Poliomielitis paralitica asociada a la vacuna (PPAV): Reporte de dos casos en México.

Dra. Alejandra Esteves-Jaramillo
Infectóloga Pediatra
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

Dra. Ilse María Julia Herbas Rocha
Epidemióloga
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

Dra. Vesta Richardson López-Collada
Pediatra
Directora General
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

Correspondencia:
Dra. Alejandra Esteves-Jaramillo
Asesora de Servicios Profesionales.
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia.
Secretaria de Salud
Francisco de P. Miranda No. 177-1er Piso, Col. Merced Gómez, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01600, México D.F.
Tel: (01) (55) 56609779 Fax: (01) (55) 55931144
Correo electrónico: aestevesmd@gmail.com

RESUMEN

Se reporta el caso de dos lactantes que presentaron parálisis flácida aguda (PFA) con secuelas neurológicas después de 60 días del inicio de la parálisis. Ambos pacientes con antecedente de haber recibido la primera dosis de la vacuna oral contra poliomielitis. El estudio de búsqueda de poliovirus en heces, reportó la presencia de alguna cepa vacunal, por lo que fueron clasificados como casos de poliomielitis paralítica asociada a vacunación (PPVA).

Palabras clave: parálisis flácida aguda, PFA, vacuna oral de polio, OPV, evento temporalmente asociado a la vacunación, ETAV

Introducción

La vacuna oral de poliovirus (OPV) contiene los tipos de poliovirus 1, 2 y 3, vivos atenuados. Debido a que se aplica en forma oral, el virus se replica en el tubo gastrointestinal, produciendo inmunidad local y humoral prolongada contra los tres tipos de virus. Esta vacuna, usada en México desde 1961, contribuyó importantemente para que en 1987 el poliovirus salvaje tipo 1 y 2 dejaran de circular, y que los 3 tipos estuvieran eliminados en México para 1990.

Debido a que aún quedan 4 países endémicos de poliovirus en el mundo, y que el resto de los países están en riesgo de importación del virus, las altas coberturas de inmunización contra este virus deben mantenerse.[1] De tal manera que la OPV se sigue administrando como parte de las acciones intensivas de vacunación durante

la primera y segunda Semanas Nacionales de Salud (SNS) para niños mayores de 6 meses y menores de 5 años, con dos dosis previas de vacuna de poliovirus inactivada, así como en actividades de control de casos y brotes (bloqueo vacunal), en el mismo grupo etario.

Si bien es una vacuna muy segura y eficaz, de bajo costo y fácil administración, no está exenta de riesgos. Por ejemplo, se han reportado casos de poliomielitis paralítica en receptores de OPV o en sus contactos.[2,3] A este cuadro clínico se le conoce como parálisis poliomielítica asociada a vacuna (PPAV), el cual se ha definido operacionalmente como una enfermedad paralítica aguda, en la cual se demuestra mediante técnicas de laboratorio, que el poliovirus vacunal es la causa de la enfermedad. Dicha parálisis se presenta entre los primeros 4 y 30 días posteriores a haber recibido la vacuna o de 4 a 75 días posteriores en quienes han tenido contacto con algún receptor del OPV. Las secuelas neurológicas persisten aún 60 días después de la aparición de la parálisis. Para la confirmación del caso se requiere además el aislamiento de poliovirus vacunal en heces recolectadas hasta 14 días posteriores al inicio de la parálisis.[4,5]

A pesar de ser una complicación poco frecuente, hay casos de PPVA que se informaron desde que se generalizó el uso de OPV. En 1962, el Comité Asesor de OPV en Estados Unidos estudió 18 casos de enfermedad paralítica "compatibles con la posibilidad de haber sido inducidos por la vacuna".[2] Pocos años después, esta complicación se identificó también en contactos de personas que habían recibido el biológico.6,7 Con el fin de establecer una relación causal del uso de la vacuna con los casos de parálisis y conocer la incidencia de este evento, a partir de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coordinó un estudio de colaboración internacional para evaluar los riesgos potenciales asociados con el uso de OPV, el cual se extendió por 15 años. Durante este tiempo, se estimó que los casos de PPAV fueron menos de un caso por millón de niños vacunados. El poliovirus (PV) Sabin tipo 3, seguido del tipo 2, fueron asociados con mayor frecuencia tanto con los receptores como con los contactos de receptores que sufrieron la complicación.[8-10] La incidencia reportada ha sido variable entre países y se han utilizado diversas metodologías, sin embargo, para 2002 la OMS calculó que anualmente se presentan de 250 a 500 casos en el mundo.[11]

Además, el riesgo de PPAV no es el mismo para todas las dosis de OPV de la serie de vacunación, ya que después de la aplicación de la primera dosis, este es de 7 a 21 veces mayor que para cualquier otra dosis en la serie.[12]

Aunque la PPVA puede ocurrir en individuos sanos o sus contactos, con mayor frecuencia se presenta en individuos con alguna inmunodeficiencia primaria.

