

TITULO

Poliovirus derivado de vacuna tipo 2 en paciente con agammaglobulinemia congénita, Colombia 2009

TITULO EN INGLES

Type 2 vaccine-derived poliovirus in a patient with congenital agammaglobulinemia, Colombia, 2009

TITULO CORTO

Poliovirus derivado de vacuna tipo 2 en Colombia.

Type 2 Vaccine-derived poliovirus in Colombia.

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO.

Municipio de Marulanda, Departamento de Caldas, Instituto Nacional de Salud y Ministerio de Protección Social de Colombia.

AUTORES.

Peláez Dioselina¹, Mogollon Sonia-C², Velandia Marta-P³, Orrego Julio-César⁴, Franco José Luis⁵, Arboleda, Luz- Mary⁵, Silvestre Jhon-Jairo⁵, Rocha Lucía¹, Castillo José-O², Arengas I.⁶, Hoyos B⁶.

¹ Laboratorio de Virología- Subdirección de Vigilancia y Control, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

² Programa de Inmuno Prevenibles, Subdirección de Vigilancia y Control- Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

³ Programa Ampliado de Inmunizaciones- Ministerio Protección Social, Bogotá, Colombia.

⁴ Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Hospital Infantil Universitario Cruz Roja "Rafael Henao Toro" de Manizales, Caldas.

⁶ Dirección Territorial de Salud departamento de Caldas.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

Dioselina Peláez; Dirección Institucional: Avenida calle 26 No. 51-20 CAN, Bogotá, Colombia. Telefax 2200770 ext.1428 E-mail: dpelaez@ins.gov.co

RESUMEN:

Introducción: La erradicación de la poliomielitis por poliovirus salvaje se logró en América en 1991, sin embargo actualmente algunos países asiáticos y africanos mantienen circulación del poliovirus salvaje y casos de parálisis infantil. El uso de la vacuna oral antipoliomielítica, usada por décadas para interrumpir la transmisión de poliovirus salvaje, es causa de controversia en la actual situación mundial de preerradicación dada su inestabilidad genética, que puede ser la responsable de raros eventos adversos como parálisis postvacunal o cepas neurovirulentas derivadas de vacuna.

Objetivos: Describir la investigación clínica, epidemiológica y de campo realizada tras la notificación al SIVIGILA de un caso de parálisis aguda por poliovirus derivado de vacuna ocurrido en el departamento de Caldas, Colombia, 2009.

Materiales y Métodos: La metodología está descrita en el protocolo de vigilancia de Parálisis Flácida Aguda (PFA) definido por la OMS/OPS y adoptado por el país.

Resultados. No se encontraron más casos de PFA alrededor del caso índice en ninguno de los municipios priorizados de Caldas y Tolima. Todas las muestras del paciente fueron positivas para poliovirus tipo 2 derivado de vacuna.

Los estudios virológicos en muestras fecales y ambientales no mostraron evidencia de circulación de virus derivado de vacuna en la comunidad. Las coberturas de vacunación en el departamento de Caldas estuvieron entre 96 - 100% mientras que las del departamento de Tolima entre 75 - 100%.

Conclusiones: La investigación de campo, el estudio y el seguimiento clínico concluyeron que se trataba de un paciente con de agamaglobulinemia congénita con compromiso neuromotor por poliovirus derivado de vacuna tipo 2.

Palabras clave: Poliovirus derivado de vacuna, agamaglobulinemia, investigación de campo, parálisis flácida aguda.

SUMMARY

Background. The eradication of poliomyelitis due to wild poliovirus was achieved in America in 1991, but now some Asian and African countries maintain circulation of wild poliovirus and cases of infantile paralysis. The use of oral polio vaccine, used for decades to interrupt transmission of wild poliovirus is cause for controversy in the current global situation of pre-eradication given their genetic instability, which may be responsible for rare adverse events following immunization as paralysis or neurovirulent strains vaccine-derived.

Objectives. Describe the development of clinical, epidemiological and field investigation made after notification to SIVIGILA of an acute paralysis case due to vaccine-derived poliovirus occurred in Department of Caldas, Colombia, 2009.

Materials and Methods. The methodology followed in this research was according to the acute flaccid paralysis (AFP) protocol defined by PAHO/WHO and adopted by the country.

Results. All patient's stool samples were positive for poliovirus type 2 vaccine-derived. There were no more cases of AFP around the index case in any of the priority municipalities of Caldas and Tolima. Virological studies in environmental and contact stool samples showed no evidence of circulation of vaccine-derived virus in the community. Vaccination coverage in the department of Caldas were between 96 - 100% while the department of Tolima between 75 - 100%.

Conclusions: The field research, study and clinical follow-up concluded that we were dealing with a patient of congenital agammaglobulinemia with neuromotor compromise due to type 2 vaccine-derived poliovirus.

Keywords: vaccine-derived polioviruses, agammaglobulinemia, field research, acute flaccid paralysis.

INTRODUCCIÓN

En septiembre de 1985, durante la Reunión XXXI del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de Salud (OPS), los gobiernos miembros aprobaron la resolución en la que se establecía el objetivo de la erradicación del poliovirus salvaje en las Américas ⁽¹⁾. En 1988 la Asamblea Mundial de la Salud estableció el objetivo de erradicación mundial de esta enfermedad, dicha iniciativa estaba centrada en la aplicación de Vacuna Oral de Polio (VOP). Para alcanzar la erradicación se requería: 1- alcanzar y mantener una alta cobertura de vacunación sistemática de los lactantes con la VOP, 2- poner en práctica campañas masivas de vacunación con la VOP (p. ej. días nacionales de inmunización), 3- llevar a cabo campañas "de barrido" de vacunación con la VOP casa por casa para interrumpir las posibles cadenas de transmisión remanentes y 4) establecer un sistema de vigilancia de la poliomiélitis y del virus poliomiélfítico basado en notificaciones de la parálisis flácida aguda (PFA) y en investigaciones de laboratorio ^(1, 2).

