



La amenaza que no cesa: enterovirus D68, mielitis flácida aguda y vigilancia epidemiológica

The unremitting threat: enterovirus D68, acute flaccid myelitis, and epidemiological surveillance

AUTORES

- (1) Cristina Guijarro-Castro (2) María Cabrerizo Sanz (3) Josefa Masa Calles

FILIACIONES

- (1) Subdirección General de Calidad Asistencial. Ministerio de Sanidad. MADRID, ESPAÑA.
 (2) Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis Víricas (Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Víricas Inmunoprevenibles). Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. MADRID, ESPAÑA.
 (3) Epidemiología de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. MADRID, ESPAÑA.

CORRESPONDENCIA

Cristina Guijarro-Castro tguijarro@sanidad.gob.es
 Subdirección General de Calidad Asistencial. Ministerio de Sanidad.
 Paseo del Prado, 18-20. CP 28014, Madrid, España.

CITA SUGERIDA

Guijarro-Castro C, Cabrerizo Sanz M, Masa Calles J. La amenaza que no cesa: enterovirus D68, mielitis flácida aguda y vigilancia epidemiológica. *Rev Esp Salud Pública*. 2025; 99: 3 de abril e202504019.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

Hemos leído con interés el artículo de Nguyen-Tran *et al.*, publicado en *Lancet Microbe* (1), sobre la vigilancia epidemiológica del enterovirus D68 (EV-D68), que es un virus de ácido ribonucleico (ARN) que se propaga por la vía aérea y causa síntomas respiratorios graves. Los estudios de laboratorio en modelos animales indican que este virus, además, puede infectar neuronas motoras de la médula espinal, lo que conduce a una parálisis similar a la producida por el poliovirus, y denominada mielitis flácida aguda (MFA). Aunque se están investigando tratamientos como el uso de anticuerpos monoclonales y posibles vacunas en etapas tempranas, actualmente no existen terapias o vacunas aprobadas para combatir la infección por EV-D68.

El EV-D68 se descubrió en 1962 en California después de haber sido aislado de muestras respiratorias de niños con neumonía y es un enterovirus no-polio con propiedades biológicas y clínicas similares a las de los rinovirus humanos, por lo que inicialmente se clasificó como rinovirus. El primer gran brote de EV-D68 se produjo en otoño de 2014 en Norteamérica (2,3),

con numerosos casos de niños que sufrieron MFA tras la infección respiratoria. Posteriormente, en 2016 y 2018, otros brotes estacionales se han producido en Norteamérica y Europa (4-6), así como en otras partes del mundo como Brasil (7), Argentina (8) y Australia (9). Una estimación acumulada basada en los brotes de enterovirus D68 desde 2014 indica que más de seiscientos cincuenta niños en Estados Unidos han quedado afectados, la mayoría con parálisis permanente (4).

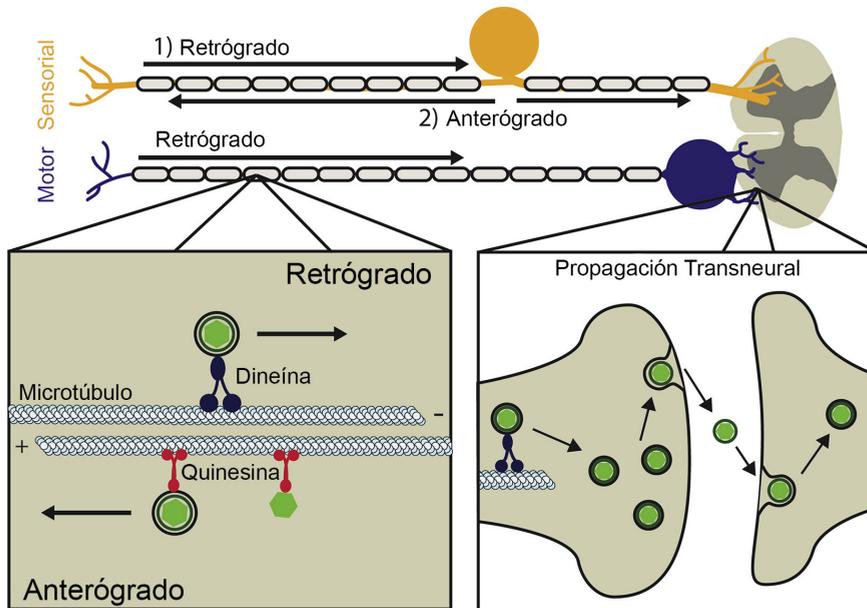
Este patrón bienal de circulación del EV-D68 se vio truncado por las medidas restrictivas impuestas durante la pandemia de la COVID-19, y tras la ausencia de un aumento previsto de casos en 2020, la población susceptible se iría acumulando de manera indetectable, y podría resultar en un futuro gran brote, como ocurrió entre finales de 2021 y 2022, tanto en Europa como en EE.UU. (4,11) Sin embargo, este aumento de circulación del EV-D68 no se asoció con un aumento en los casos de MFA, sin estar todavía clara la razón (4). Es posible que algunas de las variantes emergidas en 2021-2022 sean menos neurotró-

