



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Brote de meningitis por echovirus serotipo 30 en la Comunidad Valenciana

M. Lirios Juliá<sup>a</sup>, Javier Colomina<sup>a,b,\*</sup>, Victoria Domínguez<sup>a</sup>, Nieves Orta<sup>a</sup> y Antonio Guerrero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Área de Diagnóstico Biológico, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación en Patología Infecciosa, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2008

Aceptado el 14 de julio de 2008

On-line el 9 de abril de 2009

#### Palabras clave:

Meningitis

Brote

Enterovirus

Echovirus

España

#### Keywords:

Meningitis

Outbreak

Enterovirus

Echovirus

Spain

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Las meningitis asépticas pueden estar causadas por distintos agentes, si bien en muchos casos no se llega a conocer la etiología. El objetivo del presente estudio ha sido analizar las características clínicas y epidemiológicas de un brote de meningitis detectado en el Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana.

**Material y método:** Se realizó un estudio de los niños hospitalizados entre noviembre y diciembre de 2006 con clínica de meningitis, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivos bacterianos de LCR negativos. Se realizó una encuesta epidemiológica entre casos y familiares. Mediante técnica de biología molecular se realizó la detección y el análisis filogenético de virus.

**Resultados:** El brote implicó al menos a 44 pacientes pediátricos. La media de edad  $\pm$  desviación estándar fue de  $5,5 \pm 2,9$  años. La estancia media de hospitalización fue de 3,1 días y todos los pacientes evolucionaron de forma favorable. En 24 pacientes se dispuso de muestra suficiente de LCR para la detección de virus por técnica de reacción en cadena de la polimerasa; en 12 de ellos (50%) se obtuvo un resultado positivo para enterovirus, que fue finalmente tipificado como echovirus 30. Este serotipo se detectó recientemente en otras zonas geográficas de España.

**Conclusiones:** La detección de echovirus 30 en LCR junto con la presentación epidémica ha permitido determinar la etiología del brote. Este hallazgo coincide en el tiempo con otros brotes de echovirus serotipo 30 detectados en España, lo que puede explicar la situación epidémica ocurrida durante el año 2006 en la Comunidad Valenciana. La existencia de una red nacional de vigilancia de infecciones sistémicas por enterovirus permitiría conocer sus patrones de circulación y detectar los nuevos serotipos emergentes.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Meningitis outbreak caused by Echovirus serotype 30 in the Valencian Community

### ABSTRACT

**Background and objective:** Aseptic meningitis can be caused by several agents, and in many cases the etiology remains unknown. The aim of this study to analyze the clinical and epidemiological characteristics of a meningitis outbreak detected in Health Department 11 of the Valencian Community (Spain).

**Material and methods:** The study was performed in children hospitalized between November and December 2006 with meningitis symptoms, CSF pleocytosis, and negative CSF bacteriological culture. An epidemiological survey was conducted among cases and family members. Virus detection and phylogenetic analysis were performed with molecular biology techniques.

**Results:** The outbreak affected at least 44 children, with a mean age (standard deviation) of 5.5 years (2.9). The average hospital stay was 3.1 days and outcome was favorable in all cases. In 24 patients the CSF specimen sufficed for viral detection by PCR; enteroviruses ultimately serotyped as echovirus 30 were detected in 12 of them (50%). This serotype has been recently found in other parts of our country.

**Conclusions:** Detection of echovirus 30 in CSF and the epidemiological presentation of cases enabled determination of the etiology of the outbreak. This finding coincided in time with other outbreaks of echovirus 30 in Spain, a fact that may explain the epidemic situation in the Valencian Community during 2006. Establishment of a national surveillance network for monitoring systemic enterovirus infection would provide data on the circulation patterns and identify new emerging serotypes.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcolomina@hospital-ribera.com (J. Colomina).

## Introducción

El término de meningitis aséptica describe un proceso inflamatorio de las meninges en el que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es de aspecto claro, presenta pleocitosis de predominio linfocitario, aumento moderado de proteínas y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos utilizados comúnmente<sup>1</sup>.

Las meningitis asépticas pueden estar causadas por distintos agentes, si bien en muchos casos no se llega a conocer la etiología. Los virus son los agentes etiológicos que se detectan con más frecuencia, con distintos patrones epidemiológicos según el tiempo y el lugar. Desde la introducción de la vacuna de la parotiditis, la causa más frecuente de meningitis viral en niños son los enterovirus no polio, que incluyen los virus *Coxsackie* A y B, echovirus y los enterovirus “numerados”. Estos virus causan entre el 80 y el 90% de los casos en los que se ha podido demostrar la etiología<sup>2,3</sup>.