Estas estrategias redujeron la incidencia global del virus y restringieron la circulación de polio salvaje a pocos países; tres regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), integradas por 134 países, zonas y territorios, con una población total de más de tres mil millones de personas, han sido declaradas exentas de poliomiélitis por comisiones internacionales - la Región de las Américas en 1994, la Región del Pacífico Occidental en 2000 y la Región de Europa en 2002- ⁽²⁾. En Colombia, se presentó el último caso de poliovirus en el municipio de Arjona, departamento de Bolívar en el año 1991, desde entonces no se han detectado más aislamientos de polio virus salvaje ^(3,4).

El uso de polio oral se asocia con algunos eventos adversos raros: ^(4, 5, 6, 7, 8):

- la ocurrencia de casos de poliomiélitis parálitica asociada con la vacuna o post vacunal ya sea de receptor o de contacto (VAPP) y
- la emergencia de virus derivado de poliovirus vacunal (VDVP); estos eventos raros son causados por virus derivados de la vacuna oral Sabin que por mutaciones o recombinaciones de su genoma viral han perdido la atenuación, adquiriendo nuevamente la capacidad de causar parálisis similar a los virus salvajes.

Según el porcentaje de divergencia entre la secuencia genómica de la región VP1 con la cepa Sabin, los aislamientos de poliovirus se clasifican así:

- <1%: virus vacunal;
- >15% virus salvaje y
- entre 1-15%: virus derivado de poliovirus vacunal (VDPV).

Los virus derivados de poliovirus vacunal (VDPV) se subdividen en tres grupos así:

1) iVDPVs está asociado con infección crónica de poliovirus, aislados en personas con inmunodeficiencias primarias, que pueden excretar el virus por largos periodos (> 6 meses) luego de ser expuestos a OPV, 2) cVDPV asociado a brotes (dos o más

casos) de poliomielitis en población inmunocompetente en áreas con bajas coberturas de vacunación OPV y deficientes condiciones sanitarias que permiten la circulación del virus en la comunidad no inmune, y 3) aVDPV, aislados de personas inmunocompetentes y sin parálisis o de un solo caso de PFA cuyo caso no puede ser asignado a los otros dos clasificaciones de VDPV.^(5, 6, 7, 8, 9)

En la semana epidemiológica 28 del año 2009, se notificó al sistema de vigilancia epidemiológica –SIVIGILA - de Colombia, el caso de parálisis flácida aguda de un niño de 14 meses de edad, internado en el Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja de Manizales, procedente de la zona rural del municipio de Marulanda, departamento de Caldas, a quien se le recolectó una muestra fecal cuyo resultado inicial en el Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud (INS) de Bogotá fue el aislamiento de “poliovirus vacunal tipo 2”, el cual posteriormente fué confirmado en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, USA, como “poliovirus derivado de vacuna tipo 2 (PV-2 VDPV)”.

Este informe tiene como objetivos describir las acciones epidemiológicas realizadas tras la identificación de dicho caso, configurar y determinar el escenario y el nivel de riesgo en salud pública dada la situación y describir las acciones de vigilancia, control y seguimiento acordes a la situación identificada.

MATERIALES Y METODOS

Priorización y selección de áreas: Para determinar la extensión geográfica donde se realizaría la investigación de campo, se establecieron las vías de comunicación y comercio entre la vereda donde habitaba el caso, las veredas vecinas y las cabeceras de municipios aledaños. Así se identificaron 9 veredas del municipio de origen del caso (Marulanda), 3 del municipio vecino (Manzanares) y 3 cabeceras municipales de Caldas (Pensilvania, Salamina y Neira) y 11 veredas de 2 municipios de Tolima (Fresno y Herveo). Ver mapas 1 y 2.

Características geográficas, demográficas y geopolíticas del municipio de procedencia del caso: Marulanda es un municipio del área central-oriental del departamento de Caldas (Colombia) y junto con Marquetalia, Manzanares y Pensilvania, conforman el distrito "Alto Oriente" del departamento. Limita al norte con los municipios de Salamina y Pensilvania, al oriente con los municipios de Manzanares y Pensilvania, y al occidente: Manizales, Neira y Salamina y al sur con el municipio Herveo, departamento de Tolima. Tiene una extensión total: 378.57 Km²; extensión área urbana: 1.4 Km²; extensión área rural: 377.17 Km²; altitud de la cabecera municipal (metros sobre el nivel del mar): 2825; temperatura media: 13° C. El Municipio está dividido en 12 veredas: El Páramo, El Zancudo, La Alejandría, La Laguna, La Suecia, Las Peñas, Mollejones, Rincón Santo, Santa Rita, San Isidro, Naranjal y Santa Clara ⁽¹⁰⁾, Montebonito el corregimiento de procedencia del caso y está conformado por las veredas Naranjal y Santa Clara.

Estrategias para la evaluación clínica y epidemiológica.

1. Atención clínica integral del paciente: Se realizó la atención clínica integral del caso: que incluyó valoración por pediatra, neurólogo e inmunólogo, recolección y estudio virológico de muestras de heces del paciente cada cuatro semanas y seguimiento y manejo clínico de acuerdo a sus necesidades.

