

Casos de poliomiелitis paralítica asociada a la vacuna oral antipoliomiелítica en Cuba (1963-2006)

Cases of paralytic poliomyelitis associated with oral antipoliomyelitis vaccine in Cuba (1963-2006)

Pedro Más Lago^I; Helenio Ferrer^{II}; Ángel Goyenechea^{III}; Ángel Galindo^{IV}; Luis Sarmiento^V; Magilé Fonseca^{VI}; Luis Morier^{VII}; Rosa Palomera^{VIII}

^IDoctor en Ciencias Médicas, Especialista de II Grado en Microbiología, Profesor Titular, Investigador de Mérito, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de II Grado en Epidemiología, Profesor Titular, Investigador Titular, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Microbiología, Profesor Titular, Investigador Titular, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Epidemiología, Profesor Titular, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^VMaestro en Ciencias en Virología, Investigador Agregado, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{VI}Maestra en Ciencias en Virología, Aspirante a Investigador, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{VII}Profesor Titular, Investigador Auxiliar, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

^{VIII}Técnico Medio en Microbiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

RESUMEN

OBJETIVO: divulgar los indicadores de poliomiелitis paralítica asociada encontrados en 44 años en niños vacunados con oral antipoliomiелítica, suministrada exclusivamente en campañas masivas de vacunación durante el período de 1963 a 2006 y reportar el riesgo de poliomiелitis paralítica asociada a la vacuna con relación a diferentes aspectos epidemiológicos.

MÉTODOS: se realizó un estudio retrospectivo en 596 casos de parálisis flácida aguda en niños ingresados en hospitales pediátricos, basado en investigaciones

virológicas y detección de diferentes variables epidemiológicas.

RESULTADOS: de 113 pacientes estudiados se aislaron 120 agentes virales y 30 fueron identificados como poliovirus. Los datos clínicos y epidemiológicos en 596 casos de parálisis flácida aguda permitieron categorizar a 20 niños afectados con poliomielitis paralítica asociada a la vacuna. Todos los casos se presentaron en niños menores de un año, vacunados con oral antipoliomielítica con estrategias de campañas masivas de vacunación exclusivamente y 19 fueron producidos por la primera dosis. El riesgo global en los niños vacunados con primera dosis de 1963 a 2006 fue 1 en 379 888 (7 217 866 dosis administradas/19 casos con poliomielitis paralítica asociada a la vacuna). Los casos de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna se han presentado esporádicos o en un grupo de 8 casos en el período 1989-1992. El riesgo de primera dosis en casos esporádicos fue 1 en 612 864 y en el grupo de 1 en 84 670. El riesgo en casos agrupados es 7,2 veces mayor que los ocurridos en casos aislados. Particularmente en el año 1992, que coincidió con una epidemia de neuropatía epidémica, el riesgo fue de 1 en 52 140, lo que representó un incremento de 11,8 veces a lo ocurrido en casos esporádicos. Los niños de 4-7 meses de edad también tuvieron un riesgo mayor que fue 1 en 132 812.

CONCLUSIONES: se identificaron aspectos epidemiológicos que incrementaron el riesgo de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna, en los cuales coinciden aspectos de deficiencias nutricionales.

Palabras clave: PPAV, VOP, vigilancia poliomielitis, neuropatía epidémica, complicación de vacunas.

ABSTRACT

AIM: to disseminate the indicators of associated paralytic poliomyelitis found during 44 years in children that received the oral antipoliomyelitis vaccine, which was only administered in massive vaccination campaigns from 1963 to 2006, and to report the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis as regards different epidemiological aspects.

METHODS: a retrospective study was undertaken in 596 cases of acute flaccid paralysis in children admitted in pediatric hospitals, based on virology researches, and on the detection of different epidemiological variables.

RESULTS: 120 viral agents were isolated from 113 studied patients. 30 were identified as poliovirus. The clinical and epidemiological data from 596 cases of acute flaccid paralysis allowed to categorize 20 children affected with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. All the cases were children under one that were exclusively administered the oral antipoliomyelitis vaccine through the strategy of the massive vaccination campaigns. 19 of them were caused by the first dose. Global risk in children vaccinated with the first dose from 1963-2006 was of one in 379 888 (7 217 866 doses administered/19 cases with vaccine-associated paralytic poliomyelitis). Cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis have been sporadic or in a group of 8 cases during 1989-1992. The risk of first dose in sporadic cases was of one in 612 864, and in the group of 1 in 84 670. The risk of grouped cases is 7.2 times higher than those occurred in isolated cases. Particularly, in 1992, coinciding with an outbreak of epidemic neuropathy, the risk was of one in 52 140, which represented an increase of 11.8 times compared with sporadic cases. Children aged 4-7 months old also had a higher risk of 1 in 132 812.

CONCLUSIONS: there were identified epidemiological aspects that augmented the

risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis, in which the aspects of nutritional deficiencies coincided.

