0	100	100	100	94,6	100	95,2	96,8	91,2	95,7	96,2	95,1	96,8	94,1
% PFA con seguimiento a los 60-90 días	>80%	97,5	100,0	94,0	92,0	96,0	100	100	100	97,3	100	100	96,8	100	95,7	88,0	95,1	96,8	94,1
Detección de enterovirus-no polio (%)	>10%	9,3	4,2	2,1	14,0	5,0	9,3	2,3	11,9	2,7	8,6	0,0	16,1	11,5	4,3	4,2	0,0	6,3	45,1
Índice de Vigilancia (*)	>0,8				0,35	0,34	0,50	0,48	0,30	0,32	0,18	0,12	0,20	0,19	0,18	0,21	0,24	0,21	0,36

(*) Índice de vigilancia (Surveillance Index) = Tasa de notificación de PFA hasta 1.0 x (proporción de casos de PFA con 2 muestras de heces recogidas de forma separada entre 24-48 horas en los 14 días después del inicio de parálisis).

Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

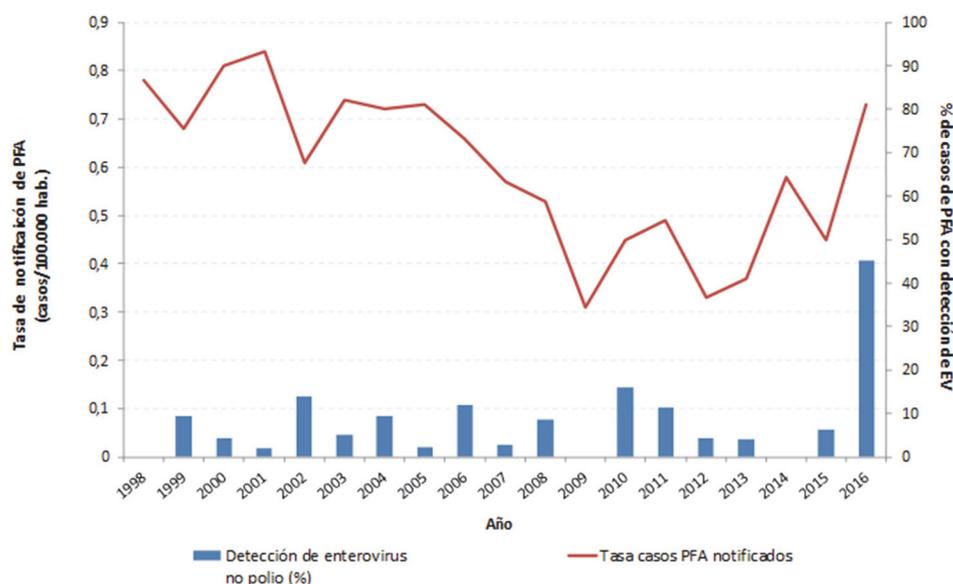
En el año 2016, en muestras clínicas (heces y/o exudado faríngeo) de 23 casos de PFA (45,1%) se detectaron por PCR diferentes **EV-no polio**. Enterovirus A71 (EV-A71) se identificó en 12 casos, enterovirus D68 (EV-D68) en 3; coxsackievirus A6 (CV-A6) y coxsackievirus A5 (CV-A5) en un caso cada uno y Paraechovirus-6 en otro. En otros 5 casos se detectaron enterovirus que no se pudieron tipar (Figura 2).

3. VIGILANCIA COMPLEMENTARIA DE ENTEROVIRUS

En España la Vigilancia de enterovirus (EV) se implantó en 1998 como vigilancia complementaria a la vigilancia de PFA⁽⁵⁾. La vigilancia de EV es voluntaria y no está establecida en todo el

territorio nacional. La **Red de Laboratorios de Vigilancia de EV** está actualmente constituida por el Laboratorio Nacional de Poliovirus (LNP) del Centro Nacional de Microbiología, ISCIII y por laboratorios de 9 hospitales (5 laboratorios regionales localizados en Andalucía, Cataluña, Canarias, Navarra, Murcia y otros 4 laboratorios no regionales localizados en Vigo (Pontevedra), Barcelona, Zaragoza y Madrid). El LNP coordina la red con el objetivo de recoger información sobre los EV detectados en muestras clínicas de pacientes de cualquier edad ingresados con cuadros diferentes a parálisis flácida aguda, a fin de constatar la ausencia de poliovirus circulantes entre los enterovirus caracterizados. Los cuadros clínicos que se incluyen en la vigilancia de enterovirus son meningitis y encefalitis, infecciones respiratorias y otros (fiebre, enfermedad mano-boca-pie, exantema, miocarditis y sepsis neonatal).