2. Acciones de vigilancia de PFA aplicadas: La investigación del caso se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en el protocolo de vigilancia de PFA del país (2, 4).

2.1 Búsqueda Activa Institucional (BAI) y Búsqueda Activa Comunitaria (BAC) realizada de acuerdo a los lineamientos de BAI y BAC emitido por el INS.

La BAI de casos de PFA se realizó a través de la revisión de registros de consulta externa, urgencias y hospitalización, así como a través de entrevistas con los trabajadores de salud. Se evaluó la información de casos de inicio entre enero de 2008 y durante el año 2009, de cualquier etiología, que hubiesen consultado a una institución de salud y que estuvieran o no notificados al SIVIGILA. La BAC se realizó a través de entrevistas en la comunidad en las zonas priorizadas; se utilizó una definición de PFA mucho más sensible que la usada habitualmente. Además de la definición de PFA propuesta en el protocolo de vigilancia, se buscaron otros diagnósticos como: debilidad muscular, adormecimiento en miembros inferiores o superiores, mialgias, incapacidad o dificultad para caminar, paresia, trastornos de la marcha y otros relacionados con los signos y síntomas de PFA.

2.2 Monitoreo rápido de coberturas (11): Para el proceso de monitoreo de coberturas se definieron dos metodologías: 1) para las veredas circundantes priorizadas se realizó censo en la totalidad de las viviendas. 2) para las áreas urbanas de los municipios priorizados se utilizó una metodología de calidad de lote, realizando en áreas con más de 20 000 niños menores de 1 año, 10 monitoreos y en ciudades con menos de 20 000 niños menores de 1 año, 5 monitoreos. Para cada monitoreo se escogieron las 10 ó 5 manzanas de las zonas más vulnerables, deprimidas y con más difícil acceso a los servicios de salud.

2.3 Vacunación con VOP para completar esquema: Se administró VOP a aquellos niños que de acuerdo al esquema de vacunación planteado a nivel nacional, requirieron completar esquema.

2.4 Vigilancia pro laboratorio: análisis virológicos de muestras fecales y ambientales: Las pruebas de laboratorio fueron realizadas por el laboratorio de Polio/EV, Grupo de Virología del Instituto Nacional de Salud y la confirmación de los resultados por el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta GA., EEUU. El aislamiento y la identificación viral se realizaron siguiendo los procedimientos estandarizados por la Organización Mundial de la Salud (12).

Desarrollo de acciones en la vereda de residencia del caso (vereda Santa Clara):

Se visitó y se entrevistó a la familia, a sus convivientes y a todo el personal de salud que brindó atención al paciente, se realizó búsqueda de otros casos, recolección de

muestras fecales y de muestras de agua de consumo humano para descartar circulación viral.

Se realizó BAC al total de viviendas, recolección de muestras fecales al total de residentes de la vereda, monitoreo de vacunación, vacunación para completar esquema y acciones de información, educación y comunicación a la comunidad.

Desarrollo de acciones en las veredas circundantes: Las veredas priorizadas fueron las circundantes a la zona de residencia del caso. (Ver mapa 1); en ellas se desarrolló BAC, recolección de muestras fecales a casos probables (menores de 15 años) y a todos los niños menores de 5 años que residieran en estas veredas; monitoreo rápido de coberturas de vacunación, vacunación para completar esquema, y BAI en los centros de atención a pacientes.

Acciones desarrolladas en el municipio de Marulanda y municipios vecinos priorizados: En ellos se desarrolló monitoreo de vacunación, vacunación para completar esquema y BAC en el casco urbano, toma de muestra a casos probables menores de 15 años, BAI en el total de instituciones prestadores de salud (IPS), tanto públicas como privadas del área urbana municipal.

Acciones de información, educación y comunicación: Se brindó información a la comunidad sobre acciones necesarias de saneamiento ambiental: importancia del lavado de manos con agua y jabón frecuentemente, disposición adecuada de la materia fecal para evitar el posible contacto, sobre todo con niños y ancianos de la casa, necesidad de potabilización del agua para consumo, fortalecimiento de las medidas de saneamiento ambiental y preparación adecuada de los alimentos.

RESULTADOS

1. Configuración y atención clínica e integral del paciente.

Niño de 14 meses de edad que provenía de la vereda Santa Clara, zona rural del corregimiento de Montebonito, municipio de Marulanda, departamento de Caldas, pertenecía a un régimen de salud subsidiado. Consultó el 14/07/2009 al Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja en Manizales, departamento de Caldas, Colombia, el por un cuadro clínico de 10 días de evolución con fiebre no cuantificada, vómito, llanto continuo y “debilidad” en extremidad derecha; su madre refirió que una semana antes había presentado un cuadro gripal y fiebre. No refiere exantemas asociados a la fiebre. Sin contacto con enfermos ni plaguicidas. No tomaba o había ingerido medicamentos en los 5 meses previos a la consulta.

Su esquema de vacunación estaba acorde al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI); con vacunación para la polio a los 2, 4 y 6 meses de edad con aplicación de la última dosis de polio oral el 28/10/2008.

La madre refirió que desde los 5 meses presentaba fiebres recurrentes cada 2 meses, la cuales se manejaban con antibiótico oral, a los 9 meses presentó episodio de otitis media aguda no supurada manejada con amoxicilina.

Niño producto de primer embarazo de padres no consanguíneos. Dos primos hermanos maternos fallecieron antes de los 5 años de vida de causa desconocida.