picas. Otra posibilidad es que la coinfección con otros virus respiratorios, incluidos rinovirus, SARS-CoV-2 o el virus respiratorio sincitial, proporcionen protección inmunológica frente al EV-D68, evitando las afectaciones neurológicas (12). Entender la epidemiología del EV-D68 sigue siendo una cuestión clave para predecir futuros brotes e identificar su relación causal con la MFA. Además, el estudio de estas infecciones es una oportunidad para iniciar un programa de vigilancia inmunológica que permita un desarrollo rápido

de nuevas vacunas en el caso de un resurgimiento de este patógeno, con gran repercusión en la Salud Pública.

En el artículo se describe la iniciativa *PREMISE* (*Pandemic Response Repository through Microbial and Immunological Surveillance and Epidemiology*), que se centra en la vigilancia microbiana e inmunológica para responder a las pandemias. Su objetivo es realizar análisis inmunológicos en cohortes humanas para detectar reactividad contra virus potencialmente pan-

Figura 1
Entrada al SNC a través de neuronas periféricas infectadas.

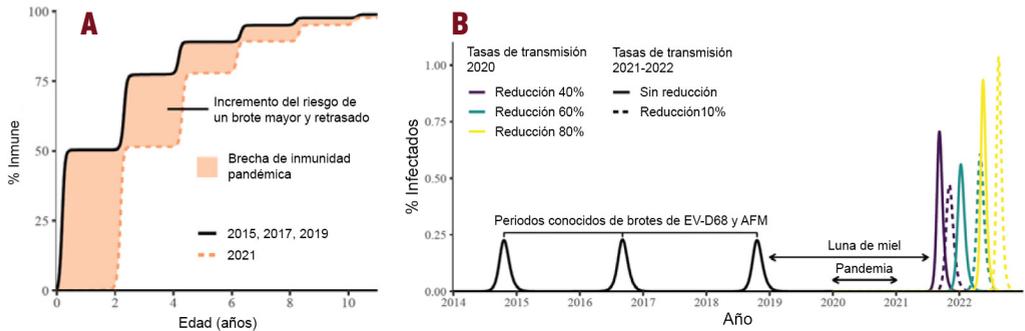


Fuente: <https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273%2819%2930641-5>

Este artículo tiene una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional. Usted es libre de Compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) bajo los siguientes términos: Atribución (debe darse el crédito apropiado, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se realizaron cambios. Puede hacerlo en cualquier manera razonable, pero no de alguna manera que sugiera que el licenciente lo respalda a usted o su uso); No comercial (no podrá utilizar el material con fines comerciales); Sin derivados (si remezcla, transforma o construye sobre el material, no puede distribuir el material modificado); Sin restricciones adicionales (no puede aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros hacer cualquier cosa que la licencia permita).

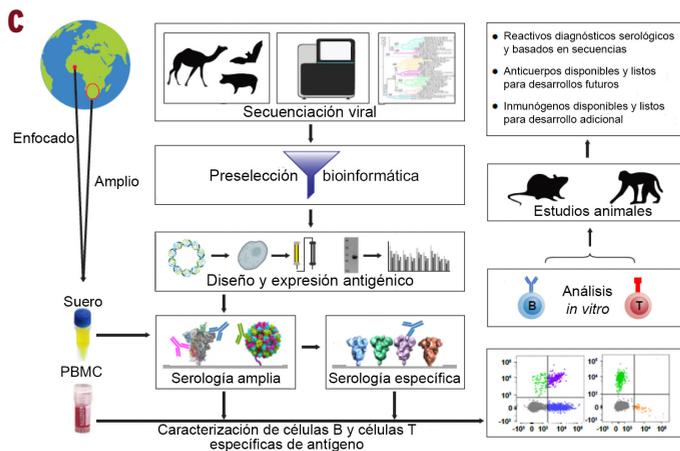
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Figura 2
 Impacto de la brecha de inmunidad en la dinámica del enterovirus D68, implicaciones para futuras pandemias y preparación mediante la vigilancia inmunológica.