Figura 2. Tasa de notificación de PFA y % de casos de PFA con detección de enterovirus no polio. España, 1998-2016.



Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. RENAWE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Las personas infectadas pueden eliminar poliovirus por las heces durante semanas, de ahí que puedan detectarse en aguas residuales. La OMS considera que la **vigilancia medioambiental** es un buen sistema de vigilancia complementario en áreas no endémicas con riesgo de importación^(7, 13). En España la Vigilancia medioambiental de poliovirus se realiza mediante un *estudio piloto* que permite mantener activas las infraestructuras y metodologías necesarias, por si fuera preciso aplicarlas ante una alerta de detección o de circulación de PV en cualquier punto del territorio nacional⁽⁵⁾.

Resultados de la vigilancia de enterovirus

En el año 2016 los laboratorios de la Red de Laboratorios de Vigilancia de EV han estudiado un total de 10.650 muestras clínicas para diagnóstico de EV. En 961 muestras el diagnóstico fue positivo para EV, lo que supone un rendimiento del 9,1%. Además, a lo largo del año 2016 la Unidad de Enterovirus del CNM ha recibido muestras positivas para EV procedentes de otros laboratorios de microbiología no pertenecientes a la red.

En el CNM se recibieron un total de 1.145 muestras clínicas en las que se había identificado un EV. Casi la mitad de las muestras (46%) procedían de pacientes con meningitis o encefalitis o de pacientes con infecciones respiratorias (25%) (Tabla 3). La mayoría de las muestras EV+ procedían de pacientes menores de 15 años.

Tabla 3. Cuadros clínicos de los que procedían las muestras clínicas en las que se identificó un Enterovirus. Vigilancia de enterovirus, España 2016.

Cuadro clínico	Muestras	%
Meningitis y encefalitis	531	46%
Infecciones respiratorias	283	25%
Fiebre de origen desconocido	186	16%
Enfermedad mano-boca-pie, exantema, miocarditis y sepsis neonatal	145	13%
Total	1145	100%

Fuente: Unidad de Enterovirus. Laboratorio Nacional de Poliovirus. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.

Caracterización de Enterovirus

De las 1.145 muestras con EV+ recibidas en la Unidad de Enterovirus del CNM se pudieron tipar 826 (72,1%). Se identificaron hasta 26 serotipos distintos de los que el más frecuente fue EV-A71 (22%) seguido de EV-D68 (14%) y E-30 (10%) (Tabla 4).

EV-A71 se identificó con mayor frecuencia en los casos de encefalitis y E-30 en las meningitis. El EV-D68 se asoció con cuadros respiratorios. En todas las muestras se descartó la presencia de poliovirus.

Tabla 4. Distribución de serotipos entre los EV tipados. Vigilancia de enterovirus en España, año 2016.

Serotipo	Muestras	%
EV-A71	248	22%
EV-D68	156	14%
E-30	116	10%
E-5	73	6%
CV-A6	37	3%
E-7	26	2%
CV-B3	26	2%
Otros serotipos	144	13%
EV no tipados	319	28%
Total	1145	100%

Fuente: Unidad de Enterovirus. Laboratorio Nacional de Poliovirus. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.

4. OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN

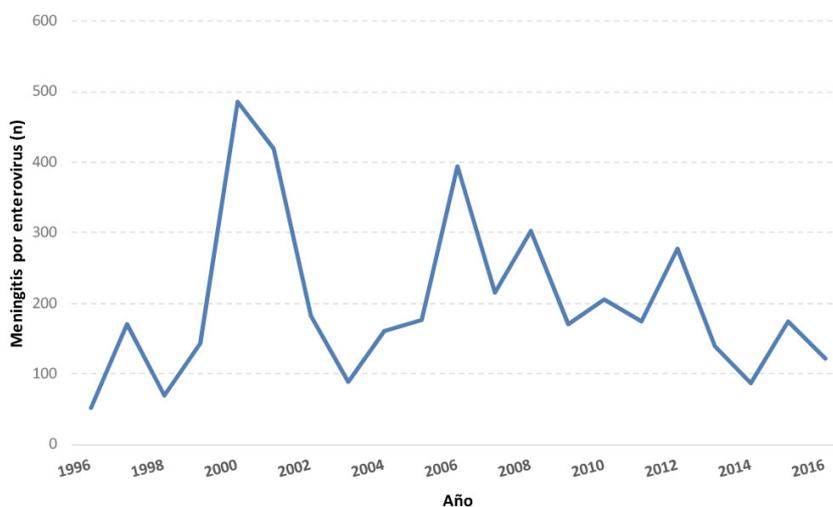
Sistema de Información Microbiológica. Meningitis por enterovirus

El Sistema de Información Microbiológica (SIM) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) recoge información de las meningitis producidas por Enterovirus que cumplan alguno de los siguientes criterios de laboratorio: aislamiento de un enterovirus o detección del genoma de un enterovirus en LCR. La notificación al SIM es voluntaria y se hace desde los laboratorios de microbiología de los hospitales públicos, con datos básicos relativos a la muestra clínica. Los resultados del SIM se publican en informes anuales⁽¹⁴⁾.

