

# Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria: a propósito de un caso

 17 min.



El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (HHRH) es un desorden de pérdida de fosfato renal caracterizado por hipofosfatemia e hipercalciuria asociado a raquitismo y/o osteomalacia. Otras características incluyen un lento crecimiento, corta estatura,

deformidades esqueléticas, debilidad muscular y dolor óseo que son asociados con unos niveles normales o elevados de calcitriol en plasma e hiperfosfaturia. A continuación le presentamos un caso clínico de un paciente varón adulto cuyas características fenotípicas y genéticas se corresponden con un HHRH.



Ramón Areses-Trapote<sup>1</sup>, Juan A. López-García<sup>2</sup>, Mercedes Ubetagoyena-Arrieta<sup>1</sup>, Antxon Eizaguirre<sup>3</sup>, Raquel Sáez-Villaverde<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

<sup>2</sup>Servicio de Urología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

<sup>3</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario

 **BioSystems**

**Illumina lanza el nuevo equipo de Secuenciación de Nueva Generación NextSeq 500.**

**Sistema integrado (on-instrument) para generación automática de clusters de ADN por amplificación en puente, secuenciación y análisis primario y secundario de los datos.**

- Capacidad de generación de datos actual de 120 Gb en modo High Output y 40 Gb en MidOutput.
- Secuenciación de un genoma humano (2 x 150 pb) en 30 horas y 1 exoma (2 x 75 pb) en 18 horas.
- Lecturas paired-end con calidad esperada de Q30 (1 error cada 1000 bases) para más del 75% de las bases leídas durante la secuenciación de fragmentos de 150 pb.
- Servidor para almacenamiento de datos provisto por Illumina (BaseSpace).



[www.biosystems.com.ar](http://www.biosystems.com.ar)

Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa  
 4Unidad de Genética. Hospital Universitario  
 Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

Nefrología 2012; 32(4): 529-34  
*Estudio molecular realizado en el Institut für  
 Humangenetik des Klinikums rechts der Isar der  
 Technischen Universität München. Direktor:  
 Univ. Prof. Med. Th. Meitinger POLIKLINIK.*



#### Correspondencia:

Ramón Areses Trapote  
 Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio  
 de Pediatría.  
 Hospital Universitario Donostia.  
 San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa.  
 ramon.aresesrapote@osakidetza.ner  
 rareses@hotmail.com



#### RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un varón de 50 años de edad que consulta por presentar una enfermedad renal litiasica recidivante y una nefrocalcinosis. En la exploración clínica destacó una talla baja y un *genu varo* bilateral importante. Entre los datos bioquímicos se apreciaba una pérdida renal de fosfatos intensa con hipofosfatemia, una 25 OH vitamina D<sub>3</sub> normal, una 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> elevada y una hipercalcemia. La hormona paratiroidea (PTHrP) se encontraba disminuida y en la ecografía renal se confirmó la existencia de una nefrocalcinosis bilateral grave, localizada en la médula renal. Además, se constató una insuficiencia renal crónica incipiente y una acidosis tubular renal incompleta, ambas secundarias a la nefrocalcinosis y no directamente relacionadas con la enfermedad basal. En el estudio molecular se encontró un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM\_080877.2: c[448+5G>A]+[448+5G>A]). Sus tres hijos eran portadores de esta misma variante en heterocigosis y, aunque clínicamente estaban asintomáticos, dos de ellos tenían una hipercalcemia. Todos estos datos parecían indicar que el paciente presentaba un raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (HHRH), secundario a una alteración en el

cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), localizado en el túbulo proximal. El HHRH se transmite de forma autosómica recesiva y es una forma muy rara de raquitismo hipofosfatémico. El diagnóstico y el tratamiento son fundamentales para evitar las secuelas óseas del raquitismo y la nefrocalcinosis. La distinción correcta con las otras formas de raquitismo hipofosfatémico tiene implicaciones en el tratamiento, ya que normalmente la administración aislada de suplementos de fósforo corrige todas las alteraciones clínicas y bioquímicas, excepto la pérdida de fosfato por la orina. El aporte exógeno de calcitriol, como se aconseja en otros raquitismos hipofosfatémicos, puede favorecer los depósitos renales de calcio y la aparición de nefrocalcinosis, así como empeorar su pronóstico.