Key words: VAPP, OPV, poliomyelitis surveillance, epidemic neuropathy, vaccine complications.

INTRODUCCIÓN

La poliomiелitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV) es una complicación poco frecuente, producida por la administración de la vacuna oral antipoliomielítica (VOP). El primer reporte sobre la frecuencia con PPAV se realizó en Estados Unidos y fue de 1 caso por 3,2 millones de dosis de vacuna VOP distribuida.¹

Posteriormente, se reportó un incremento del riesgo en PPAV de 1 caso por 2,5 millones de dosis distribuidas en el período de 1980-1989.² En el país se realizó otro informe con un riesgo superior de 1 caso por 750 000 primeras dosis de la vacuna distribuida.³ En otros países desarrollados se han reportado riesgos variables de 1 caso por 400 000 hasta 1 por 1,4 millones de niños vacunados con VOP.^{4,5} El riesgo reportado en países tropicales ha oscilado entre 1 en 1,2 hasta 2,2 millones de VOP suministradas en la primera dosis.⁶⁻⁹

Cuando se estableció el programa de erradicación de la poliomiелitis en Cuba se creó un sistema de vigilancia de la enfermedad a finales del año 1962.¹⁰ Desde 1963 hasta el año 1989 se evaluaron todos los casos sospechosos de poliomiелitis paralítica por una comisión nacional integrada por neuropediatras, neurólogos, epidemiólogos y virólogos, para concluir el diagnóstico clínico y virológico. Desde 1990 hasta 2006 ha continuado la vigilancia de la enfermedad con los casos de parálisis fláccida aguda (PFA) de niños menores de 15 años de edad. En este último período se debe cumplir la tasa de 1 caso por cada 100 000 niños en la población o más, de acuerdo a lo estimado en el Programa Global de la Erradicación de la Poliomiелitis, establecido por la asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1988.¹¹ Además, se debía evaluar los casos de PFA por la misma comisión nacional. Los casos que son diagnosticados como PPAV deben mantener, al menos, secuelas hasta los 60 días de evolución y caracterizar los poliovirus aislados por los laboratorios acreditados como virus semejantes al vacunal.

Cuba constituye un marco ideal para estudiar el riesgo de PPAV, pues no existe circulación de poliovirus salvaje desde 1963 y por la estrategia única en el mundo para administrar la VOPT. La poliomiелitis fue erradicada en Cuba desde 1963. La VOP ha sido administrada en niños mediante campañas masivas de vacunación (CMV) bianual. Cada una de las CMV dura una semana durante febrero y abril, y se aplica a los niños de 1 mes a 3 años de edad.¹² Dos meses después de haber concluido la segunda CMV cada año, la circulación de poliovirus semejante al vacunal interrumpe su circulación en junio hasta el inicio de la próxima CMV (febrero del año siguiente), lo cual ha sido confirmado por investigaciones en colaboración con la OMS/OPS.^{14,15} Con estas condiciones, los resultados obtenidos en Cuba no son afectados por no existir circulación de poliovirus salvaje ni vacunal durante 7 meses.

Los objetivos de esta publicación consisten en:

1) Divulgar los indicadores de PPAV encontrados en 44 años en los niños vacunados con VOP suministrados exclusivamente por CMV durante el período de 1963 a 2006.

2) Reportar el riesgo de PPAV con relación a diferentes aspectos epidemiológicos como:

a) Análisis de la incidencia en distintas situaciones epidemiológicas en el tiempo de estudio.

b) Ocurrencia según la edad en meses en los menores de 1 año.

c) Variaciones de las incidencias en períodos con deficiencias nutricionales.

MÉTODOS

Universo

Como todos los casos de PPAV ocurridos se presentaron en niños menores de un año de edad que recibieron la VOPT, el universo de estudio estuvo constituido por los 7 418 855 niños menores de 1 año vacunados durante el período 1963 hasta 2006.

Muestra

La muestra seleccionada fueron 596 pacientes diagnosticados de PFA distribuidos en 2 períodos de tiempo según criterios diferentes. En el período comprendido entre los años 1963-1989 se estudiaron 173 pacientes compatibles con el diagnóstico clínico de poliomielitis parálitica, establecido por la comisión evaluadora. En el período 1990 al 2006 se estudiaron 423 pacientes de PFA en niños menores de 15 años, según lo establecido por el Programa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis, establecido por la OMS.¹¹ Los casos eran evaluados por la misma comisión para ser categorizados como PPAV. En los 596 pacientes con PFA se obtuvieron 872 muestras de heces fecales, 72 LCR, 156 muestras de sueros y 5 muestras de cerebros e intestinos obtenidas en necropsias. Todas las muestras fueron transportadas en termos a + 40°C al Laboratorio Nacional de Referencia de Enterovirus y mantenidas a = 200°C hasta ser procesadas.