El número de laboratorios que notifican al SIM ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Entre 1996 y 2016 notificaron de forma estable cinco laboratorios de microbiología de hospitales localizados en cuatro comunidades autónomas (País Vasco, Aragón, Cataluña y Canarias). La tendencia de las

meningitis por enterovirus notificadas desde estos laboratorios muestra varias ondas epidémicas con picos de notificación en los años 1997, 2000, 2006, 2008, 2012 y 2015^(14, 15) (Figura 3).

Figura 3. Meningitis por enterovirus notificadas al Sistema de Información Microbiológica*. España 1996-2016.



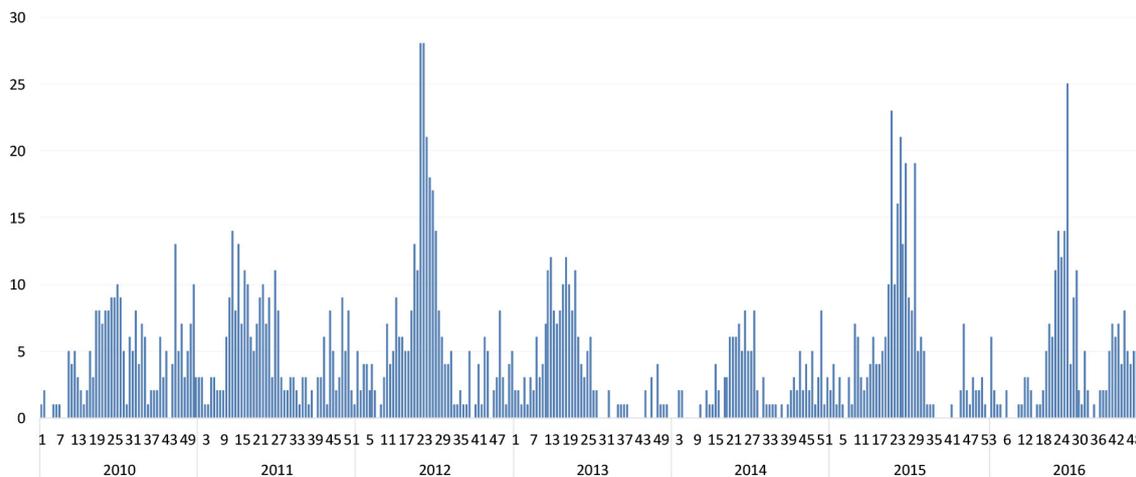
Fuente: Sistema de Información Microbiológica. RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

*Notificación procedente de 5 hospitales localizados en País Vasco, Aragón, Cataluña y Canarias

En los últimos 7 años, 2010-2016, han notificado al SIM 43 laboratorios de hospitales localizados en 9 comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, Canarias, Cataluña, Castilla y León, Extremadura, Navarra, La Rioja y País Vasco). En este periodo se han notificado 1914 meningitis; la media anual de meningitis notificadas ha sido 274 (rango 348-159). El 64,7% de los pacientes eran hombres y el 72,1% tenía menos de 10 años: <1 año: 21,8%; 1-4 años: 25%; 5-9 años: 25,3%. El 85,1% de los diagnósticos se realizó mediante detección de PCR en LCR. El 88,1% de las notificaciones no tiene información sobre el tipado de EV. Dentro de los Enterovirus tipificados, el grupo más frecuente fue el Echovirus (10%), seguido del Coxsackie B (0,9%) y del Coxsackie A (0,1%)⁽¹⁴⁾.

Entre 2010 y 2016 nueve laboratorios de hospitales de 5 comunidades autónomas notificaron meningitis por enterovirus de forma estable. Destacan las ondas con picos de notificación en los años 2012, 2015 y 2016 (Figura 4).

Figura 4. Meningitis por Enterovirus por año y semana epidemiológica notificadas al Sistema de Información Microbiológica* 2010-2016.