**Palabras clave:** Raquitismo/osteomalacia. Hipofosfatemia. Hipercalcemia. Raquitismo hipofosfatémico. HHRH.

#### INTRODUCCIÓN

Existen varias formas de raquitismo hereditario hipofosfatémico asociado a una disminución de la reabsorción renal de fósforo (1-3). La mayoría de ellas se caracterizan por presentar una 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> inapropiadamente normal o baja y una hipocalcemia, lo que indica que la anomalía subyacente que las produce altera el transporte renal de fósforo y la producción de calcitriol (1-3).

La forma más conocida y prevalente es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLRH), causado por mutaciones en el gen *PHEX* (1-3).

Hace aproximadamente 30 años se describió una variante muy poco frecuente, conocida con el nombre de raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (HHRH). Ésta, a diferencia de las otras formas de raquitismo hipofosfatémico, cursa con niveles elevados de 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, hipercalcemia y una paratormona (PTH) deprimida (4-10).

En este estudio describimos un paciente varón adulto cuyas características

fenotípicas y genéticas se corresponden con un HHRH.

#### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 50 años de edad que fue valorado en el Servicio de Urología de nuestro hospital por presentar una enfermedad renal litiasica recidivante desde los 36 años de edad. En total, había formado 12 cálculos con expulsión espontánea del último cálculo unas semanas antes de acudir a nuestra unidad.

**Antecedentes personales:** Refiere que desde los primeros años de la vida presentaba una deformidad de las extremidades inferiores (EEII), con la pierna derecha arqueada hacia fuera y la izquierda hacia dentro, lo que le hacía deambular de una forma especial. Como no mejoraba, a los 13 años fue intervenido quirúrgicamente de ambas EEII, mejorando posteriormente la deambulación de forma aparente. En 1996 presentó una fractura múltiple en la extremidad inferior izquierda en relación con un accidente de coche, por lo que precisó varias intervenciones quirúrgicas. En la actualidad está pendiente de la colocación de una prótesis en la rodilla. Ha recibido tratamiento con calcio por vía oral durante muchos años. En los últimos meses le han detectado una hipertensión arterial que ha sido tratada primero con enalapril y posteriormente con amlodipino.

**Antecedentes familiares:** El paciente tiene dos hermanos y tres hijos (dos varones y una mujer), y todos están sanos, sin presentar alteraciones óseas. Sus padres ya fallecieron, pero sabe que su padre tenía una enfermedad renal litiasica recidivante, por lo que fue intervenido en varias ocasiones.

**Exploración clínica:** Peso: 67,2 kg. Talla: 148 cm. Baja estatura. *Genu varo* bilateral. El resto, sin hallazgos patológicos.

**Exámenes complementarios:** El estudio bioquímico sanguíneo basal realizado al paciente queda reflejado en la tabla 1. Además, presentaba una uremia de 55 mg/dl (valor de referencia [VR]: 10-50), un

calcio iónico de 1,28 mmol/l (VR: 1,12-1,35) y una magnesemia de 1,8 mg/dl (VR: 1,59-2,5). En el estudio metabólico y de función renal realizado en orina de 24 horas presentaba: tasa de filtrado glomerular (GFR) discretamente disminuido de 74,43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; una fosfaturia de 1195,28 mg/24 horas (VR: 795,6 ± 191); una reabsorción tubular de fosfatos (TRP) y una reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR (TP/GFR) muy disminuidos, de 51% (VR: 87,44 ± 5,50) y de 0,91 mg/dl (VR: 3,3 ± 0,3), respectivamente; una hipercalcemia de 363 mg/dl (VR: 100-300), y una proteinuria leve glomerular < 0,3 g/24 horas. La  $\beta_2$ -microglobulina y la  $\alpha_1$ -microglobulina en orina eran normales, lo que descartaba una proteinuria tubular. Los electrolitos séricos, el ácido úrico y el oxalato eran normales tanto en sangre como en orina. Nunca se detectó glucosuria. El estudio de aminoácidos en sangre y orina, el aclaramiento y la reabsorción tubular de cada uno de ellos eran normales. La bicarbonatemia realizada en sangre capilar

era normal. El pH urinario era alcalino de forma repetida, y la citraturia se encontraba en el límite inferior de lo normal, siendo de 399 mg/24 horas (VR: > 320 mg/24 horas).