El examen físico inicial reveló un paciente alerta, Glasgow de 15/15, con interacción visual con el examinador y que respondía a estimulación auditiva; no había rigidez de cuello, pares craneanos normales, reflejo abdominal cutáneo normal pero exhibía hemiparesia derecha con disminución de la sensibilidad, reflejos osteotendinosos rotulianos de 0/++++ miembro inferior izquierdo y de +/-++++ en miembro inferior derecho. Aparentemente dolor al movilizar miembro inferior izquierdo.

Los estudios de laboratorio para virus del VIH 1 y 2 fueron negativos. Los hallazgos iniciales del LCR se presentan en la Tabla 1. El TAC realizado un día después de la hospitalización fue normal, sin embargo, una resonancia magnética cerebral y de médula espinal después de 10 días, mostró lesiones en ambos pedúnculos cerebrales, el resto de este estudio sin alteraciones (Tabla 2).

Durante su estadía en el hospital se evidenció deterioro neurológico de predominio motor, presentando hemiplejía derecha, hemiparesia izquierda, hipotonía y arreflexia generalizada y mano en garra. La electromiografía evidenció polineuropatía axonal desmielinizante en las cuatro extremidades (Tabla 2).

El análisis virológico de la muestra fecal del paciente informado por el Laboratorio de Virología del INS el 05/08/2009, fue positivo para poliovirus vacunal tipo 2. Siguiendo los lineamientos de la OMS la muestra original y los aislamientos virales fueron enviados al Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta para la diferenciación intratípica. En este momento se sugiere infección por polio virus de origen postvacunal. Se realizó aislamiento del paciente y se solicitó valoración inmunológica para descartar posible inmunodeficiencia de base. El día 25 de agosto el CDC de Atlanta emitió reporte: La identificación intratípica por secuencia genómica de la región VP1 de la muestra analizada informó "poliovirus tipo 2 derivado de vacuna oral de polio", con 14/903 nucleótidos de diferencia con respecto a Sabin 2 normal ($\approx 1,5\%$ de diferencia con respecto a la cepa original de vacuna antipoliomielítica tipo 2).

Los estudios de valoración de la inmunidad humoral del paciente determinaron los siguientes niveles de inmunoglobulinas: IgA: 6 mg /dl (2DS= 10-254; \bar{X} = 50) IgG: 18 mg /dl (2DS=440-2064; \bar{X} = 954), IgM: 0 mg/dl (2DS=36-239; \bar{X} = 93). La citometría de flujo de linfocitos de sangre periférica reveló niveles de linfocitos B < 1% (2DS= 15-39%; \bar{X} = 25%), que correspondían a 8 cel/uL (2DS= 600-2100 cel/uL%; \bar{X} = 1400 cel/uL) (figura 2). Con los dos anteriores hallazgos se realiza diagnóstico de agamaglobulinemia congénita y se inicia tratamiento con gammaglobulina humana intravenosa a dosis de 800 mg/kg cada 21 días. Al momento del inicio de la terapia el paciente ya había empeorado neurológicamente y estaba cuadripléjico.

El 13/09/2009, dos meses después del diagnóstico de agamaglobulinemia, el niño consultó al Hospital Infantil de Manizales por presentar dificultad para respirar, se hospitalizó con diagnóstico de neumonía y crisis convulsivas de novo, pese al tratamiento con antibiótico y anticonvulsivo empeora sistémicamente y fallece el día 16/10/2009.

2. Investigación epidemiológica de campo

Una vez conocido el resultado emitido por el INS (5/08/11) se inició la investigación de campo.

Investigación de contactos cercanos: Se realizó entrevista y recolección de muestras fecales a los contactos cercanos al paciente, entre los cuales estaban sus familiares, los residentes actuales de la vivienda en que se encontraba el niño al inicio de los síntomas y 8 profesionales de salud que manipularon los pañales y la materia fecal del paciente. A todos ellos se les descartó síntomas de parálisis flácida y ninguna muestra fecal fue positiva para polio/enterovirus.

2.1 Búsqueda activa comunitaria - BAC

Se realizó BAC en 68 centros poblados de los 27 municipios del departamento, es decir, se cubrió la totalidad del territorio de Caldas, departamento de origen del caso. Se visitaron 19363 viviendas y se encontraron 59117 personas residentes. Se encontró un niño de cinco años con “debilidad” de miembros inferiores y fiebre, según información suministrada por la abuelita. Al examen neurológico no se evidenció alteración del tono, fuerza o sensibilidad; se recolectaron muestras de su materia fecal, cuyo resultado fue negativo para polio/enterovirus.

En el norte del Tolima, departamento vecino que limita con el sur-este de Caldas, se realizó BAC en 16 centros poblados de los 16 municipios de la región, se visitaron 6648 viviendas en las cuales se encontraron 13916 personas residentes, sin hallarse casos probables.

Dentro del proceso de BAC, se recolectaron 213 muestras fecales, 36% (77) en la vereda de origen del caso y 64% (136) en 18 veredas vecinas. En total, se recolectaron muestras de 5 municipios de los 2 departamentos.