Aislamiento viral

De cada una de las muestras de heces fecales se preparó una suspensión al 10 % en medio de cultivo, las cuales fueron tratadas con cloroformo y centrifugadas a 10 000 rpm durante 10 minutos. Se colectó el sobrenadante en un tubo estéril el cual se inoculó en tubos de cultivos celulares por duplicados a razón de 0,2 mL por cada tubo, realizando una siembra primaria y 2 pases ciegos. Los cultivos fueron observados durante 5 días antes de ser dado como negativos por la no aparición de efecto citopatogénico (ECP).

De forma similar se preparó una suspensión con las muestras de necropsias maceradas en arena estéril. El sobrenadante obtenido fue inoculado en tubos de cultivo celulares en igual forma.

Durante el tiempo que duró la investigación se utilizaron diferentes líneas celulares en las cuales se determinaron la sensibilidad de estas líneas para el aislamiento de los poliovirus. Las líneas celulares que predominaron en la investigación fueron Hep-2 (procedente de carcinoma laríngeo humano) y Vero (procedente de riñón de mono verde).

La identificación de los aislamientos se realizó por neutralización del ECP con sueros hiperinmunes a poliovirus en mezclas de 1+2, 1+3, 2+3 y 1+2+3. Los aislamientos no identificados como poliovirus, se neutralizaron con sueros hiperinmunes a distintos serotipos de ECHO y Coxsackievirus B donados gentilmente por el Instituto de Poliomieltis y Virus Encefalitis de Moscú. Además, desde la década del setenta se han utilizado los sueros mezclados de Lin Benyesh Melnick donados por la OMS/OPS.

Hasta el año 1988 se realizaron aislamientos en ratones OF1 inoculados por vía intracerebral e intraperitoneal y observados durante 6 días. Los que pasados los 6 días no presentaron manifestaciones clínicas, se les realizó un pase ciego del cerebro y los músculos para ser observados en otros 9 días. A los ratones que mostraron parálisis flácida en los miembros posteriores se les realizó un estudio histopatológico para detectar degeneraciones típicas de los virus Coxsackie.

Determinación de anticuerpos neutralizantes a los poliovirus

La determinación de anticuerpos neutralizantes a los poliovirus se realizó por distintos métodos durante el tiempo que se efectuó esta vigilancia. En la primera etapa fueron utilizadas las cepas de referencia virulentas (Mahoney, MEF-1 y Saukett) y desde el 1970 se utilizaron las cepas atenuadas de Sabin. La mezcla de diluciones de sueros y virus contenían 100 TCID₅₀. El tiempo de incubación fue de 1 hasta 4 horas a temperatura de 37°C y la mayoría de las pruebas se realizó por micrométodos en células Hep-2. Los métodos utilizados en esta investigación fueron los recomendados por el Programa Ampliado de Inmunización para el Estudio de Poliomieltis¹⁶ o muy similares.

RESULTADOS

De las 949 muestras para aislamientos de virus (872 heces, 72 LCR y 5 materiales de necropsia) obtenidas de los 596 pacientes con diagnóstico compatible de poliomieltis paralítica se aislaron 120 virus (20,1%).

En la [tabla 1](#) se muestran los virus aislados y los serotipos encontrados. En 28 de los niños se obtuvieron 30 cepas de aislamientos a poliovirus y en 20 (1 polio 1, 14 polio 2, 4 polio 3 y 1 con aislamiento de polio 2 y 3) de ellos fueron reportados como PPAV, según los criterios de la comisión señalada anteriormente. De los 20 casos reportados de PPAV, en 19 ocurrieron por la administración de la primera dosis de VOP. El poliovirus tipo 2 se encontró con mayor frecuencia en los casos de PPAV (14/20, 70,0 %).

Todos los poliovirus aislados de casos con PFA se obtuvieron en los meses de marzo a mayo, durante el tiempo de circulación del virus semejante al Sabin, de acuerdo a la estrategia de erradicar la poliomieltis con la VOP establecida en Cuba ([tabla 2](#)).

En la [figura](#) se muestran los 20 casos de PPAV ocurridos en el tiempo de la vigilancia reportada. Esos casos se han producido en forma esporádicos con

intervalos variables de 1 a 7 años en casos consecutivos y muy significativo fue la ocurrencia de 8 casos (40,0 %) que se agruparon en los 4 años transcurridos de 1989 a 1992. De los 8 casos agrupados, 6 se diagnosticaron desde el inicio de la neuropatía epidémica (NE) (1990-1992); alcanzando la cúspide en el año 1992 con 3 casos, donde también se reportó el mayor riesgo de PPAV con 1 en 52 140 niños que recibieron la primera dosis de VOPT.