En España, generalmente, las infecciones enterovirales (entre ellas la meningitis) se presentan de forma epidémica en los meses cálidos, aunque en los últimos años se han descrito brotes en otoño-invierno<sup>4</sup>. Habitualmente son infecciones que presentan un curso agudo, benigno y con buen pronóstico, aunque la imposibilidad de descartar con certeza una meningitis bacteriana hace que se ingrese a muchos de los casos y reciban tratamiento antibiótico intravenoso hasta conocer la negatividad de los cultivos bacterianos.

El reservorio de los enterovirus humanos es exclusivamente humano. Los virus se hallan presentes en el tracto intestinal, por lo que es frecuente detectarlos en aguas residuales y terrenos húmedos. Aunque el mecanismo de transmisión más frecuente es el interhumano por vía entérica, algunos serotipos causantes de enfermedad respiratoria o conjuntival se transmiten a través de secreciones de esas zonas<sup>5</sup>.

Los niños son la población más vulnerable, en los que se alcanzan las tasas más elevadas de infección durante los primeros meses de vida. Debido a la amplia distribución de los enterovirus, un segundo pico de incidencia suele acontecer durante la edad escolar. De esta manera, los niños constituyen los principales transmisores de la infección, especialmente en el ámbito familiar y escolar<sup>6</sup>.

En España, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica no ha observado grandes cambios en los patrones de notificación de meningitis infecciosas en los últimos años, con excepción de un incremento notable del número de casos de meningitis viral en niños durante el año 2006 en la Comunidad de Madrid<sup>7</sup>, probablemente porque en esta comunidad la meningitis viral es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1997, y por lo tanto, los casos se encuentran mejor documentados. El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas y epidemiológicas de un brote de meningitis aséptica que motivó la hospitalización de un número considerable de niños pertenecientes a nuestro Departamento de Salud, durante este mismo año.

## Material y métodos

### Ámbito de estudio

El Hospital Universitario de La Ribera es el hospital de referencia del Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana. Se encuentra situado en la localidad de Alzira y atiende a toda la población de la comarca de la Ribera Alta (1.011 km<sup>2</sup> de superficie) en la provincia de Valencia. Esta zona geográfica está cerca del mar, con una altitud media de 14 m sobre el nivel del mar, y se encuentra atravesada por el río Júcar y diversos

afluentes. El clima es de tipo mediterráneo, con una brusca transición del estiaje estival a las abundantes lluvias otoñales, que producen frecuentes inundaciones. El área dependiente del hospital engloba a unos 262.783 habitantes (con 39.105 niños menores de 14 años), lo que representa un 5,7% de la población de la Comunidad Valenciana. La densidad de población del área es unos 200 habitantes/km<sup>2</sup> y el 77% vive en municipios de más de 10.000 habitantes.

### Sujetos de estudio

Durante el año 2006 se procesaron 109 muestras de LCR procedentes de niños menores de 14 años, en las que se solicitó descartar una infección del sistema nervioso central, y se revisaron los casos que cumplieran los criterios de inclusión siguientes: a) niño con síndrome meníngeo que requiriese ingreso hospitalario; b) pleocitosis en el LCR, y c) cultivos bacterianos de LCR negativos. El estudio incluyó a un total de 44 niños según la definición de caso.

### Fuentes de información y variables de estudio

La recogida de datos se realizó de forma sistemática a través de la historia clínica informatizada del hospital. Se obtuvieron datos referentes a edad, sexo, sintomatología clínica y estancia hospitalaria. Se realizó también una encuesta epidemiológica a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre casos y familiares, que incluyó información acerca de la zona de residencia, colegio, composición del núcleo familiar, relación con otros casos, desplazamientos fuera de la ciudad y consumo de alimentos, entre otros.

En todos los casos se realizaron estudios cito-bioquímicos (recuento y fórmula leucocitaria, glucorraquia y proteinorraquia) de LCR en el momento del ingreso; se consideró pleocitosis como la presencia de más de 10 leucocitos/ $\mu$ l.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS. Para contrastar hipótesis de comparación de proporciones, se usó el test exacto de Fisher, aceptando una significación estadística para  $p < 0,05$ .