2.2 Búsqueda activa institucional - BAI

Esta actividad tuvo como objetivo buscar circulación del VDPV-2 en la comunidad y la presencia de otros casos de PFA no notificados al SIVIGILA; la BAI fue realizada en dos fases a): veredas y municipios priorizados y b) totalidad de municipios de Caldas y en 16 municipios de Norte del Tolima. Aquí también se cubrieron todos los 68 centros poblados de los 27 municipios del departamento de Caldas y 16 municipios del norte de Tolima. Se visitaron 79 Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD), en las cuales se encontraron 1 600 990 registros de consulta y entre ellos 290 diagnósticos diferenciales de PFA. Al revisar las historias clínicas se logró concluir que solo diez de ellos cumplían con la definición de caso de PFA, habiendo sido estos notificados en el año 2008 por los respectivos municipios y descartados como casos de polio bajo criterios clínico-epidemiológicos y de laboratorio definidos en el protocolo de vigilancia de PFA. Los resultados del estudio virológico de estas muestras fecales fueron negativos para polio/enterovirus.

2.3 Monitoreo rápido de coberturas - MRC

En el departamento de Caldas se encuestaron 637 niños y 630 estaban vacunados con esquema adecuado para la edad. El censo en la vereda del caso arrojó una

cobertura de 100%. El resto de veredas mostraron 100% de cobertura, el área urbana de Marulanda mostró 91% y las cabeceras municipales entre 96 - 100%.

En el departamento de Tolima se encuestaron 414 niños y 372 estaban vacunados con esquema adecuado para la edad. Los resultados de los monitoreos en 11 municipios estuvieron entre 75 - 100%.

2.4 Vigilancia por laboratorio

a. Casos humanos: De las 213 muestras de heces procesadas, 4 fueron positivas para virus poliovirus (1 caso de Sabin tipo 1, 1 caso Sabin tipo 2 y 2 mezclas de Sabin 1+2) y 4 muestras más fueron positivas para enterovirus no polio.

b. Muestras Ambientales: Se recolectaron muestras de agua de consumo de lugar de residencia del caso y de la bocanoma de canalización del agua. Las muestras analizadas fueron **negativas para virus entéricos** que incluye: enterovirus, rotavirus, adenovirus, norovirus y virus de hepatitis A.

c. Monitoreo de la excreción viral en el paciente: Cada 30 días a partir de la notificación del caso y durante los siguientes 3 meses de sobrevivencia del paciente, se recolectó una muestra fecal para realizar pruebas de aislamiento e identificación viral. Todas las muestras fecales fueron positivas para polio virus tipo 2 no Sabin-like (PV-2 VDPV).

DISCUSION

El desarrollo de vacunas eficaces para prevenir la poliomielitis parálítica fue uno de los retos médicos más importantes del siglo XX. La Vacuna Oral de Polio - VOP contribuyó a la erradicación de la poliomielitis por poliovirus salvaje en los países que cuentan hoy con dicho privilegio. Gracias a su aplicación hoy millones de personas disfrutan de la posibilidad de vivir en regiones libres de circulación de este virus; sin embargo es necesario reconocer que una de las complicaciones más significativas de la VOP, es que los virus vivos atenuados pueden revertir su estado volviéndose virulentos y producir una enfermedad parálítica, cuyo cuadro clínico es indistinguible de la provocada por poliovirus salvajes (7,13). Estos eventos tienen mayor probabilidad de ocurrencia en niños y en sujetos inmunodeficientes, especialmente con alteraciones del desarrollo de los linfocitos B.

Las deficiencias en el desarrollo temprano de los linfocitos B afectan aproximadamente a 5 individuos por cada millón de nacidos vivos y se manifiestan desde los 4-6 meses de vida con niveles de gammaglobulinas séricas por debajo de 200 mg/dL; por lo cual se denominan agammaglobulinemias. Estos defectos son causados en un 85% de los pacientes por mutaciones en el gen que codifica para la proteína BTK (Tirosina Kinasa de Bruton), 7,5% de estos pacientes tienen mutaciones en el pre receptor de los linfocitos B incluyendo su cadena pesada, otras moléculas de transducción de señales Ig α (CD79A), Ig β (CD79B), la cadena ligera λ y la cadena ligera surogada Vpre-B; aun se desconoce la causa molecular del porcentaje restante de pacientes (14).

Las proteínas que codifican estos genes son fundamentales en el proceso de maduración de los linfocitos B, por lo cual hay una disminución en el número total de linfocitos B circulantes y en médula ósea; lo que a su vez, genera una reducción de los niveles plasmáticos de todos los isotipos de inmunoglobulinas.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad solo aparecen entre los 4 a 6 meses de edad pues la IgG es transportada activamente a través de la placenta durante el último trimestre del embarazo y estos niveles protegen al niño los primeros meses de vida. Los pacientes con estas deficiencias tienen mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas extracelulares capsulados particularmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenza*, en los niños las otitis recurrentes son las infecciones más comunes y la sinusitis predominan en los adultos; además, existe una predisposición especial a infecciones por *Giardia duodenalis*. La resistencia a infecciones virales está menos comprometida, a excepción por una inusual susceptibilidad a infecciones por enterovirus que causan meningoencefalitis o dermatomiositis (13, 14, 15,16). El pronóstico de la enfermedad es variable; si recibe tratamiento precoz (primeros 1-4 años de vida) mensualmente de forma indefinida con gammaglobulina humana intravenosa, en una dosis de 400 a 8000 mg por Kg de peso corporal se estima una supervivencia superior a la tercera a cuarta década, mientras que sin tratamiento se calcula una sobrevida de 3-8 años (13, 16, 17, 18, 19).