En la [tabla 3](#) se muestran distintos índices de riesgo de acuerdo a diferentes consideraciones epidemiológicas. El riesgo menor reportado es el encontrado en el universo de 7 416 696 niños menores de 1 año de edad que fueron vacunados con 2 dosis de VOPT el cual es de 1 en 741 886 (14 837 710 dosis de VOP/20 casos de PPAV). El riesgo producido por la administración de la primera dosis es de 1 en 379 888 (7 217 866 niños con primera dosis/19 casos de PPAV). El riesgo de PPAV en casos esporádicos con la primera dosis es 1 en 612 864 (6 741 499 niños con primera dosis VOP/11 casos de PPAV). El riesgo en los casos en el grupo es 1 en 84 670 primera dosis (677 356 niños con primera dosis VOP/8 casos de PPAV). El riesgo en el grupo es 7,2 veces mayor que el ocurrido en casos esporádicos y fue 11,8 veces mayor en el año 1992 durante la epidemia de neuropatía.

En el período 1987 al 2006 se presentaron 12 casos de PPAV, en los cuales se analizó el riesgo de la primera dosis por la edad en meses y se observó que el mayor riesgo (1 en 132 812) se presentó en los niños de 4-7 meses de edad ([tabla 4](#)).

DISCUSIÓN

Todos los casos de poliomielitis parálitica reportados en Cuba desde 1963 cumplieron los criterios de: a) aislamientos de poliovirus semejantes a la vacuna de Sabin; b) tiempo de incubación entre 5 y 40 días posteriores de ingerir la VOPT; c) mantener secuelas de las parálisis al menos 60 días después del inicio del cuadro clínico y d) producirse la parálisis en tiempo con circulación del virus vacunal durante la administración de VOP.¹³

Todos los casos reportados de PPAV han ocurrido en el período de la administración de la VOP, según nuestra estrategia de 2 dosis administradas en los meses de febrero y marzo en CMV. Además, en ninguna muestra de heces fecales obtenidas desde junio hasta enero del próximo año se obtuvo aislamiento de poliovirus, lo cual se corresponde con distintas investigaciones realizadas previamente.^{14,15} Por la estrategia de la vacunación se obtiene que 100 % de los casos de PPAV se han presentado en 25 % de los 528 meses de vigilancia en el programa, mientras que en 75 % no se ha reportado ningún caso ($p < 0.01$).

Los 30 poliovirus aislados correspondieron a los resultados obtenidos en 28 niños de los cuales 20 (71,4 %) fueron categorizados como PPAV por la comisión de vigilancia. Por otro lado, se obtuvieron 10 cepas aisladas en niños de PFA que no cumplieron los criterios establecidos para ser reportado como PPAV por la comisión, lo cual ha sido publicado anteriormente.^{12,13}

De los casos PPAV, 10 tenían sueros pareados y todos tuvieron seroconversión al poliovirus aislado (datos no mostrados). En los aislamientos de virus diferentes al poliovirus, no se demuestra un predominio de algún serotipo en relación con los casos de PFA.

El riesgo global en Cuba, de acuerdo al total de dosis de VOPT administrados en la población menor de 15 años, es 1 caso por 3 778 811 dosis.¹³ Ese riesgo es similar al primer reporte realizado en Estados Unidos.¹ Sin embargo, en ese cálculo se incluyeron la mayoría de niños mayores de 1 año de edad que tenían inmunidad natural en los primeros años del inicio del programa de erradicación o por vacunaciones en años posteriores. Por tal motivo, como los 20 casos de PPAV ocurrieron entre los 7 418 855 niños vacunados con 2 dosis entre los años 1963 hasta 2006, el riesgo global fue 1 en 741 886 dosis administradas (14 837 710 dosis de VOP/ 20 casos de PPAV).

De los 16 casos de PPAV reportados por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), 15 se produjeron en la primera dosis hasta 1993, 13 y los 4 ocurridos posteriormente también fueron debido a la primera dosis. Con esos 19 casos reportados en el período de estudio el riesgo con la primera dosis es 1 en 379 888 dosis suministradas (7 217 866 primeras dosis VOP/19 casos de PPAV). Este riesgo encontrado a la primera dosis fue mayor al reportado en Estados Unidos, Brasil y en otros países latinoamericanos.^{3,6,7-9} La diferencia de lo reportado por Estados Unidos pudiera ser explicada por la diferencia de esquema y estrategia del uso de VOP. Sin embargo, no tendría la misma explicación la diferencia con Brasil y otros países latinoamericanos, pues también tienen CMV en sus estrategias de los programas antipoliomielíticas. El mayor riesgo a todos los países reportados anteriormente, también puede ocurrir por el grupo de PPAV que será discutido posteriormente.

Como causantes de las PPAV predominó el poliovirus tipo 2 con 70,0 %, le siguió el polio tipo 3 con 20,0 % ($p < 0,05$), en un caso se obtuvo aislamiento de los virus polio 2 y 3 (5,0 %) y otro caso con aislamiento de polio tipo 1 (5,0 %). Estos resultados coinciden con los encontrados por Olive LH y colaboradores en Brasil⁶ y no fue coincidente con Andrus JK y colaboradores en países latinoamericanos.⁷

Los casos de PPAV en los 44 años de vigilancia se distribuyeron de la siguiente forma: se presentaron 11 casos (55,0 %) en 40 años (90,9 %) en forma esporádica con intervalos de 1 a 7 años y por el contrario, los 8 casos restantes (45,0 %) se presentaron en un grupo ocurrido solamente en 4 años (9,1 %) ($p < 0,001$).