### Análisis microbiológicos

Todos los LCR se procesaron para estudios bacteriológicos mediante examen directo tras tinción de Gram y cultivos bacterianos convencionales (agar chocolate, agar sangre e infusión cerebro-corazón), que se incubaron a 37 °C en atmósfera de 5% de dióxido de carbono por un período mínimo de 72 h (según del Clinical and Laboratory Standards Institute). Mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple, se realizó la detección de herpesvirus, incluidos virus herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus, herpes virus humano 6 y virus Epstein Barr<sup>8</sup>.

En los pacientes en los que se dispuso de muestra suficiente, se remitieron alícuotas de LCR al Centro Nacional de Microbiología para estudio de enterovirus mediante retrotranscriptasa (RT)-*nested* PCR<sup>9</sup>. Se estudió un total de 24 muestras. En los casos positivos, se llevó a cabo la tipificación molecular de serotipos de enterovirus mediante secuenciación génica, para lo cual se amplificó la región 3'-terminal del gen que codifica la proteína viral VP1. El producto de la amplificación se secuenció y el serotipo se determinó mediante comparación de la secuencia amplificada con las secuencias publicadas en la base de datos GenBank. El árbol filogenético se construyó utilizando el programa MEGA (versión 3.1) basado en el método de Neighbor-joining y

el modelo de sustitución Kimura-dos parámetros (con un *bootstraps* de 1.000 seudorrepeticiones)<sup>9</sup>.

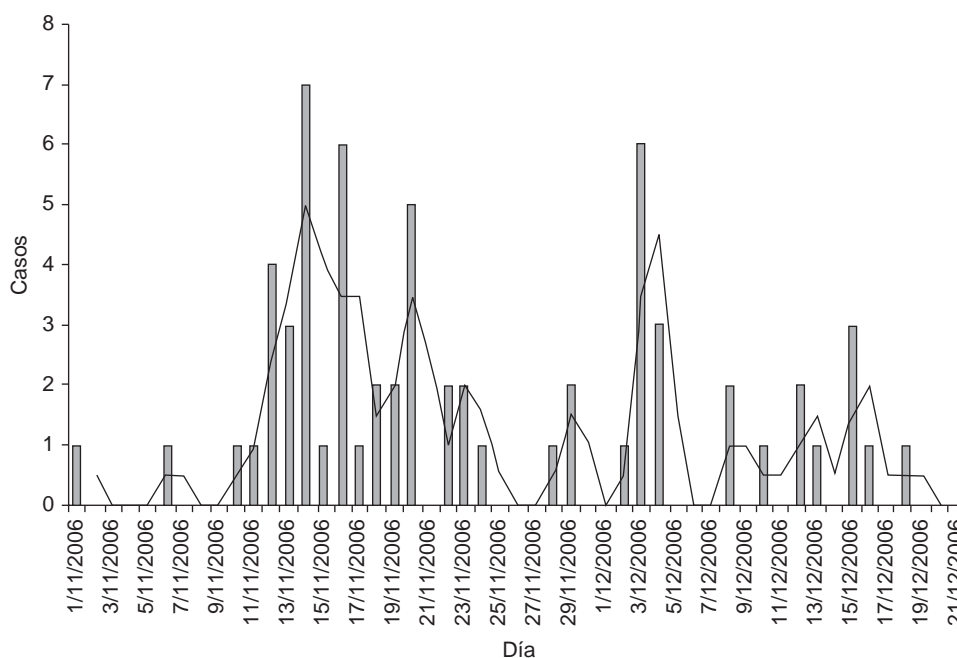
**Resultados**

Entre noviembre y diciembre de 2006 se detectó un brote de meningitis aséptica en nuestro Departamento de Salud que incluyó a 44 niños según la definición de caso, cifra 12,0 veces superior a la observada durante el mismo período del año 2005. En la *figura 1* se presenta la evolución temporal de los casos. El rango de edad de los pacientes osciló entre los 2 y los 14 años, con una edad media ± desviación estándar de 5,5 ± 2,9 años. La mayor