**Tabla 1.** Parámetros bioquímicos del paciente con HRRH

Tabla 1. Parámetros bioquímicos del paciente con HRRH		
	Paciente	Valores de referencia
Creatininemia	1,66	0,7-1,2 mg/dl
GFR	74,43	> 90 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Calcemia	10,2	8,2-10,2 mg/dl
Fosforemia	1,8	2,5-4,5 mg/dl
Fosfatasa alcalinas	110	40-120 mU/ml
Calciuma	363	100-300 mg/24 horas
	5,40	< 4 mg/kg/24 horas
Fosfaturia	1195,28	795,6 ± 191 (mg/24 h)
TP/GFR	0,91	3,3 ± 0,3 mg/dl
PTHr	9,4	20-60 pg/ml
25 OH vitamina D <sub>3</sub>	17,8	10-40 ng/ml
1,25 OH <sub>2</sub> vitamina D <sub>3</sub>	95	18-45 pg/ml

GFR: tasa de filtrado glomerular; HRRH: ragaísmo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; PTHr: parathormona intacta; TP/GFR: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR.

Con el fin de descartar una acidosis tubular renal incompleta, se practicó un test de acidificación tras sobrecarga oral de cloruro amónico según el protocolo descrito previamente (11). En el momento de máxima acidificación sanguínea, el pH urinario se mantuvo por encima de 5,5 (VR: 4,89 ± 0,24) y los niveles máximos de la acidez titulable, amonio y excreción neta de hidrogeniones, no alcanzaron los valores normales, siendo de 18,28  $\mu$ Eq/min/1,73 m<sup>2</sup> (VR: 43,12 ± 10,21), 19  $\mu$ Eq/min/1,73 m<sup>2</sup> (VR: 63,80 ± 19,54) y 36  $\mu$ Eq/min/1,73 m<sup>2</sup> (VR: 107,17 ± 28,18), respectivamente (patrón analítico de acidosis tubular renal distal incompleta). Se practicó una sobrecarga oral cálcica después de siete días de una dieta exenta de calcio y sal, según el protocolo ya descrito (12). Antes de la sobrecarga cálcica, estando en ayunas y tras la dieta hipocálcica, el cociente Calcio/Creatinina en orina de micción aislada era de 0,17 mg/mg. Tras la sobrecarga, dicho cociente se elevó por encima de lo normal, siendo de

# Alere Triage NGAL

La solución para el diagnóstico de la Injuria Renal Aguda.

El único sistema portátil que realiza la determinación cuantitativa por fluoroimmunoanálisis de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), en muestras de sangre completa o de plasma con EDTA, en sólo 20 minutos.



0,23 mg/mg. La PTH intacta (PTHi) se mantuvo disminuida y la 1,25 OH vitamina D elevada (patrón analítico de hipercalcemia idiopática tipo III de Pak con absorción gastrointestinal de calcio aumentada y secundaria a una pérdida renal de fósforo). En el estudio radiológico realizado de forma repetida (radiografía simple de abdomen, ecografía renal y urografía intravenosa), presentaba una nefrocalcinosis medular bilateral muy importante.

**Estudio genético:** En el estudio molecular realizado al paciente (reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación bidireccional), se encontró un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM\_080877.2: c.[448+5G>A]+[448+5G>A]). El análisis *in silico* no resolvió la benignidad o patogenicidad de la variante, por lo que se procedió a estudiar la segregación de ésta en sus tres hijos, mostrándose que los tres tenían el mismo cambio en el gen *SLC34A3* en heterocigosis (portadores). No se ha podido realizar el estudio del ARN mensajero (ARNm). El estudio metabólico y de función renal de los tres hijos era normal, salvo que los dos varones presentaban únicamente una hipercalcemia leve (13,14).