De los 11 casos presentados en forma esporádica, 10 recibieron la primera dosis que representa un riesgo de 1 en 612 864, lo cual es muy similar a lo reportado en Estados Unidos,³ sin embargo, el indicador de complicación en los casos del grupo ocurridos de 1989 a 1992 es 1 en 84 670 lo cual es 7,2 veces mayor a los casos esporádicos y el máximo se presentó en el año 1992 que es 1 en 52 141, lo que representó 11,8 veces mayor a los encontrados en los esporádicos. Durante el tiempo donde se presentó ese grupo no se produjo ningún cambio de la vacuna, que pudiera explicar el incremento del riesgo. El incremento de la fórmula de los virus en la VOPT producida en 1992,¹² tampoco debe explicar esa diferencia pues no se cambió el virus vacunal y en los 4 casos de PPAV ocurridos del año 1993 al 2006 se encontró un riesgo de 1 en 483 365, lo cual es similar a los casos esporádicos totales ocurridos con la primera dosis. Sin embargo, en el período donde ocurrió el grupo de PPAV coincidió con las mayores dificultades económicas y asociadas a deficiencias nutricionales en Cuba (1989 a 1992).¹⁷⁻²⁰

En los años 1990-1992 se presentó la epidemia de neuropatía epidémica (NE) donde se aislaron virus Coxsackie A9 (CA9) y agentes de efecto citopático ligero (ECP-L) del LCR en un 84,0 %.²¹ Ambas formas de virus aislados de los pacientes con NE mostraron relaciones antigénicas.²¹ Además, durante la NE se demostró un desbalance en la dieta de la población caracterizada por el bajo contenido de proteína animal, grasa, vitaminas del grupo B y otras, y un incremento en la

ingestión de azúcar. En particular se rompió la protección del proceso antioxidante por bajos niveles de riboflavina, vitamina E, selenio, alfa y beta-carotenos entre los pacientes y los controles.^{22,23}

Los CA9 aislados de pacientes con NE, tuvieron relaciones antigénicas con el Coxsackie B4.²¹ El CA9 ha tenido cambios en la VP1 de la cápside que es asociado a la adquisición de la virulencia del CB4²⁴ y la capacidad de producir infección persistente de poliovirus en células del neuroblastoma humano.²⁵ Algunos autores han planteado que la NE en Cuba ha sido el resultado de una emergencia de una nueva cepa de CA9 que se multiplicó en una población con trastornos nutricionales.²⁶ La secuencia completa de los CA9 aislados de pacientes con meningoencefalitis en 1990 y los aislados de NE en 1993, han demostrado numerosos cambios genómicos que pudieran explicar una velocidad inusual en la evolución. Una cepa que mostró cambios intermedios, puede explicar la no recombinación como causa de la velocidad de evolución (datos no publicados).

Por otro lado, se ha reportado que en las personas saludables con concentraciones marginales bajas de selenio en el suero, se demuestra un incremento de variaciones genómicas del polio vacunal, entre los cuales pueden adquirir incremento de potenciales patógenos.²⁷

En epidemiología se define una epidemia cuando se presenta un número mayor de casos a lo esperado en determinado tiempo. Con esa definición se consideró que en el período entre los años 1989 hasta 1992 se produjo una "epidemia" de PPAV, pues el riesgo se incrementó 7,2 veces a lo esperado con relación a los casos esporádicos con la primera dosis, e incluso la mayor intensidad de casos en esa "epidemia" fue en el año 1992 cuando se presentaron 3 casos de PPAV y con un riesgo de 1 en 52 140 (156 421 primera dosis/3 casos PPAV), incrementado 11,8 veces en relación al riesgo de 1 en 612 864 primeras dosis en esporádicos.

La cúspide de la "epidemia" ocurrió desde el 10 de marzo de 1992 hasta el 9 de abril de 1992 y la diferencia del tiempo de incubación posterior a la administración de la VOPT fue de 19 a 25 días.¹³ Con esos datos no se puede pensar en un virus derivado de la vacuna, pues los brotes de Filipinas y Madagascar con un número similar de casos se produjeron a los 5 y 6 meses respectivamente, después de administrada la vacuna.²⁸ Como los datos epidemiológicos de esta "epidemia" permiten plantear un origen común, es muy difícil explicar la posibilidad de recombinación para el surgimiento de los poliovirus detectados como causantes de las PPAV. Por otro lado, en los aislamientos de enterovirus de todas las muestras de heces recibidas en el período de 1985-1997 se obtuvieron 69 poliovirus y ninguno se obtuvo en los meses de junio hasta enero del próximo año.¹²