Fuente: Sistema de Información Microbiológica. RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

*Notificación procedente de 9 hospitales localizados en País Vasco, Aragón, Cataluña, Navarra y Canarias

Brotos de enfermedad neurológica asociada a enterovirus en población pediátrica de Cataluña, año 2016⁽¹⁶⁾

Entre abril y julio de 2016 se notificaron en Cataluña 112 casos de niños ingresados en hospitales que cumplieran *criterio de caso* con un cuadro agudo de romboencefalitis y/o mielitis sin otra etiología evidente conocida o identificada. El 21,4% de los casos precisaron ingreso en UCI; un paciente murió, otro paciente presentó secuelas graves y el resto de casos evolucionó favorablemente. La edad de los casos varía entre los 3 meses y los 10 años. La mayoría de casos tenían 1-2 años. El 57,1% fueron niños y el 42,9% eran niñas. Los casos se distribuyeron por toda Cataluña, con una agrupación más numerosa en la zona del Campo de Tarragona (42 casos, 37,5%). En todos los casos se ha identificado un EV en al menos una de las muestras analizadas, LCR, exudado nasofaríngeo y/o heces. En cuanto a la caracterización genética de los enterovirus, aunque se han identificados varios, el más frecuente ha sido el EV-A71 (84,2% de los enterovirus caracterizados).

Este brote se extendió por otras regiones donde se diagnosticaron casos de enfermedad neurológica grave en los que se identificó EV-A71: en la región mediterránea - Alicante, Castellón y Valencia- norte -Burgos, Zaragoza y Cantabria - y centro peninsular- Guadalajara y Madrid⁽¹⁷⁾.

De los 13 casos de PFA notificados en Cataluña en el año 2016, tres pertenecen a esta agrupación de casos, dos con diagnóstico de mielitis y uno con diagnóstico de romboencefalitis; en los tres casos se identificó el EV-A71. Otras comunidades notificaron en 2016 casos de PFA en los que también se identificó EV-A71: Aragón (1), Castilla León (1), Comunidad Valenciana (3) y Madrid (3) en su mayoría con diagnóstico de polirradiculoneuritis, aunque también romboencefalitis (1) y mielitis transversa (1).

5. SITUACIÓN DE LA POLIOMIELITIS EN EUROPA. INFORME ANUAL DEL COMITÉ REGIONAL PARA LA CERTIFICACIÓN DE LA ERRADICACIÓN DE LA POLIO (RCC)

La OMS-Europa publica un informe anual sobre la situación de la polio en la Región Europea, elaborado por el Comité Regional para la Certificación de la Erradicación de la Polio (RCC). El RCC después de revisar los informes que envía el Comité Nacional de Certificación (CNC) de cada país, concluye que durante el año 2016 no se produjo transmisión de poliovirus salvaje en la Región Europea, aunque señala que en Ucrania circuló el poliovirus derivado de la vacuna tipo 1^(18, 19).

Se considera un hito histórico el cambio de la vacuna oral trivalente (tOPV) a la bivalente (bOPV) en aquellos países de la Región que todavía utilizaban vacuna oral. Es la mayor retirada jamás realizada de una vacuna y su sustitución por otra en el mundo. Esto pone en valor el gran compromiso de los países con el objetivo de la erradicación de la enfermedad.

Con arreglo a una serie de indicadores (coberturas de vacunación, calidad del sistema de vigilancia, existencia de poblaciones de alto riesgo y proximidad a países con transmisión de poliovirus salvaje) se elabora un índice de riesgo para cada país.

Actualmente cualquier país está a riesgo de una importación pero Bosnia Herzegovina, Rumania y Ucrania tienen riesgo alto de que se produzca un brote de polio tras una importación debido a la baja inmunidad de su población. De manera provisional también se ha considerado que Grecia e Italia tienen alto riesgo de transmisión. Doce países presentan un riesgo intermedio. Para España, el RCC considera que presenta un riesgo bajo de transmisión tras una importación de PVS, pero se señala que necesita mejorar la calidad de su vigilancia.

El informe recoge que los países del sur de Europa que están recibiendo inmigrantes y refugiados que cruzan el Mediterráneo, están respondiendo con actuaciones para mejorar la vacunación de estos grupos, pero señala que no hay una respuesta estandarizada ni métodos de evaluación de las actuaciones implantadas. Preocupan especialmente Turquía, Grecia, Italia y Malta por la necesidad de que se mantenga íntegra la inmunidad de la población autóctona, ya que el riesgo de dispersión de poliovirus no se restringe a los grupos de migrantes/refugiados⁽²⁰⁾.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de la vigilancia de la parálisis flácida aguda y de la vigilancia de enterovirus, concluyen que no hubo casos de polio ni circulación de poliovirus, lo que indica que España en

2016 se mantuvo “libre de polio”. Se detectaron varios serotipos de enterovirus-no polio asociados a infecciones respiratorias, meningitis y otros cuadros neurológicos. En los meses de primavera y verano se identificó en zonas del noreste, región mediterránea y centro peninsular un agrupamiento de cuadros neurológicos graves en niños, asociado a un EV-A71 emergente.