## DISCUSIÓN

El HHRH fue descrito por primera vez en 1985 por Tieder et al. en una familia beduina, exponiendo los casos de seis miembros afectados (4). Se trata de un proceso muy poco frecuente que se transmite de forma autosómica recesiva y se manifiesta desde la niñez. Los pacientes con esta enfermedad presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. El cuadro se caracteriza por un raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica secundaria a una exagerada pérdida renal de fosfato y a una elevación de la 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hipercalcemia, debido a un aumento de la absorción gastrointestinal de fósforo y calcio, con depresión de la función paratiroidea. Son precisamente la hipercalcemia y los niveles

elevados de 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> los que diferencian el HHRH de otras formas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica (2,15,16). Como consecuencia de la hipercalcemia, se puede originar una nefrocalcinosis o litiasis, así como una insuficiencia renal.

Recientemente se ha publicado que el HHRH (OMIM#241530) se debe a mutaciones en el gen *SLC34A3*, localizado en el locus cromosómico 9q34 que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), que se expresa en la membrana apical de las células tubulares proximales renales y que normalmente regula la reabsorción del fosfato filtrado, bajo el control de la PTH y del factor de crecimiento fibroblástico (FGF 23). Las mutaciones con pérdida de función descritas en este gen son la causa de la excreción aumentada de fosfato a nivel proximal, característica de la enfermedad (2,10,13) pudiendo dar lugar a diferentes cambios fenotípicos (figura 1) (17,18).

En estudios realizados en pacientes con HHRH se ha descrito que simplemente con un suplemento de sales de fosfato por vía oral se pueden corregir todas las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas características del cuadro, excepto la pérdida renal excesiva de fosfato. Ello sugiere que la hipofosfatemia, en ausencia de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, desempeña un importante papel en el metabolismo óseo (6,8).

Por otro lado, puesto que la nefrocalcinosis probablemente está vinculada a la hipercalcemia, la administración de calcitriol, calcio o el incumplimiento del tratamiento con los suplementos de fósforo pueden favorecer los depósitos renales de calcio y ensombrecer el pronóstico en estos pacientes (6,8).

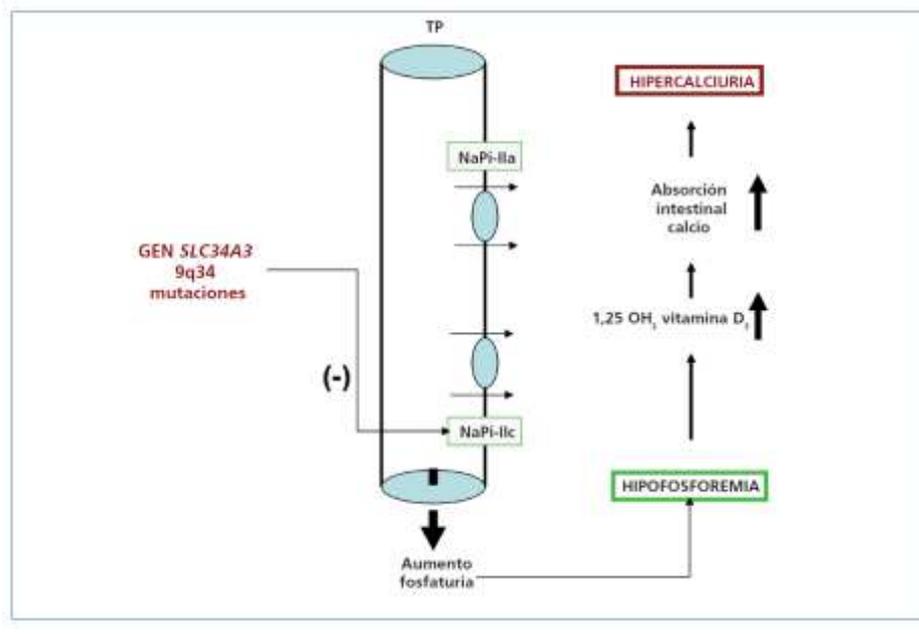
Actualmente se considera que existe un eje hueso-riñón en el que están implicados varios genes y mediante el cual se regula el metabolismo del fósforo y la mineralización de la matriz ósea. El principal exponente, entre otros, de este eje es el FGF23, la primera fosfatona que fue

descubierta y que es producida por los osteocitos. El NaPi-IIc, junto a otras proteínas como PHEX, MEPE y DMP1, participa en la regulación de este eje (tabla 2) (2,3,19,20).