Descripción de los casos.

CASO 1. Lugar: Comecalco, Tabasco. **Fecha de inicio de la sintomatología:** 16 de julio de 2004.

Paciente masculino de dos meses 28 días de edad, sin antecedentes heredofamiliares ni perinatales de relevancia, Apgar 8/9. Recibió vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 7 días después del nacimiento. Recibió la primera dosis de OPV 12 días antes del inicio de la parálisis, junto con la primera dosis de vacuna pentavalente (DPT+HB/Hib).

Inició su padecimiento ocho días después de ser vacunado, con evacuaciones en cinco ocasiones, grumosas, amarillentas, no fétidas, además de odinofagia. A este cuadro se agregó fiebre no cuantificada, anorexia, adinamia por lo que recibió tratamiento no especificado, con mejoría parcial del cuadro cuatro días después. Una semana más tarde, presentó fiebre y flacidez súbita generalizada en ambos miembros pélvicos y torácicos, por tal motivo ingresó al servicio de urgencias. Al ingreso hospitalario se encontraba flácido, con reflejos disminuidos, desviación de la comisura labial hacia la derecha, pérdida de movimiento en extremidades pélvicas y torácicas, con diagnóstico probable de meningoencefalitis viral vs. síndrome de Guillain-Barré (SGB).

La primera valoración neurológica llevada a cabo tres días después de la parálisis reportó hipotonía, llanto al movilizar y palpar los miembros pélvicos. Desviación de la hemicara a la derecha dando la impresión de parálisis facial central izquierda. Movilizaba y levantaba las extremidades torácicas. El miembro pélvico derecho (MPD) con reflejos abolidos y sensibilidad conservada. El miembro pélvico izquierdo (MPI) con escasa movilidad al estímulo sensorial de predominio distal, reflejo patelar disminuido; el reflejo aquíleo y el movimiento de pies se encontraban normales. Respecto al miembro torácico derecho (MTD) con reflejos miotáticos

bicipital y estilo-radial. El miembro torácico izquierdo (MTI) con reflejos abolidos. Los estudios de laboratorio arrojaron los siguientes resultados: biometría hemática con hemoglobina de 10 g/dL, hematocrito 29.6%, leucocitos 11000 mm^3, linfocitos 74%, segmentados 26%, plaquetas 498,000 mm^3; química sanguínea con glucosa de 99 mg/dL, sodio 136 mmol/L, potasio 5.46 mmol/L; creatininfosfoquinasa (CPK) 37 U/L, CPK fracción MB 10 U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 400U/L. Resultados del examen de líquido cefalorraquídeo: incoloro, 0 células/mm^3, glucosa 46 mg/dL (relación LCE/sérica 0.46), proteínas 168 mg/dL, tinción de Gram negativa. Se realizó además una tomografía axial computada, en la que no se identificaron alteraciones. El estudio de velocidad de neuroconducción periférica sugirió un patrón neuropático de etiología no determinada, con mayor afectación del MPD.

Al seguir los lineamientos para la vigilancia epidemiológica de casos de parálisis flácida aguda (PFA) y SGB, las muestras de heces fueron enviadas al laboratorio de Poliovirus del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), en el séptimo y octavo días posteriores al inicio de la parálisis. De la primera muestra se aisló PV2-Sabin, mientras que la segunda muestra fue negativa.

Como parte del estudio epidemiológico, se recolectaron además muestras de heces de cinco contactos menores de cinco años; todas ellas resultaron negativas. Además se llevaron a cabo acciones de prevención y control (bloqueo vacunal con OPV), alrededor del domicilio del caso, logrando coberturas de 100%.

Cuatro meses después del cuadro inicial, se realizó una segunda electromiografía (EMG), encontrando bloqueos de conducción en los segmentos distal y proximal del peroneo profundo derecho, con retraso de la conducción en los nervios del peroneo superficial. Estos hallazgos apoyaron el diagnóstico de secuelas de polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda de predominio proximal (forma axonal).

En la Reunión ordinaria del Comité de Expertos de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAVs), el paciente fue examinado y su caso dictaminado en el año 2005 con el diagnóstico final de PPVA.

A pesar de un programa de rehabilitación, aún persiste la afección del MPD.

CASO 2. Lugar: Tizayuca, Hidalgo. **Fecha de inicio de la sintomatología:** 15 de enero de 2006.