El objetivo del sistema de vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda es identificar cualquier caso clínico compatible con poliomielitis, investigarlo en el laboratorio e instaurar, en su caso, las medidas de control adecuadas. La vigilancia de casos de poliomielitis⁽¹¹⁾ se complementa así con la vigilancia sindrómica de PFA, lo que mejora la sensibilidad de la vigilancia y posibilita que se identifique todo el espectro de la poliomielitis paralítica, tanto de los casos con presentación clásica como de los casos con presentación atípica⁽¹⁰⁾.

El sistema está consolidado en todas las comunidades autónomas y a pesar de que no se identifican casos de polio (el último caso de polio endémico se notificó en 1988⁽²¹⁾) ni circulación de poliovirus, se mantiene la notificación y el estudio de laboratorio de los casos de parálisis en pacientes pediátricos que ingresan en los hospitales.

Desde que funciona el sistema (1998-2015, en adelante *serie histórica*) la notificación de casos ha mostrado una tendencia descendente. En 2016 la tasa de notificación de PFA se recuperó sensiblemente; doce comunidades autónomas notificaron casos y 5 de ellas -Aragón, Castilla y León, C. Valenciana, Cataluña y Murcia- notificaron más casos de los esperados. En la mayoría de los pacientes se recogieron y estudiaron muestras de heces en laboratorio; en todos los casos el resultado del cultivo celular descartó poliovirus.

La vigilancia de PFA además de aportar evidencia sobre la *ausencia de circulación de poliovirus en un territorio* permite caracterizar la epidemiología de la parálisis flácida aguda en los niños: la edad de presentación, la estacionalidad y distribución geográfica, el diagnóstico clínico y la evolución de la parálisis. La investigación de los casos en el laboratorio, además de descartar poliovirus permite identificar otros enterovirus no-polio.

En el año 2016 se adelantó la **edad de presentación** de la parálisis: un 56,9% de los casos notificados tenían menos de 5 años frente al 45,7% de la serie histórica. La **estacionalidad** de la PFA es variable y por lo general los casos se diagnostican y notifican a lo largo de todo el año. En el año 2016 los casos de PFA se acumularon en las semanas de primavera y verano.

El **patrón de diagnóstico clínico** ha cambiado ligeramente en 2016 si lo comparamos con los diagnósticos de la serie histórica. Los casos con diagnóstico de SGB y otras polirradiculoneuritis se redujeron (del 76,9% al 58,9%) mientras que aumentaron las mielitis (desde el 6,7% al 17,6%) y sobre todo las encefalitis/encefalomielitis/romboencefalitis (del 3,5% al 19,6%).

En el seguimiento de los casos se encontró un porcentaje ligeramente superior de casos con **parálisis residual a los 60 días** (33,3% en 2016 frente a 26,4% de la serie histórica). En 2016 la parálisis flácida aguda se diagnosticó y notificó en niños **más pequeños con cuadros clínicos más graves y con más disfunción residual**.

El género *Enterovirus* es un género amplio que se clasifica en 12 especies (EV A-J y Rhinovirus A-C). EV A, B, C and D son patógenos humanos. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, los EV pueden infectar diferentes órganos y producir un amplio abanico de patologías según el tipo de células afectadas: cuadros respiratorios, enfermedad mano-boca-pie, enfermedad neurológica, miocarditis o sepsis neonatal. Las infecciones por EV son más frecuentes en población pediátrica⁽²²⁾.

Con frecuencia los enterovirus infectan el Sistema Nervioso Central (SNC). Los poliovirus fueron los primeros enterovirus que se identificaron como causantes de la poliomielitis paralítica; otros enterovirus no polio también producen enfermedad neurológica que puede ser grave desde meningitis víricas -los enterovirus son la principal causa- encefalitis, encefalomielitis, romboencefalitis, parálisis flácida aguda hasta afectación bulbar que puede conducir a fallo cardiorrespiratorio⁽¹⁷⁾.