Las manifestaciones clínicas de este paciente en particular, no fueron las que se presentan en la poliomeilitis clásica, pues no se encontró un compromiso neurológico asimétrico, lo cual hizo difícil el diagnóstico causal neurológico, el aislamiento viral de poliovirus derivado de vacuna, contribuyó a dilucidar la causa de su encefalitis y sospechar la inmunodeficiencia humoral confirmada por pruebas serológicas y cuantitativas de linfocitos B. Al realizar la anamnesis, el antecedente de síndrome gripal con fiebre está descrito en la literatura luego que se establece la viremia. El hallazgo de afectación de pedúnculos cerebrales y sustancia nigra han sido reportados en pacientes con poliomeilitis y pueden ser el resultado de una afectación cerebral aguda (20). En este caso, el paciente presentaba muy poca sospecha de inmunodeficiencias primarias, a pesar que había antecedentes personales de infecciones y fiebres recurrentes desde los 6 meses de vida, lo anterior se debe en gran parte al desconocimiento en el personal de salud acerca de estas enfermedades, en las cuales el subdiagnóstico se estima alrededor del 75 (21).

Los poliovirus derivados de vacuna asociados a inmunodeficiencia (iVDPV) se han detectado desde 1962 en muchos lugares del mundo: Reino Unido (1962- hipogammaglobulinemia), Japón (1977, agammaglobulinemia ligada a X), Estados Unidos (1990, inmunodeficiencia combinada severa), Alemania (2000, deficiencia de anticuerpos), Perú (2003, agammaglobulinemia), Argentina (1998, 2001, 2009 agammaglobulinemia), Irán (2005, inmunodeficiencia variable común), Marreucos (2005, Inmunodeficiencia Clase II), Argentina (2009, agammaglobulinemia) (5, 22, 23, 24, 25). El riesgo de permitir replicación viral sostenida por largos periodos dando lugar a

mutaciones o recombinaciones del virus original y la consecuente excreción de virus derivado al medio ambiente en niños inmunocomprometidos, es cerca de 7 000 veces mayor que el de niños sanos, aunque hasta el momento no se han documentado brotes de poliomiелitis por cepas iVDPV, pero si por cepas cVDPV (5, 6).

El riesgo potencial de poliomiелitis por cVDPV se ha aumentado notoriamente alrededor del mundo en la última década, sin embargo, se sabe de la ocurrencia de brotes de poliomiелitis por poliovirus derivado de vacuna en Bielorrusia (1965–1966), Egipto (1983–1993), Haití-República Dominicana (2000–2001), Filipinas (2001), Madagascar (2002 y 2005), Indonesia (2005), Nigeria (2005-2010), Niger (2006), Camboya (2005-2006), Birmania (2006-2007), Myanmar (2006,2007), Irán (1995, 2005-2007) e India (2009, 2010) (5, 6). La mayoría de los brotes han estado asociados con el subtipo 2 de la VOP⁽⁵⁾ pero cualquiera de los tres serotipos Sabin puede dar origen a cepas derivadas de vacuna, pero probablemente por la alta transmisión del PV-2 Sabin, comparado con las de Sabin 1 y Sabin 3, se detecten más casos relacionado a PV-2 VDPV.

La poliomiелitis iatrogénica no se presenta en la vacunación con virus de polio inactivados (IPV) debido a que estos virus están muertos y no vivos atenuados como los de la VOP (4, 5, 6).

El clima tropical, las condiciones higiénico-sanitarias deficientes, el uso continuado de VOP y la cobertura de vacunación contra la polio menor del 95% se consideran factores de riesgo críticos en la evolución y circulación de poliovirus derivados de vacunas (cVDPV) (8, 9).

Estudios de costo-efectividad desarrollados por diferentes grupos, han demostrado como la aplicación de la VOP es una estrategia necesaria para mantener zonas libres de circulación de poliovirus salvaje y garantizar la erradicación de este agente patógeno. La VOP es también la única vacuna indicada para el reemplazo de las cepas VDPV en la comunidad. Las políticas de vacunación contra la poliomiелitis deben continuar siendo establecidas en nuestro continente atendiendo las recomendaciones del GTA del programa de inmunización. (6, 8, 9, 26, 27, 28).

Este es el primer caso identificado e investigado de agamaglobulinemia congénita asociada a parálisis flácida aguda por poliovirus neurovirulento derivado de vacuna descrito en nuestro país. Con base en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, se concluyó que el caso correspondía a un caso de polio derivado de vacuna en paciente inmunocomprometido (iVDPV), sin evidencia de circulación de este poliovirus en la comunidad. Teniendo en cuenta que el PV-2 VDPV mostró ceca de 1,5% de divergencia con la cepa parental Sabin, se puede asumir que el virus llevaba cerca de 14 meses replicándose en el intestino del niño, indicando que probablemente la primera dosis de VOP inició la divergencia genética.

Ante eventos de salud inesperados como este de parálisis flácida aguda por poliovirus derivado de vacuna, no solo se pone a prueba el sistema de vigilancia de los departamentos sino del país entero, pues un sistema oportuno, robusto, eficiente y un programa de inmunizaciones de calidad, son las únicas herramientas para detener la circulación del virus y evitar brotes y epidemias mayores por cepas de VDPV. Es importante resaltar que no siempre es suficiente la vigilancia de las PFA en la población menor de 15 años y mantener coberturas útiles de VOP, se hace ineludible la búsqueda e identificación de poblaciones vulnerables como el caso descrito en este artículo.

Agradecimientos

Agradecimientos a las personas que participaron en la investigación en terreno y configuración del caso Dirección Territorial de Salud de Caldas y representantes del sector salud de los municipios investigados, Secretaria de Salud de Tolima y representantes del sector salud de los municipios investigados, Secretaria de Salud de Manizales, Hospital Infantil de Manizales “Rafael Henao Toro”, Caprecom- EPS, Organización Panamericana de Salud, Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Centro para el Control de Enfermedades –CDC- Atlanta, GA. Agradecimientos especiales al Dr. Oscar Pacheco de la Subdirección de Vigilancia del INS, por sus valiosos aportes y sugerencias a la redacción del presente documento.