Paciente masculino de 4 meses y 18 días de edad, producto del tercer embarazo, madre con embarazo normoevolutivo, nacido por cesárea, indicada por sufrimiento fetal agudo. Se desconoce puntuación de Apgar, pero lloró y respiró al nacer. Recibió la vacuna BCG 15 días después del nacimiento. A los dos meses de vida cursó con gastroenteritis y con bronconeumonía a los 3 meses de edad. Ambos padecimientos ameritaron hospitalización. Inició el padecimiento 18 días después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna Sabin, que recibió junto con la primera dosis de la vacuna pentavalente. En un inicio, presentó infección de vías aéreas superiores agregándose diarrea con moco y sangre dos días después. Acudió al médico y se le prescribieron cinco dosis de amikacina. Con mejoría parcial de la sintomatología, sólo persistió irritable y somnoliento. Ocho días después presentó fiebre, dificultad para comer y secreciones respiratorias abundantes. Se sospechó meningitis, por lo que se decidió hospitalizarlo.

A su ingreso se encontraba con frecuencia cardiaca de 140 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 44 por minuto, temperatura 37°C, saturación de O_2 al 100%, bien hidratado, sin rigidez de nuca, hipoactivo. A la exploración de los miembros se encontró: MPD con disminución de tono muscular y fuerza de 1/5, MPI con fuerza 2/5 y ambos MT con fuerza de 4/5. Los estudios de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 10.7 g/dL, hematocrito 28.9%, leucocitos 6200 mm^3, linfocitos 55%, segmentados 41%, plaquetas 410,000 mm^3; química sanguínea con glucosa de 87 mg/dL, sodio 141.8 mmol/L, potasio 5.4 mmol/L; el examen de líquido cefalorraquídeo reportó líquido incoloro, 27 leucocitos/µL, glucosa 45 mg/dL (relación LCR/sérica 0.52), proteínas 65.7 mg/dL, tinción de Gram negativa. Se inició tratamiento con cefotaxima/amikacina y dexametasona.

Con progresión de la disminución de fuerza muscular, se sospechó un SGB y se inició inmunoglobulina. Fue valorado por el servicio de Neurología al cuarto día de su estancia intrahospitalaria, encontrándose fuerza muscular abolida en el MPD y MPI, y fuerza normal en ambos MT. Dos días después, se realizó electromiografía, el cual resultó compatible con po-

lineuropatía inflamatoria aguda, con mayor afección de MPD.

Se recolectaron 3 muestras de heces para búsqueda de poliovirus del sexto al octavo día posteriores al inicio de la parálisis, con una diferencia de 24 horas entre una y otra toma. El InDRE reportó aislamiento de PV3-Sabin en la primera muestra y PV2 + PV3-Sabin en la segunda muestra. Este resultado fue corroborado por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

Se recolectaron además, muestras de heces de contactos menores de cinco años, resultando todas ellas negativas. Durante las acciones de prevención y control se logró una cobertura de 99.11%.

Después de dos semanas de hospitalización, fue dado de alta por mejoría.

Dos meses después de su egreso fue valorado nuevamente por neurología, encontrando importante disminución de la fuerza muscular en MPD y MPI, fuerza conservada en ambos MT. Se realizó también el segundo estudio de electomiografía cuatro meses después; el estudio reportó ausencia de potenciales de acción de unidad motora en los músculos explorados en el MPD, datos de denervación aguda y afección neurogénica en músculo tibial anterior izquierdo. El estudio de neuroconducción con afección axonal del nervio tibial (95%) y nervio peroneo (97%) del lado derecho.

Se intentó descartar alguna inmunodeficiencia, por lo que seis meses después del inicio de la parálisis se realizaron detecciones de inmunoglobulinas con el siguiente reporte: IgG, 728 mg/dL (normal 762 + 209 mg/dL); IgM, 38.2 mg/dL (normal 58 + 23 mg/dL); IgA, 28.6 mg/dL (normal 50 + 24 mg/dL).

El paciente fue examinado y su caso fue discutido en la Reunión ordinaria del Comité de Expertos de ETAVs en 2006 y se llegó al diagnóstico final de PPVA.

En la actualidad el paciente requiere del apoyo de una andadera para desplazarse debido a las secuelas.

Discusión

Se reportan los casos de dos pacientes que presentaron PPVA en los años 2004 y 2006. Ambos con antecedente de haber recibido la primera dosis de OPV dentro de los 30 días previos al inicio de la parálisis. Ambos presentaron cuadros de mialgia y fiebre al inicio de la PFA, seguida de parálisis asimétrica en los miembros torácicos y pélvicos, sin afección de otros grupos musculares (ej. músculos respiratorios). Esta última dejó secuelas después de 60 días de haber iniciado.

La PPVA forma parte de los diagnósticos diferenciales de PFA. A partir del año 2000 y hasta 2010, se han notificado 5099 casos de PFA en México, de los cuales, sólo 2 han sido confirmados como PPVA (0.021%).