Los enterovirus no-polio se detectan con frecuencia variable en las muestras clínicas de los niños con PFA⁽¹⁰⁾. Uno de los objetivos de calidad que la OMS establece para la vigilancia de PFA es que en al menos el 10% de las muestras clínicas estudiadas en laboratorio se detecte algún enterovirus no-polio. En nuestra serie histórica el porcentaje de muestras en las que se identifica algún EV es variable, con años en los que no se identifica ningún EV (2009 y 2014) hasta años en los que en más del 15% de los niños con PFA se detecta un EV (2002 y 2010), lo que se podría explicar por la circulación epidémica de los enterovirus.

En 2016 en la mitad de los casos de PFA estudiados se identificó un EV en alguna muestra clínica. A lo largo de los años de vigilancia los EV más frecuentemente detectados en los casos de parálisis flácida han sido los EV de la especie B, aunque también se han encontrado Coxsackievirus (de la especie A). En 2016 se detectaron 5 serotipos diferentes, entre ellos dos serotipos no asociados anteriormente con casos de PFA, el EV-D68⁽²³⁾ y el EV-A71.

La vigilancia de enterovirus se estableció como vigilancia complementaria dentro los planes de erradicación de la poliomielitis, con el objetivo de vigilar la circulación de poliovirus. Ahora, cercanos ya a la erradicación mundial de la polio, la OMS quiere reforzar la vigilancia de los enterovirus polio y no-polio impulsando los sistemas de vigilancia ya establecidos⁽⁶⁾.

En España la vigilancia de EV se ha ido reforzando en los últimos años con la incorporación de nuevos laboratorios hospitalarios a la Red de Laboratorios de Vigilancia de EV; en 2016, 9 laboratorios de hospitales localizados en 7 comunidades autónomas participaron en la vigilancia, enviando muestras e información al LNP.

El LNP recibió muestras EV-positivo procedentes de cuadros clínicos diferentes a parálisis flácida aguda – sobre todo meningitis, encefalitis e infecciones respiratorias- recogidas en su mayoría de pacientes pediátricos. Se identificaron 22 serotipos distintos, no se identificó ningún poliovirus. En 2016 la mitad de todos los EV tipados se correspondían con solo 3 serotipos: EV-A71 causando enfermedad neurológica con diferente presentación clínica PFA, mielitis, encefalitis y romboencefalitis; EV-D68 que causó sobre todo infecciones respiratorias y algunas parálisis flácida⁽²³⁾ y E-30 identificado en cuadros de meningitis.

EV-D68 y EV-A71 han tenido relevancia clínica y de salud pública en los últimos años en Europa y otras zonas del mundo por su implicación en enfermedades neurológicas graves⁽²⁴⁾. Desde 2014 se ha descrito un aumento de casos graves de infección respiratoria producidos por EV-D68 con complicaciones neurológicas, PFA y ocasionalmente muerte. En España el primer caso PFA asociado a EV-D68 se notificó a finales de 2015 en Aragón. Otros dos casos se notificaron en Cataluña y Galicia en el primer trimestre de 2016; los tres eran niños menores de 6 años, dos de ellos con diagnóstico de mielitis aguda⁽²³⁾.

El EV-A71 se considera un EV emergente ya que en los últimos 15 años ha causado grandes epidemias de enfermedad mano-boca-pie en países asiáticos. Afecta sobre todo a niños menores de 5 años y con frecuencia cursa con complicaciones neurológicas. En el mundo co-circulan varios genotipos y subgenotipos de EV-A71. En Europa los subgenotipos que más han circulado son el C1 y C2 y se habían asociado con casos esporádicos de enfermedad neurológica⁽²⁵⁾.

En 2016 alrededor del 60% de los EV identificados en los casos de enfermedad neurológica grave fueron EV-A71. También EV-A71 fue el serotipo más identificado en los casos de PFA; los casos de PFA con EV-A71, aparecieron agrupados entre abril y septiembre y se notificaron en comunidades autónomas del noreste, región mediterránea y centro de la península. Cronológicamente los casos aparecieron primero en Cataluña y después en C. Valenciana, Aragón, Madrid y Castilla y León.

En el brote de enfermedad neurológica- romboencefalitis y mielitis- asociada a enterovirus en población pediátrica notificado en Cataluña, se identificaron 112 casos agrupados entre abril y julio de 2016 asociados en su mayoría al EV-A71⁽²⁶⁾. Otros casos de enfermedad neurológica grave en los que se identificó EV-A71 se diagnosticaron en provincias del este - Alicante, Castellón y Valencia- norte -Burgos, Zaragoza y Cantabria - y centro peninsular- Guadalajara y Madrid⁽¹⁷⁾.