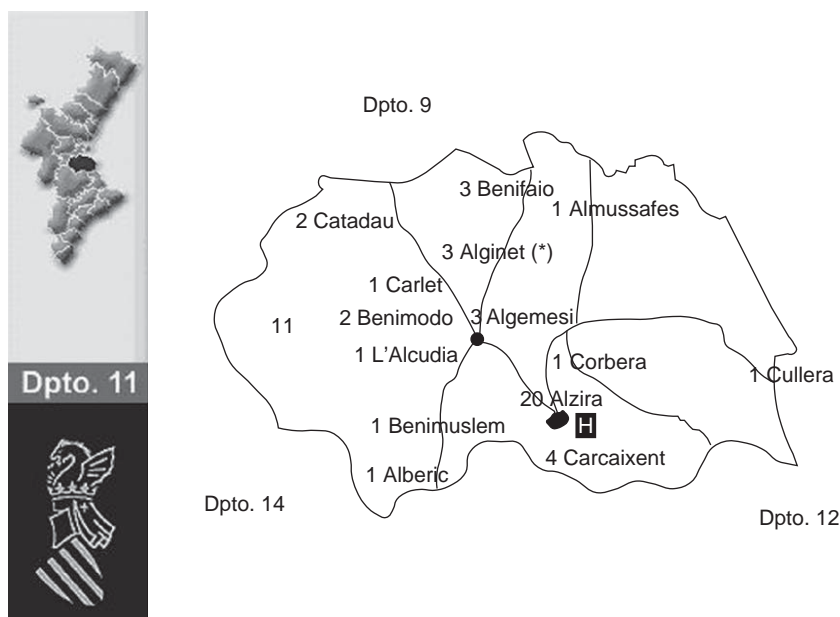
incidencia se presentó en los niños de 2–5 años (64% de los casos). El 72% de los pacientes eran varones.

La tasa de ataque estimada fue de 11,3/10.000 niños. En la *figura 2* se muestra la distribución geográfica de los casos. Se observó agrupación de casos en algunos colegios. Un total de 42 niños (95,5%) estaban escolarizados, 8 de los cuales acudían al mismo colegio situado en la población donde se dio el número mayor de casos (Alzira, con 20 casos). Todos los casos fueron autóctonos y no habían viajado en los últimos meses.

Los síntomas y los signos más frecuentes fueron cefalea y fiebre. Más de la mitad de los pacientes (51%) presentó la tríada típica de fiebre, vómitos y rigidez de nuca (*tabla 1*). Otros síntomas observados esporádicamente fueron dolor abdominal



**Figura 1.** Curva epidémica (frecuencia de casos/día) del brote de meningitis aséptica.

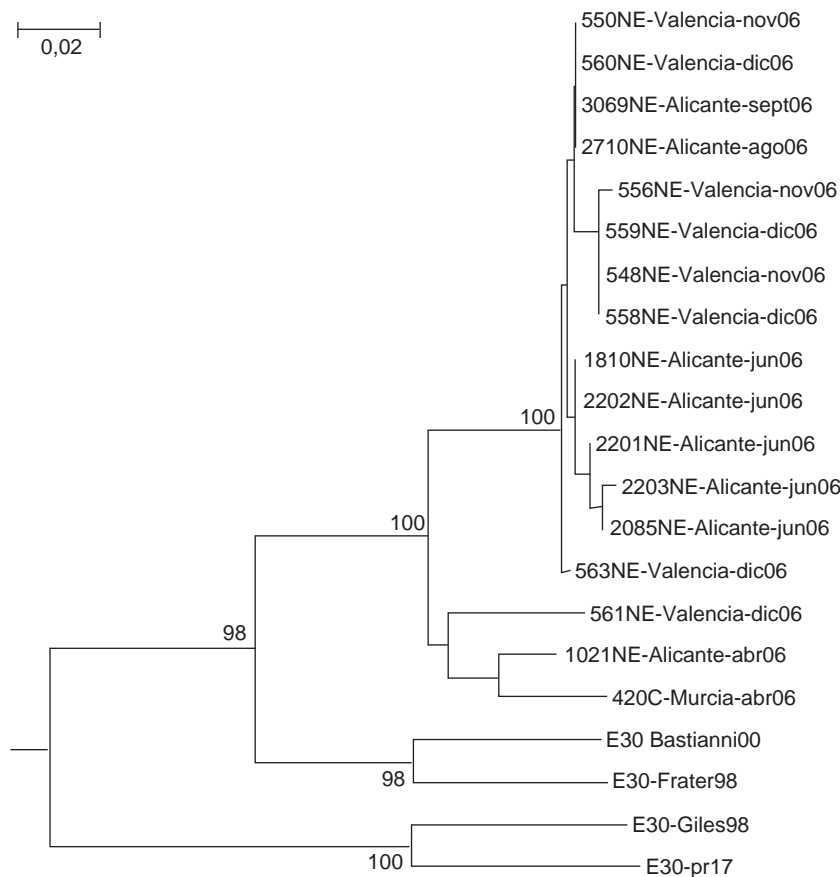


**Figura 2.** Distribución geográfica de los casos de meningitis aséptica en el Departamento de Salud n.º 11 de la Comunidad Valenciana. \*Primer caso (10/11/2007).