Con lo expresado anteriormente, puede pensarse que las alteraciones nutricionales iniciadas desde 1990 hasta los primeros meses de 1993, pudieran haber contribuido a ser la causa del grupo de PPAV, con su cúspide en el año 1992. Es real que la tasa de NE fue muy baja en la población < 15 años de edad,²⁹ sin embargo, sería muy difícil hacer el diagnóstico clínico de NE en niños menores de un año de edad. A pesar de lo expresado anteriormente, en el período de la NE se reportó el incremento de las anemias en embarazadas y niños jóvenes e incrementó la incidencia del bajo peso al nacer, los cuales fueron interpretados como problemas nutricionales de la salud.³⁰

Con el análisis de la ocurrencia de PPAV en los 44 años de vigilancia con la administración de VOPT y la presencia del grupo "epidémico" de poliomielitis parálisis permite inferir la participación no usual de 2 enterovirus durante el período de la neuropatía epidémica.

Desde el año 1987 se reportó la edad en meses en los 13 niños con PPAV. El riesgo de la complicación ha variado de 1 en 1 029 549 en los niños de 1 a 3 meses hasta el de 1 en 132 812 en los de 4 a 7 meses y el total es de 1 en 226 336. En los niños menores de 3 meses se obtiene un riesgo menor por estar protegidos por los anticuerpos maternos. El 39,0 % de niños con 3 meses de edad mostraron anticuerpos maternos a poliovirus tipo 2.³¹ Los niños desde los 7 meses de edad no deben tener anticuerpos maternos, no obstante, 46,4 % de niños con 9 meses presentó anticuerpos a polio 1 y 2 por la circulación de poliovirus durante 2 meses después de concluida la última dosis en las campañas masivas.³¹

Las conclusiones derivadas de 44 años de la vigilancia en el programa de erradicación de poliomiélitis son:

- a) El riesgo global de PPAV en la población infantil administrado con diferentes esquemas de vacunación con VOP es similar al primer reporte de Estados Unidos, el cual está muy afectado por la presencia de muchos niños con inmunidad natural o vacunal.
- b) El total de casos reportados se han producido en niños menores de un año de edad y 95,0 % se produjeron con la primera dosis de VOP.
- c) El 70,0 % de las cepas de poliovirus aisladas en la vigilancia basado en PFA fueron de casos confirmados como PPAV y todas se obtuvieron en los meses de marzo a mayo, durante la circulación de poliovirus semejantes al Sabin.
- d) Los casos de PPAV ocurridos durante la vigilancia se han producido en forma esporádica o en grupo y este último tiene el mayor riesgo de PPAV durante la neuropatía epidémica con 1 en 52 140 primera dosis.
- e) Los riesgos encontrados en el grupo de formas esporádicas en Cuba, que utiliza exclusivamente esquemas de campañas masivas, es similar al reportado en países que mantienen esquema de vacunación continua y los que tienen esquemas continuos unidas a campañas masivas.
- f) Los niños de 4 a 7 meses de edad presentan el mayor riesgo de PPAV.
- g) En Cuba el poliovirus tipo 2 es significativamente más frecuente que el tipo 3 en los casos de PPAV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schonberger L, McGowan J, Gregg M. Vaccine-associated poliomyelitis in the United States 1961-1972. *Am J Epidemiol.* 1976;104:202-11.
2. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, 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;14:568-79.
3. 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. *Paediatrics.* Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/5/e83>