Entre 1989 y 1991, se reportaron 7 casos de PPVA en México, pero después de esa fecha, sólo se han reportado los 2 casos que aquí se presentan.[17]

Las dosis aplicadas desde el año 2000 a 2010 han sido aproximadamente 251, 834,389 millones de dosis de Sabin, tanto en el programa permanente como en Semanas Nacionales de Salud (SNS), por lo tanto el riesgo sería de 1 caso por 125,917,194 millones de dosis aplicadas.

El número de casos de PPVA ha sido menor al reportado en todo el mundo. Si bien, México cuenta con un sistema de vigilancia de PFA que cumple con los indicadores de calidad, es crucial tener en mente la PPVA entre los diagnósticos diferenciales y llevar a cabo el estudio epidemiológico completo, que permita descartar o confirmar este evento adverso a la vacuna.

Con el fin de eliminar los efectos adversos del uso de OPV, tales como la PPVA y los brotes de parálisis flácida causados por la circulación de poliovirus derivados de vacuna (VDPV), se han sugerido cambios en los protocolos de vacunación en sitios donde la poliomielitis ya ha sido eliminada. Por ejemplo, en 1996 el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) recomendó un incremento del uso de IPV mediante un esquema secuencial de IPV/OPV.[13] Este esquema produce inmunidad humoral al poliovirus vacunal, antes de la exposición a virus vivo atenuado de la OPV. Sin embargo, con este esquema existe aún el riesgo para los contactos de estar expuestos al poliovirus vacunal; sólo la descontinuación de OPV logrará eliminar completamente la PPAV.[14] Fue por ello que el ACIP recomendó en 1999 el uso exclusivo de IPV en Estados Unidos a partir del año 2000.[15] A partir del año 2009 se recomendó además, una dosis de refuerzo con IPV entre los 4 y 6 años de

edad, con el fin de completar cinco dosis en la serie (2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años).[16]

En México, la OPV se administró como parte del programa permanente hasta 2007, cuando se decidió la introducción de la vacuna inactivada de poliovirus (IPV) en 4 dosis aplicadas a los 2, 4, 6 y 18 meses (como parte de la vacuna pentavalente), mientras que la OPV se aplica únicamente a niños mayores de 6 meses que ya hayan recibido 2 dosis de IPV y en menores de 5 años, dos veces al año, durante las dos primeras Semanas Nacionales de Salud.

Conclusión

A pesar de su extremadamente baja incidencia, la PPAV es la complicación más frecuente, secundaria a la administración de OPV y conforme los casos de polio paralítica causados por virus salvaje han disminuido dramáticamente en el mundo, los casos de PPVA probablemente se hagan más evidentes.

Desde que se inició en México el esquema secuencial de IPV/OPV en 2007, no se ha reportado caso alguno de PPAV.

REFERENCIAS

1. Cochi SL, Linkins RW. The final phase of polio eradication: new vaccines and complex choices. *J Infect Dis* 2012;205(2):169-71.
2. Henderson DA, Witte JJ, Morris L, Langmuir AD. Paralytic Disease Associated with Oral Polio Vaccines. *JAMA* 1964;190:41-8.
3. Schonberger LB, McGowan JE, Jr., Gregg MB. Vaccine-associated poliomyelitis in the United States, 1961-1972. *Am J Epidemiol* 1976;104(2):202-11.
4. Sutter RW, Brink EW, Cochi SL, *et al.* A new epidemiologic and laboratory classification system for paralytic poliomyelitis cases. *Am J Public Health* 1989;79(4):495-8.
5. Vacunacion CNd. Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunacion. Manual de Procedimientos Tecnicos. In: Infancia PdA, ed. Mexico, D.F.: Secretaria de Salud; 2002.
6. Stolley PD, Joseph JM, Allen JC, Deane G, Janney JH. Poliomyelitis associated with type-2 poliovirus vaccine strain. Possible transmission from an immunised child to a non-immunised child. *Lancet* 1968;1(7544):661-3.
7. Albrecht RM. Poliomyelitis from a vaccinee. *Lancet* 1968;1(7556):1371.
8. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine (oral): results of a WHO enquiry. *Bull World Health Organ* 1976;53(4):319-31.
9. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine--results of a ten-year enquiry. WHO Consultative Group. *Bull World Health Organ* 1982;60(2):231-42.
10. Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. *Bull World Health Organ* 1988;66(6):739-46.
11. Aylward RB, Cochi SL. Framework for evaluating the risks of paralytic poliomyelitis after global interruption of wild poliovirus transmission. *Bull World Health Organ* 2004;82(1):40-6.
12. 12. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, *et al.* Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992;14(2):568-79.
13. 13. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46(RR-3):1-25.
14. Wattigney WA, Mootrey GT, Braun MM, Chen RT. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Pediatrics 2001;107(5):E83.
15. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(27):590.
16. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(30):829-30.
17. Andrus JK, Strebel PM, de Quadros CA, Olive JM. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989-91. *Bull World Health Organ* 1995;73(1):33-40.