**Tabla 1**  
Presencia de síntomas y signos por grupos de edad

Síntomas	Global (%)	Grupos de edad (años)*		
		0–4 (%) (n = 19)	5–9 (%) (n = 20)	10–14 (%) (n = 5)
Cefalea	97,7	100,0	95,0	100,0
Vómitos	90,9	94,7	90,0	80,0
Fiebre	97,7	100,0	100,0	80,0
Rigidez de la nuca	54,5	63,2	45,0	60,0
Triada clásica	50,0	57,9	40,0	60,0
Dolor abdominal	11,4	10,5	15,0	0,0

\* No se detectaron diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ) entre los distintos grupos<sup>20</sup>.



**Figura 3.** Árbol filogenético de la región VP1 de las cepas de enterovirus detectadas.

(5 casos), dolor de espalda (1), fotofobia (1) y cuadro catarral (1). No se apreciaron diferencias ( $p < 0,05$ ) en la frecuencia de síntomas entre los distintos grupos de edad.

El análisis cito-bioquímico de LCR mostró que sólo el 39% de los casos presentaba una pleocitosis de predominio linfocitario, aunque es bien conocido que las meningitis virales empiezan inicialmente con granulocitosis en LCR<sup>10,11</sup>. Los recuentos celulares oscilaron entre 15 y 1.100, con una media de 170 células/ $\mu$ l. El 50% de los pacientes tuvo recuentos superiores a 100 células/ $\mu$ l. Los valores de proteínas en LCR, que oscilaron entre 15 y 96 mg/dl, estuvieron patológicamente elevados en sólo el 9% de los pacientes, mientras que la glucorraquia fue normal en todos los casos.

La estancia media de hospitalización fue de 3,1 días, y ningún paciente permaneció en el hospital más de 5 días.

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente, sin que se registraran secuelas, ni casos de fallecimiento. Quince pacientes iniciaron tratamiento empírico con cefotaxima por sospecha de meningitis bacteriana, pero a todos ellos se les retiró el antibiótico antes de los 3 días ante la ausencia de crecimiento en los medios de cultivo bacterianos y la mejoría clínica.

Todos los LCR fueron negativos para detección de ADN de virus de la familia herpes. En 24 pacientes se dispuso de muestra suficiente para detección de enterovirus por técnica de RT-PCR. En 12 de ellos (50%) se obtuvo un resultado positivo, que fue finalmente tipificado en el Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología como echovirus serotipo 30. En la figura 3 se muestra el análisis filogenético de las cepas detectadas. Las agrupaciones generadas mediante el análisis neighbor-joining demuestran una relación estrecha entre las cepas aisladas en la

zona de estudio durante los meses de noviembre y diciembre, con cepas que previamente se habían detectado en las provincias de Alicante y Murcia durante la primavera de ese mismo año.

## Discusión

Las enfermedades por enterovirus son muy prevalentes y tienen una distribución mundial, que varía según la estación climática, la región, la edad y la situación socioeconómica. Los lactantes y los niños pequeños son los que con mayor frecuencia presentan meningitis por enterovirus, ya que constituyen los huéspedes más susceptibles (ausencia de exposición previa e inmunidad protectora).

Los resultados presentados en este estudio demuestran la existencia de un brote de meningitis aséptica por echovirus serotipo 30 en el Departamento 11 de Salud de la Comunidad Valenciana, entre los meses de noviembre y diciembre de 2006, que implicó al menos a 44 pacientes pediátricos. Este brote ha permitido analizar los parámetros epidemiológicos y de laboratorio de meningitis por enterovirus en esta población y, por primera vez, se describen las características de un brote de este tipo en la zona descrita.