Declaración de conflicto de intereses.

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos personales que puedan poner en peligro la validez de la investigación y de este informe.

Fuentes de financiación.

Los recursos económicos y de personal necesarios para el desarrollo de este estudio fueron aportados por el Ministerio de Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud de Colombia, la Secretaria de Salud de los Departamentos de Caldas y Tolima y las Direcciones Locales de Salud Municipal.

REFERENCIAS

1. **Frederick C.Robbins, Ciro A de Quadros.** Certification of the Eradication of indigenous transmission of Wild poliovirus in the Americas. J. Infect. Dis, 1997; Vol. 175 (Suppl 1): S281-285.
2. **Organización Panamericana de la Salud.** Erradicación de la poliomielitis, Guía práctica. Tercera edición Publicación Científica y Técnica No. 607 525 Twenty-third Street, N.W. Washington, DC, 2007.
3. **Epidemiología de la poliomielitis en los 90 en América (23/03/2010)**

<http://polioamigossinfronteras.blogspot.com/2010/03/epidemiologia-de-la-poliomielitis-en.html>, consultado en 18/12/2010.

4. **Protocolo de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda en Colombia.**
<http://www.ins.gov.co/?idcategoria=38909>
5. **Center for Diseases Control – CDC-** Update on vaccine –derived poliovirus. MMWR 2006; Vol. 55 (40): 1093-97.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a3.htm>
Consultado en 17/02/2011
6. **Laura E. Ramírez López, Carlos E. Medina de la Garza, Francisco González Rodríguez, José Heriberto Fabela Rodríguez, Jorge Cruz Argüello Escobedo, Graciela Irma Martínez Tamez, José Gerardo Velazco Castañón.** Incidencia de poliomieltis paralítica causada por la vacuna: Metaanálisis. México, Medicina Universitaria 2006; Vol. 8 (31): 92-98.
7. **The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** [Polio vaccine adverse reactions](#). Annals of the New York Academy of Science, 1995, Vol. 754: 97-107.
8. **Kathryn A. Kolher, Kaushik Banerjee, W. Gary Hlady, Jon Andrus, Roland Sutter.** Vaccine –associated paralytic poliomyelitis – VAPP- in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. Bulletin of the World Health Organization 2002; Vol. 80: 210-216.
9. **Alison Wringe, Paul E. M. Fine, Roland W. Sutter, Olen M. Kew.** Estimating the extent of vaccine-derived poliovirus infection. Plos One, 2008, 3, (10), e3433: 1-11.
10. Municipios del departamento de Caldas:
(http://www.gobernaciondecaldas.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=209&Itemid=197), Consultado en 8/02/2011.
11. **Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.** Monitoreo Rápido de Coberturas. Lima – Perú 2008.
12. **Organización Mundial de la Salud – OMS.** Polio Laboratory Manual, 4 ed. 2004, 73-120.
13. **Solano, Felipe; De los Rios, Jorge; Matute, Juan D; Zapata, Wildeman; Olivares, Maria M; Patiño, Pablo J; Montoya, Carlos.** Detección y manejo de tres pacientes con agamaglobulinemia ligada al cromosoma X. Rev. Asoc. Alerg. Inmunol; 2003, 12 (1): 19-27
14. **Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, Coustan-Smith E, Howard V, Campana D.** Primary B Cell Immunodeficiencies: Comparisons and Contrasts. Ann Rev Immunol. 2009. 27:199-227.
15. **Notarangelo L.** Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010.125(2): S(2) S182-S194.

16. **Avellón A, Cabrerizo M, de Miguel T.** Paralysis case and contact spread of recombinant vaccine–derived poliovirus, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (11): 1807-1809.
17. **Hand D Ochs, CI Eduard smith, Jennifer M Puck.** Primary Immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York, Oxford University Press. 1999; chapter 22: 263-284
18. **Ochs HD, Smith CI.** X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 287-99.
19. **Minegishi Y, Rohrer J, Conley ME.** Recent progress in the diagnosis and the treatment of patients with defects in early B-cell development. *Curr Opin Pediatr*. 1999; 11: 528-32.
20. **David WS.** Vaccine-Associated Poliomyelitis. En: *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence a Clinical Approach*. Royden J Jr., De Vivo D, Darras BT. Editorial Butterworth. 1era edición. 2003: pp 207-218.
21. **Montoya CJ, Orrego JC, Patiño PJ, Franco JL.** Inmunodeficiencias Primarias. En: *Fundamentos de Pediatría*. Tomo V. Correa JA, Gomez JF, Posada R. Editorial CIB. Tercera edición. 2007: pp 225-249.
22. **Hidalgo S, García M, Cisterna D, Freire MC.** Paralytic Poliomyelitis Caused By a Vaccine-Derived Polio Virus in an Antibody-Deficient Argentinean Child. *Pediatr Infec Dis J*. 2003. 22:570-572.
23. **Labadie K, Pelletier I, Saulnier A, Martin J, Colbère-Garapin F.** Poliovirus mutants excreted by a chronically infected hypogammaglobulinemic patient establishes persistent infections in human intestinal cells. *Virology*. 2004. 318:66-78.
24. **Center for Diseases Control – CDC-** Update on vaccine –derived poliovirus worldwide, January 2008-June 2009. *MMWR* 2009; Vol. 58 (36): 1002-1006. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5836a3.htm?s_cid=mm5836a3_x
Consultado en 4/4/ 2011
25. Circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV) 2000-2011. <http://www.polioeradication.org/DataandMonitoring/PolioThisWeek/CirculatingVaccineDerivedPoliovirus.aspx>. Consultado 10/04/2011.
26. **Okonko I.O, Babalola E.T., Adedeji A.O., Onoja B.A., Ogun A.A., Nkang A.O. and Aud F.D.** The role of vaccine derived polioviruses in the global eradication of polio: the Nigeria experience as a case study. *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.*. 2008, Vol. 36 (6): 135-147.
27. **Organización Panamericana de la Salud. Inmunización:** Darle la prioridad a las poblaciones vulnerables. Libro de resúmenes XIII reunión del grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por vacunación. Agosto de 2009.
28. **Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, Faure-Fontenla MA, da Silva E, Khan AJ, Webster AD, Minor P, Dunn G, Asturias E, Hussain H, Pallansch MA, Kew OM, Winkelstein J, Sutter R; Polio Project Team.** Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency

diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. Bull World Health Organ. 2004, 82(1): 3-8.

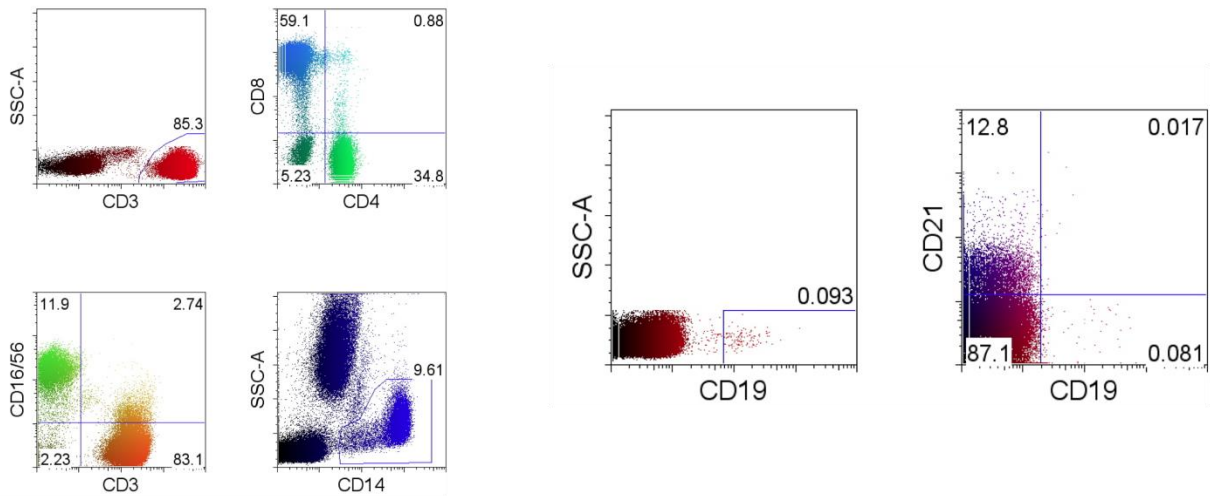
Tabla 1. Hallazgos de laboratorio en el LCR del paciente e diferentes momentos durante la hospitalización

Días luego de hospitalización	1 día	15 días	20 días
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente
Color	Agua de roca	Agua de roca	Agua de roca
Leucocitos	12 células: 10% Neutrófilos 90% Linfocitos	No células	No células
Proteínas (mg/dl)	670	50	60,8
Glucosa (mg/dl)	115	99	73
% comparación con glicemia	38.8%	51%	No realizado
Análisis Serológicos y Microbiológicos	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 2. Resumen de análisis neurológicos y determinación de inmunoglobulinas séricas en el paciente.

Pruebas Diagnosticas vs días de hospitalización.	Hallazgos
Electromiografía (8 días)	Disminución de la amplitud en los nervios peroneo, tibial y mediano derecho
Electromiografía (30 días)	Disminución de la amplitud en todos los nervios evaluados
Resonancia Magnética cerebral (10 días)	<p>Las lesiones en ambos pedúnculos cerebrales a nivel de la sustancia negra y en par intermedio.</p> <p>Leucoencefalomalacia frontal izquierda y periatral bilateral</p>
Inmunoglobulinas séricas mg/ dl (43 días)	<ul style="list-style-type: none"> • IgM: 0 (Ref: mediana 93; 2 DS 36-239) • IgG: 18 (Ref: mediana 954; 2 DS 44-2064) • IgA: 18 (Ref: mediana 954; 2 DS 10-254)

Figura 1: Citometria de Flujo de Linfocitos de sangre periférica del paciente (valores de referencia ajustados a la edad del paciente)



Subpoblación	Porcentaje	Valores de referencia	Valores Absolutos	Valores de referencia
CD3+/CD4+ LT*	29,6%	44%;31-54	2563 cel/uL	2300cel/uL;1000-4600
CD3+/CD8+LT**	50,4%	18%;12-28	4352 cel/uL	1100cel/uL;400-2100
CD4+/CD8+relación	0,5	2,5;1,6-3,8		
CD19+LB***	0,093%	25%;15-39	8 cel/uL	1400cel/uL;600-2100

*Linfocitos T ayudadores; **Linfocitos T citotóxicos, *** Linfocitos B

Mapa 1. Veredas Priorizadas para la investigación



Fuente: Sistema georeferenciación departamental 2009.

Mapa 2. Municipios Priorizados para la investigación