4. Bottiger M. The elimination of polio in the Scandinavian countries. *Public Health Reviews*. 1993/94;21:27-34.
5. Joce R, Wood D, Brown D, Begg N. Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985-91. *British Med J*. 1992;305:79-82.
6. de Oliver LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralyses in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2000;29:757-63.
7. Andrus JK, Strebel PM, de Quadros CA, Olive JM. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989-91. *Bull World Health Organization*. 1995;73:33-40.
8. Kohler KA, Banerjee K, Hlady WG, Andrus JK, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: Decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. *Bull World Health Organization*. 2002;80:210-6.
9. Kohler KA, Banerjee K, Sutter RW. Further clarity on vaccine-associated paralytic polio in India. *Bull World Health Organization*. 2002;80:987.
10. del Puerto CQ, Ferrer HG, Toledo GC. Higiene y Epidemiología. Apuntes para la historia. Editorial. La Habana, Cuba: Palacio de las Convenciones; 2002. p. 186-8.
11. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Geneva: World Health Organization; 1988. Resolution WHA 41.28
12. Más Lago P. Eradication of poliomyelitis in Cuba: a historical perspective. *Bulletin World Health Organization*. 1999;77:681-7.
13. Teja JP, Ramírez AM, Córdova LV, Santín MP, Galindo MA, Más Lago P. Informe preliminar del Ministerio de Salud Pública de Cuba para optar por el "Certificado de erradicación de la poliomiélitis" en el continente Americano. Editora: Liliana Jiménez. Ciudad de La Habana: MINSAP; 1994.
14. Más Lago P, Cáceres VM, Galindo MA, Gary HE Jr, Valcarcel M, Barrios J, Sarmiento L, Ávalos I, et al. Persistence of vaccine-driven poliovirus following a mass vaccination campaign in Cuba: implications for stopping polio vaccination after global eradication. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1029-34.
15. Más Lago P, Gary HE Jr, Sarmiento LP, Cáceres VM, Barrios J, Palomera RP, Bello MC, et al. Poliovirus detection in wastewater and stools following an immunization campaign in Havana, Cuba. *Int J Epidemiol*. 2003;32:772-7.
16. Manual for the Virological Investigation of polio. WHO/EPI/GEN/97.01
17. Gay J, Porrata C, Hernández M, Argüelles JA, Cabrera A. Correspondence to the Editors. *Bulletin PAHO*. 1996;30:87-8.
18. Jiménez S, Porrata C, Rodríguez A, Cabrera A, Gay J. Estudios alimentarios-nutricionales. Taller Internacional sobre Neuropatía Epidémica ocurrida en Cuba. Habana, 12-15 Julio 1994.
19. Grupo Operativo Nacional. Neuropatía Epidémica en Cuba. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1993.

20. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba: MINSAP; 1994.
21. Más Lago P, Pelegrino JL, Guzmán MG, Comellas MM, Resik S, Álvarez M, et al. Viral isolation from cases of Epidemic Neuropathy in Cuba. *Arch Path Lab Med*. 1997;121:825-33.
22. Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic Optic Neuropathy in Cuba- Clinical characterization and risk factor. *New Engl J Med*. 1995;333:1176-82.
23. Gay J, Porrata C, Hernández M, Clua AM, Arguelles JM. Dietary factors in Epidemic Neuropathy on the Isle Youth, Cuba. *Bull Pan Health Org*. 1995;29:25.
24. Caggana M, Chan P, Ramsingh A. Identification of a single amino acid residue in the capsid protein VP1 of Coxsackie B4 that determine the virulent phenotype. *J Virol*. 1993;67:4797-803.
25. Colbere-Garapin F, Christodoulov C, Crainic R, Pelletier I. Persistent poliovirus infection of human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:7590-94.
26. Beck MA, Levander OA. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:93-116.
27. Broome CS, McArdle F, Kyle JAM, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:154-62.
28. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, et al. Circulating vaccine-derived poliovirus: current state of knowledge. *Bull World Health Organization*. 2004;82:16-21.
29. MINSAP, CNT, CIGB, CN, CENIC, otros centros. Epidemic neuropathy-Cuba, 1991-1994. *JAMA*. 1994;271:1154-6.
30. Kuntz D. The politics of suffering: the impact of the U.S. embargo on the health of the Cuban people. *Inter J Health Services*. 1994;24:161-79.
31. Más Lago P, Bravo JR, Andrus JK, Comellas MM, Galindo MA, de Quadros CA, et al. Lessons from Cuba: mass campaign administration of trivalent oral poliovirus vaccine and seroprevalence of poliovirus neutralizing antibodies. *Bull World Health Organization*. 1994;72:221-5.

Recibido: 26 de diciembre de 2007.

Aprobado: 27 de junio de 2008.

Tabla 1. Porcentajes y serotipos aislados en muestras obtenidas de PFA en la vigilancia de poliomiélitis. Cuba. 1963-2006.

Virus	Aislados	%	Serotipos	No tipados
Poliovirus	30	25,0	P1--- 4; P2 --- 18; P3 --- 8	0
ECHO	60	50,0	Tipados 38 ^a	22
Coxsackie A	20	16,7	CA13---1; CA16---2	17
Coxsackie B	7	5,8	CB1--2; CB2--1; CB4--2; CB5--1; CB6--1	0
Adenovirus	2	1,7	0	2
Herpes virus	1	0,8	HV 1	0
Totales	120	100,0	Tipados 79	41

a; serotipos de ECHO: E1-1, E5-2, E6-1, E7-1, E9-6, E11-2, E15-3, E16-1, E17-2 E18-1, E20-3, E21-2, E22-1, E24-4, E25-2, E30-4, E33-2.

Tabla 2. Aislamientos de poliovirus en casos de PFA. Cuba, 2006.