La detección de echovirus 30 en el LCR de pacientes afectados, junto con la presentación epidémica, nos permite determinar la etiología del brote. Este serotipo es uno de los enterovirus identificados con más frecuencia en España<sup>12,13</sup>. Así lo constatan diversos autores que catalogan a echovirus 30 (junto con echovirus 6 y echovirus 9) como uno de los serotipos de carácter más endémico, ya que presenta un patrón de brotes con una periodicidad de 3–4 años, y aislamientos esporádicos en los años intermedios<sup>14,15</sup>. Por el contrario, otros serotipos, como el echovirus 4 y el echovirus 13, muestran un comportamiento más explosivo y aparecen con una incidencia extrema tras varios años de ausencia, para luego desaparecer otra vez de la circulación<sup>16,17</sup>.

El brote detectado coincide en el tiempo con otros brotes de echovirus serotipo 30 detectados en España. Así, la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid detectó 489 casos de meningitis viral desde la semana 1 hasta la semana 45 de 2006, cifra 2,29 veces superior a la observada en el mismo período del año 2005 (214 casos). En este estudio, se confirmó el agente causal en sólo el 10% de los casos, identificándose enterovirus en 49 pacientes y siendo los serotipos predominantes el echovirus 30 (62%) seguido de echovirus 6 (19%)<sup>7</sup>. Durante el año 2006, también se detectó un aumento en el número de casos diagnosticados de meningitis por enterovirus en las Islas Baleares; al igual que en la Comunidad de Madrid, los echovirus más frecuentes fueron los serotipos 30 y 6<sup>18</sup>.

Los mecanismos de transmisión de enterovirus no se conocen totalmente. La vía fecal-oral, habitualmente de persona a persona, es la forma predominante y es el mecanismo de transmisión que mejor explica la distribución de casos en el brote descrito, aunque no puede excluirse el contagio con secreciones faríngeas. Se desechó la hipótesis de transmisión a través de la red de abastecimiento de agua o de alguna fuente incontrolada, a partir de la información derivada de los controles de calidad microbiológicos de agua de consumo y por la propia distribución heterogénea del brote. En el ámbito hospitalario, como medidas de control se indicó aislamiento entérico y respiratorio de los pacientes ingresados y se hizo una serie de recomendaciones de higiene personal a los casos y sus familias, como el lavado de manos, no intercambiar ni chupar objetos de uso personal, uso de bata obligatoria para la persona que esté en contacto directo con el paciente y uso de guantes cuando se manipule posible material contaminado.

Desde el punto de vista clínico, el 51% de los pacientes mostraron la tríada típica de fiebre, vómitos y rigidez de nuca. No obstante, el análisis comparativo de las características clínicas y epidemiológicas registradas en este estudio no muestra diferencias sustanciales respecto a lo ya publicado en la bibliografía<sup>1,11,19</sup>.

El diagnóstico de confirmación de meningitis por enterovirus se obtiene después de comprobar la presencia de éste en el LCR. El cultivo celular se ha considerado como el método de referencia para el diagnóstico microbiológico, pero la baja carga viral en el LCR de pacientes afectados es la causa de la obtención de falsos negativos en bastantes ocasiones<sup>20</sup>. Por estas razones, la detección del ARN viral mediante PCR se considera actualmente el método de elección. Mediante esta técnica se pudo filiar hasta el 50% de los casos en los que se dispuso de muestra de LCR. El estudio de enterovirus en otras muestras, como heces o exudado faríngeo, probablemente hubiera mejorado el diagnóstico virológico, aunque no lo afirma, ya que la infección asintomática es muy frecuente<sup>21</sup>.

En el brote que se describe, la evolución de la enfermedad fue favorable en todos los casos y la estancia media de los pacientes fue de 3 días. En este sentido, el laboratorio debe contribuir a establecer, lo más rápidamente posible, una distinción clara entre meningitis bacteriana y viral, lo que tiene implicaciones importantísimas en cuanto al pronóstico, la necesidad de tratamiento antibiótico y la estancia hospitalaria.

El análisis filogenético de las cepas virales mostró una relación estrecha entre los enterovirus circulantes detectados en el Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana durante el año 2006 y otras cepas previamente detectadas en las provincias de Alicante y Murcia durante la primavera de ese mismo año, lo que puso de manifiesto la posible situación epidémica (geográfica y temporal) por echovirus serotipo 30 acontecida en esa comunidad durante el año 2006.