A: La brecha de inmunidad, predicha mediante el modelo SIR, entre la inmunidad a nivel poblacional al inicio de los años impares típicos (2015, 2017, 2019), que siguieron a grandes brotes bienales, y la inmunidad a nivel poblacional a principios de 2021, asumiendo una reducción del 40% en las tasas de transmisión en 2020 debido a intervenciones no farmacéuticas destinadas a reducir la propagación del SARS-CoV-2.

B: Predicciones del modelo SIR respecto a futuros brotes de EV-D68 tras un período de *luna de miel* o baja transmisión, durante el cual la población susceptible se acumula de manera indetectable, resultando en un futuro gran brote. Suponemos una reducción del 40% al 80% en las tasas de transmisión durante 2020, seguida de un levantamiento total (sin reducción en la tasa de transmisión; líneas continuas) o parcial (con una reducción del 10% en la tasa de transmisión; líneas discontinuas) de las intervenciones en 2021-2022. Las reducciones en las tasas de transmisión se modelan en relación con sus valores prepandémicos correspondientes.



C: El flujo de trabajo de *PREMISE* comienza con la recolección de muestras de suero y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de amplias cohortes específicas. Usando varias bases de datos, se seleccionan secuencias para proporcionar antígenos para su diseño y expresión. Las muestras de suero se analizan con estos antígenos mediante serología amplia y específica, y si se detecta una señal, se analizan las PBMC para caracterizar las células B y T específicas del antígeno. Finalmente, se realizan análisis *in vitro* seguidos de estudios en animales, para identificar inmunógenos adecuados para el descubrimiento de vacunas y anticuerpos monoclonales para prevención y tratamiento de la infección por EV-D68.

Fuente: Nguyen-Tran H, Park SW, Messacar K, Dominguez SR, Vogt MR, Permar S, Permaul P, Hernandez M, Douek DC, McDermott AB, Metcalf CJE, Grenfell B, Spaulding AB. *Enterovirus D68: a test case for the use of immunological surveillance to develop tools to mitigate the pandemic potential of emerging pathogens.* Lancet Microbe. 2022 Feb; 3(2): e83-e85. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00312-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00312-8). Epub 2022 Jan 7. PMID: 35036969; PMCID: PMC8741221.

démicos y encontrar regiones inmunogénicas para el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales. Los resultados incluirán información sobre las regiones inmunogénicas, que son áreas específicas del virus que inducen una respuesta inmune, y sobre anticuerpos específicos frente a virus alarmantes, además de datos seroepidemiológicos que contribuirán a la respuesta pandémica. *PREMISE* no es una red global de serovigilancia ni un sistema de alerta temprana, sino que utiliza la información de estas redes para diseñar productos inmunológicos. Su enfoque inmunológico busca complementar los enfoques virológicos para acelerar la respuesta ante amenazas pandémicas, usando el enterovirus D68 como caso de estudio.

Usar el EV-D68 como caso de prueba para *PREMISE* proporcionará información sobre la seroepidemiología de este virus y establecerá un bio-repositorio inmunológico para acelerar la capacidad de responder a futuros brotes de MFA por EV-D68, así como establecer mejores prácticas para la vigilancia inmunológica de patógenos pandémicos futuros. ④

BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen-Tran H, Park SW, Messacar K, Dominguez SR, Vogt MR, Permar S, Permaul P, Hernandez M, Douek DC, McDermott AB, Metcalf CJE, Grenfell B, Spaulding AB. *Enterovirus D68: a test case for the use of immunological surveillance to develop tools to mitigate the pandemic potential of emerging pathogens*. *Lancet Microbe*. 2022 Feb; 3(2): e83-e85. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00312-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00312-8). Epub 2022 Jan 7. PMID: 35036969; PMCID: PMC8741221.
2. 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 (9978):1662-1671. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62457-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62457-0)
3. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, Murti M, Gustafson R, Pollock S, Hoyano D, Rempel S, Allison S, De Serres G, Dickinson JA, Tellier R, Fonseca K, Drews SJ, Martineau C, Reyes-Domingo F, Wong T, Tang P, Kraiden M. *Systematic community- and hospital-based surveillance for enterovirus-D68 in three Canadian provinces, August to December 2014*. *Euro Surveill*. 2015;20(43). doi: <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.43.30047>
4. Whitehouse ER, Lopez A, English R, Getachew H, Ng TFF, Emery B, Rogers S, Kidd S. *Surveillance for Acute Flaccid Myelitis-United States, 2018-2022*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024 Feb 1;73(4):70-76. doi: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7304a1>. PMID: 38300829; PMCID: PMC10843070.
5. Barnadas C, Midgley SE, Skov MN, Jensen L, Poulsen MW, Fischer TK. *An enhanced Enterovirus surveillance system allows identification and characterization of rare and emerging respiratory enteroviruses in Denmark, 2015-16*. *J Clin Virol*. 2017 Aug; 93:40-44. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.017>
6. González-Sanz R, Taravillo I, Reina J, Navascues A, Moreno-Docón A, Aranzamendi M, Romero MP, Del Cuerpo M, Pérez MC, Pérez S, Otero A, Cabrerizo M. *Enterovirus D68-associated respiratory and neurological illness in Spain, 2014-2018*. *Emerging Microbes & Infections* 8:1438-1444 (2019). doi: <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2019.1668243>
7. Raboni SM, Giamberardino HI, Debur MC, Santos JS. *Enterovirus D68-associated respiratory infection in southern Bra-*

- zil, 2018-A population-based laboratory surveillance. *J Clin Virol*. 2020 Aug; 129:104503. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104503>. Epub 2020 Jun 11.
- 8.** Ruggieri V et al. *Enterovirus D68 infection in a cluster of children with acute flaccid myelitis*. Buenos Aires, Argentina, 2016 *Eur J Paediatr Neurol* (2017).
- 9.** Levy A et al. *Enterovirus D68 disease and molecular epidemiology in Australia*. *J Clin Virol* (2015).
- 10.** Benschop KS, Albert J, Anton A, Andrés C, Aranzamendi M, Armannsdóttir B, Bailly JL, Baldanti F, Baldvinsdóttir GE, Beard S, Berginc N, Böttcher S, Blomqvist S, Bubba L, Calvo C, Cabrerizo M, Cavallero A, Celma C, Ceriotti F, Costa I, Cottrell S, Del Cuerpo M, Dean J, Dembinski JL, Diedrich S, Díez-Domingo J, Dorenberg D, Duizer E, Dyrda R, Fanti D, Farkas A, Feeney S, Flipse J, De Gascun C, Galli C, Georgieva I, Gifford L, Guiomar R, Hönemann M, Ikonen N, Jeannoël M, Josset L, Keeren K, López-Labrador FX, Maier M, McKenna J, Meijer A, Mengual-Chuliá B, Midgley SE, Mirand A, Montes M, Moore C, Morley U, Murk JL, Nikolaeva-Glomb L, Numanovic S, Oggioni M, Palminha P, Pariani E, Pellegrinelli L, Piralla A, Pietsch C, Piñeiro L, Rabella N, Rainetova P, Uceda Rentería SC, Romero MP, Reynders M, Roorda L, Savolainen-Kopra C, Schuffenecker I, Soynova A, Swanink CM, Ursic T, Verweij JJ, Vila J, Vuorinen T, Simmonds P, Fischer TK, Harvala H. *Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021*. *Euro Surveill*. 2021Nov;26(45):2100998. doi: <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917ES.2021.26.45.2100998>
- 11.** Fall A, Abdullah O, Han L, Norton JM, Gallagher N, Forman M, Morris CP, Klein E, Mostafa HH. *Enterovirus D68: Genomic and Clinical Comparison of 2 Seasons of Increased Viral Circulation and Discrepant Incidence of Acute Flaccid Myelitis-Maryland, USA*. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 11, November 2024, ofae656. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae656>
- 12.** Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. *The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity*. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:195-210. PMID:36253478. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-022-00807-9>