Meses	Casos	%	Aislamientos de poliovirus			Total	%
			Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3		
Enero	44	7,4	0	0	0	0	0,0
Febrero	34	5,7	0	0	0	0	0,0
Marzo	80	13,4	3	7	4	14	46,7
Abril	59	9,9	1	8	1	10	33,3
Mayo	66	11,1	0	3	3	6	20,0
Junio	47	7,9	0	0	0	0	0,0
Julio	60	10,1	0	0	0	0	0,0
Agosto	43	7,2	0	0	0	0	0,0
Septiembre	39	6,5	0	0	0	0	0,0
Octubre	40	6,7	0	0	0	0	0,0
Noviembre	44	7,4	0	0	0	0	0,0
Diciembre	40	6,7	0	0	0	0	0,0
Total	596	100,0	4	18	8	30	100,0

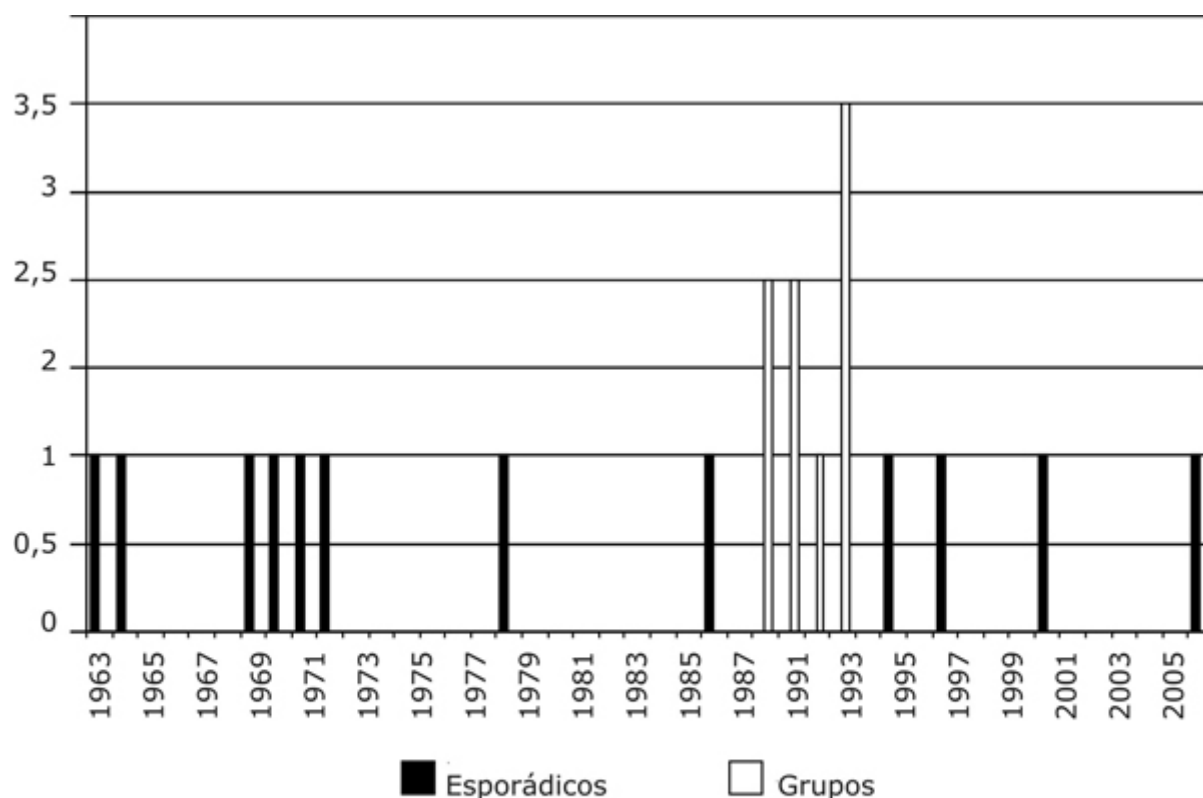


Fig. Distribución de los 20 casos de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna. Cuba, 1963-2006.

Tabla 3. Riesgo de PPAV en el período 1963-06, según diferentes condiciones epidemiológicas. Cuba, 2006.

Riesgo en	Período	Dosis de VOPT	Casos de PPAV	Indicador
Global ^a	1963-2006	14 837 710	20	1 en 741 886
En primera dosis ^b	1963-2006	7 217 866	19	1 en 379 888
Total Esporádicos ^b	1963-88, 1993-06	6 741 499	11	1 en 612 864
Esporádicos ^b	1993-2006	1 933 458	4	1 en 483 365
Grupo ^b	1989-1992	677 356	8	1 en 84 670
Epid. neuropatía ^b	1990-1992	499 214	6	1 en 83 202
Año 1992 ^b	1992	156 421	3	1 en 52 140

a- 2 dosis VOPT.

b- 1 dosis VOPT.

Tabla 4. Riesgo de PPAV por la primera dosis de VOP en niños por edades en meses en el periodo 1987-2006. Cuba, 2006.

Edad en meses	Casos de PPAV	Número de 1ras. dosis	Riesgo
1-3	1	1 029 549	1 X 1 029 549
4-7	8	1 062 493	1 X 132 812
8-11	4	850 324	1 X 212 581
1-11	13	2 942 366	1 X 226 336