Actualmente, las meningitis virales no figuran entre las enfermedades de declaración obligatoria en la Comunidad Valenciana, aunque sí lo son en otras comunidades autónomas, como Madrid<sup>22</sup>, por lo que se desconoce el índice epidémico real de estas meningitis no meningocócicas en nuestro medio. En este sentido, sería deseable la existencia y la consolidación de una red nacional de vigilancia de infecciones sistémicas por enterovirus con el objeto de conocer los patrones (esporádico-epidémico) con que circulan estos virus en España y detectar los nuevos serotipos emergentes.

## Agradecimientos

A la Unidad de Epidemiología del Centro de Salud de Alzira (Valencia) por su colaboración en la detección y el estudio epidemiológico de los casos, y al Laboratorio de Referencia de Enterovirus del Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) por la realización del análisis filogenético de las cepas virales.

## Bibliografía

1. Iglesias G, Elvira A, Marrero M, Carpintero I, Rodrigo J, Merino JM. Epidemia de meningitis por Echovirus tipo 6. *Bol Pediatr.* 1998;38:99–101.
2. Zaoûtis T, Klein JD. Infecciones por enterovirus. *Ped Rev.* 1998;19:183–91.
3. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. En: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1083–126.
4. Rubio G, Mintegui S, Gaztelurrutia L, Sánchez J. Meningitis por enterovirus en pediatría. Características clínicas y diagnóstico virológico. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 1998;16:14–8.
5. Modlin JF. Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. En: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. London: Churchill Livingstone Inc; 2000. p. 1904–20.

6. Dagan R. Nonpolio enteroviruses and the febrile young infant: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:67–71.
7. Gutiérrez MA, García L, Rodero I, García C, Ordobás M, Ramírez R. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Increase in viral meningitis cases reported in the Autonomous Region of Madrid, Spain, 2006. *Euro Surveill.* 2006;11:E061103.3. [Acceso 05/06/2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061103.asp#3>.
8. Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, Klapper PE. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:559–70.
9. Palacios G, Casas I, Cisterna D, Trallero G, Tenorio A, Freire C. Molecular epidemiology of echovirus 30: temporal circulation and prevalence of single lineages. *J Virol.* 2002;76:4940–9.
10. Otero JR, Gimeno C, Bravo MG, Rodríguez G, Prieto C, Miguel C, et al. Meningitis por enterovirus en invierno. *An Esp Pediatr.* 1994;40:48–52.
11. Pérez C, Oña M, Ballesteros S, Llaneza J, Lagunilla L, Pérez S, et al. Meningitis por enterovirus. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en una serie de 60 niños. *An Esp Pediatr.* 2001;55:11–4.
12. Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarría JE, Castellanos A, Lozano A, et al. Enterovirus in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988–97). *Epidemiol Infect.* 2000;124:497–506.
13. Valdezate S, Mesa F, Otero JR. Meningitis por enterovirus en un hospital pediátrico: experiencia en 1996. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998;16:135–7.
14. Trallero G, Casas I, Avellón A, Pérez C, Tenorio A, De la Loma A. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children. *Epidemiol Infect.* 2003;130:251–6.
15. Druyts-Voets E. Epidemiological features of entero non-polio isolations in Belgium 1980–1994. *Epidemiol Infect.* 1997;119:71–7.
16. Pérez C, Pena MJ, Molina L, Trallero G, García A, Álamo F, et al. Brote epidémico de meningitis por Echo serotipo 13 en la isla de Gran Canaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:340–5.
17. Nairn C, Clements GB. A study of enterovirus isolations in Glasgow from 1977–1997. *J Med Virol.* 1999;58:304–12.
18. Centro Nacional de Epidemiología. Incremento de los casos de meningitis por enterovirus. Año 2006 (semanas 1 a 11). [Acceso 05/06/2007] Disponible en: <http://portalsalut.caib.es/psalutfront/subarea?idSubArea=382>.
19. Vicente P, Gutiérrez P, Yañez JL, Rodrigo J, Macarrón JL, Montero MR, et al. Estudio epidemiológico de un brote de meningitis por Echovirus tipo-9. *Rev San Hig Pub.* 1994;68:607–15.
20. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis.* 1995;20:971–81.
21. Melnick JL. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 655–712.
22. De la Loma A, Trallero G, De Ory F, Tenorio A, Sanz M, Echevarría JM. Meningitis linfocitaria en España: posible situación epidémica en el año 2000. *Med Clin (Barc).* 2002;118:694–5.