Esta epidemia se puede considerar consecuencia de la emergencia de una nueva variante recombinante altamente patógena del subgenogrupo C1 de EV-A71, que previamente no había circulado en nuestro país. En otros países -Francia, Alemania y Dinamarca- también se han declarado casos neurológicos graves debidos a esta nueva cepa⁽²⁷⁾.

El Sistema de Información Microbiológica recoge e informa los EV detectados en las muestras clínicas de pacientes con meningitis. Aunque la notificación no es exhaustiva – actualmente solo notifican 9 comunidades autónomas- sí permite identificar la tendencia y el comportamiento cíclico de la meningitis asociada a enterovirus, que en su mayoría se diagnostican en niños. La tendencia temporal de las meningitis por enterovirus muestra varias ondas epidémicas con picos de notificación en los años 1997, 2000, 2006, 2008, 2012 y 2015. Este sistema, sin embargo no aporta información sobre los enterovirus circulantes, porque la mayoría de las muestras se notifican como “EV no tipados”⁽¹⁴⁾.

El análisis conjunto de los tres sistemas de vigilancia actualmente establecidos -Vigilancia de PFA, Vigilancia de Enterovirus y notificación de Meningitis víricas causadas por enterovirus –genera información sobre la circulación de los enterovirus que causan enfermedad grave en España.

Mientras siga habiendo casos de polio en el mundo es necesario mantener el esfuerzo en las áreas asistencial y de salud pública para identificar la importación de un poliovirus. Además, los últimos brotes de enfermedad neurológica grave por EV-no polio que se han identificado en Europa han señalado la necesidad de mantener una vigilancia regular y sistemática de estas patologías y no solo la vigilancia que se establece cuando se declara un brote.

Se propone aprovechar los sistemas ya establecidos en el marco de la erradicación de la polio, introduciendo mejoras en la vigilancia^(28, 29). Entre las mejoras y objetivos propuestos están:

- asegurar una vigilancia regular capaz de proveer de información sobre la verdadera incidencia de la enfermedad neurológica grave causada por EV
- optimizar la identificación de los diferentes EV en las muestras clínicas:
 - revisando los protocolos de Vigilancia de PFA para que, además de muestras de heces se investiguen sistemáticamente muestras de LCR⁽²⁹⁾
 - actualizando los protocolos de Vigilancia de Enterovirus en infecciones respiratorias y neurológicas graves para que además de muestra de LCR se incluya siempre la recogida de muestras de heces y de exudado respiratorio⁽³¹⁾
 - Utilizando pruebas de laboratorio estandarizados (PCR-RT sensibles y específicas que aseguren la identificación rápida de los EV además de técnicas de secuenciación adecuadas para la tipificación de los EV)⁽³¹⁾
- establecer la relación causal de los enterovirus con la enfermedad neurológica. En este sentido parece cada vez más plausible la causalidad del EV-D68 en las PFA/mielitis en las que se ha identificado en muestras clínicas⁽³²⁾.

REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Vigilancia de la Parálisis Fláccida Aguda y Vigilancia de Enterovirus, España, año 2016. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/Informe_PFA_y_Enterovirus_2016.pdf
2. Global Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update 15/02/2018]; Available from: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/> [Consultado el 20 de febrero de 2018]
3. World Health Organization. Replacing trivalent OPV with bivalent OPV. A critical step in polio eradication. 2017, Immunization, Vaccines and Biologicals. http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/en/ [Consultado el 20 de febrero de 2018]
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de actuaciones necesarias para la consecución del certificado de erradicación de la poliomielitis. Madrid 1998. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Plancertificadoerradicaionpolio.pdf>
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Plan de Acción en España para la Erradicación de la Poliomielitis. Actualización año 2016. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Plan_Erradicacion_Poliomielitis_2016.pdf
6. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Enterovirus surveillance guidelines. 2015. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/272810/EnterovirusSurveillanceGuidelines.pdf
7. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Guidelines on Environmental Surveillance for Detection of Polioviruses. Working Draft. March 2015. http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN_GuidelinesES_April2015.pdf

8. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Responding to a poliovirus outbreak. Standard Operating Procedures for a new polio outbreak in a polio-free country. February 2015. Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/9.5_13IMB.pdf
9. World Health Organization. Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance: the surveillance strategy for poliomyelitis eradication. Weekly Epidemiological Record, 1998. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7316.pdf>
10. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda en España (PFA). 1998. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/sistema-vigilancia-paralisis-flacida-aguda.shtml>
11. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria, Madrid. 2013. RENAVE. ISCIII. Ministerio de Economía y Competitividad, 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
12. Trallero, G. M. Cabrerizo, and A. Avellon, [Role of the National Poliovirus Laboratory for the Program of eradication and poliomyelitis surveillance]. Rev. Esp. Salud Publica, 2013. 87(5): 471-479.
13. Majumdar, M. et al. Isolation of vaccine-like poliovirus strains in sewage samples from the UK. J Infect Dis, 2017. J Infect Dis. 2017 Dec 22. doi: 10.1093/infdis/jix667. [Epub ahead of print]
14. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Resultados del Sistema de Información Microbiológica, 2000-2016. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/sistema-informacion-microbiologica.shtml>
15. Sistema de Información Microbiológica. Vigilancia de enterovirus no polio. Sistema de Información Microbiológica. Años 2006-2009. Boletín Epidemiológico Semanal, 2009. 17 (4): 37-48. <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/50/49>
16. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Informe final de la investigació epidemiològica de quadres neurològics aguts per enterovirus en població pediàtrica. 2016. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2565/informe_investigacio_epidemiologica_quadres_neurologics_aguts_entereovirus_poblacio_pediatria_final_2017.pdf?sequence=11&isAllowed=y
17. M Cabrerizo y Grupo para el Estudio de las Infecciones por Enterovirus y Parechovirus. Importancia de los enterovirus en neuropediatría: de los poliovirus a otros enterovirus. Rev Neu-rol 2017; 64 (Supl 3): S35-S38.
18. WHO Europe Region. Report of the 31th Meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication (RCC). Copenhagen, Denmark. 2017. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2017/31st-meeting-of-the-regional-certification-commission-for-poliomyelitis-eradication-2017>
19. World Health Organization. Circulating vaccine-derived poliovirus outbreaks in 5 countries, 2014-2015. Wkly Epidemiol Rec, 2016. 91(6): 71-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875205>
20. Giambi, C. et al. National immunization strategies targeting migrants in six European countries. Vaccine, 2018 Feb 6. pii: S0264-410X(18)30120-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.060. [Epub ahead of print]
21. Tello Anchueta O. [Current phase of control of epidemiological surveillance of poliomyelitis in Spain]. Rev Esp Salud Publica, 2013. 87 (5):481-496. https://www.mschs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol87/vol87_5/RS875C_481.pdf
22. de Crom S.C. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. Eur. J. Pediatr, 2016. 175(8): p. 1023-1029. doi: 10.1007/s00431-016-2725-7
23. María Cabrerizo, Juan Pablo García-Iñiguez, Francina Munell, Alfonso Amado, Paula Madurga-Revilla, Carlos Rodrigo, Sonia Pérez, Ana Martínez- Sapiña, Andrés Antón, Gerardo Suárez, Nuria Rabella, Víctor del Campo, Almudena Otero, Josefa Masa-Calles. First cases of severe flaccid paralysis associated with enterovirus D68 infection in Spain, 2015-2016. Pediatr Infect Dis J. 2017 Jun 28.36(12):1214-1216. DOI:10.1097/INF.0000000000001668
24. ECDC. Rapid Risk Assessment-Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries. 2016 8/8/2016; Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/01-08-2016-RRA-Enterovirus%2071-Spain,%20France,%20Netherlands.pdf>
25. ECDC. Outbreak of Enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, Spain. 2016 14/6/2016; Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/07-06-2016-RRA-Enterovirus%2071-Spain.pdf>

26. Casas-Alba, D., 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. 23:874-881. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.016>
27. Midgley S.E. et al. Co-circulation of multiple subtypes of enterovirus A71 (EV- A71) genotype C, including novel recombinants characterised by use of whole genome sequencing (WGS), Denmark 2016. *Euro Surveill*, 2017. 22(26). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.26.30565
28. Desai S., et al., Performance of acute flaccid paralysis surveillance compared with World Health Organization standards. *J Paediatr Child Health*, 2015. 51:209-14. PMID: 25074234; DOI: 10.1111/jpc.12691
29. Suresh, S., S. Forgie, and J. Robinson. Non-polio Enterovirus detection with acute flaccid paralysis: A systematic review. *J. Med. Virol*, 2018. 90:3-7. DOI: 10.1002/jmv.24933
30. Harvala H. et al. Surveillance and laboratory detection for non-polio enteroviruses in the European Union/ European Economic Area 2016. *Euro Surveill* 2017. 22(45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.45.16-00807.
31. Harvala, H. et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*, 2018. 101: 11-17. doi: 10.1016/j.jcv.2018.01.008. [Epub ahead of print]
32. Dyda A. et al. The association between acute flaccid myelitis (AFM) and Enterovirus D68 (EV-D68) - what is the evidence for causation? *Euro Surveill*, 2018. 23(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00310.