El paciente descrito en este trabajo reunía todas las características clínicas y analíticas compatibles con un HHRH. Al raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica y a la reabsorción tubular de fosfato disminuida se asociaban una elevación de 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> circulante y una hipercalcemia. Ello descartaba que se tratase de un XLRH, que es la forma más común de raquitismo hipofosfatémico familiar, que se debe a mutaciones inactivantes en el gen *PHEX* (OMIM#307800) y donde la PTH es normal y la 1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> anormalmente baja para los niveles de fosfatemia (3,15,20). Por el mismo motivo, se podrían descartar también tres formas más de raquitismo hipofosfatémico: la hipofosfatemia tumor-inducida, que es secundaria a diversas fosfatonas secretadas por tumores benignos de origen mesenquimal (sFRP-4, MEPE, FGF-7) (20); el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, que es una forma de raquitismo hipofosfatémico muy rara con penetrancia variable, que bioquímicamente es igual al XLRH y que se debe a mutaciones en el gen codificador del *FGF 23* (OMIM#193100) (21), y el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (OMIM#241520), causado por mutaciones en el gen *DMP1* (20). Por último, la ausencia de una proteinuria tubular descartaba también la enfermedad de Dent, caracterizada por ser una enfermedad hereditaria, transmitida de forma ligada al cromosoma X y causada por mutaciones en el gen *CLCN5* que codifica el intercambiador electrogénico Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup>, que pertenece a la familia de los canales/transportadores de iones cloruro, que se expresan en los endosomas del epitelio tubular proximal y que cursan también con hipercalcemia (tabla 2) (22).



**Figura 1.** Representación esquemática de la reabsorción de fósforo en la membrana apical del túbulo proximal y las consecuencias bioquímicas de las mutaciones con pérdida de función en el gen *SLC34A3*.



Nuestro paciente presentaba una acidosis tubular renal incompleta, reflejada claramente en el test de acidificación. Es conocida la existencia de una disfunción en la capacidad de acidificación renal en los pacientes con hipercalcemia y nefrocalcinosis, considerándose que esta última sería la causante de la acidosis. La insuficiencia renal presente en nuestro paciente igualmente era secundaria a la nefrocalcinosis, sin estar directamente relacionada con la propia enfermedad original (23-25).

El estudio molecular constató un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM\_080877.2: c[448+5G>A]+[448+5G>A]). El hecho de que los tres hijos sanos del paciente presentasen la misma variación de secuencia en el gen *SLC34A3* en heterocigosis y que los dos varones presentaran una hipercalcemia iría a favor de que la alteración genética detectada fuera la causante del raquitismo hipofosfatémico.

## NO LO PIENSE MÁS, TENEMOS EL EQUIPO IDEAL PARA SU LABORATORIO

### Química Clínica



240 Test/Hora  
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora  
DIRUI CS-400



600 Test/Hora  
DIRUI CS-600B

### Orinas



514 Tiras/Hora  
DIRUI H-500

### Hematología



60 Hemogramas/Hora  
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora  
DIRUI BF-6500

80 Hemogramas/Hora  
Con AUTO-SAMPLER  
DIRUI BF-6800



**DIRUI** 20



Bernardo Lew



**Tabla 2.** Tipos de raquitismos hipofosfatémicos, genes implicados y características bioquímicas de cada uno de ellos

Enfermedad	Gen implicado	Fosforemia	TP/GFR	Calciuria	PTH	1,25 OH	FGF 23
XLRH <sup>a</sup>	PHEX	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ADHR <sup>b</sup>	FGF23	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ARHR <sup>c</sup>	DMP1	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Normal o Elevado
HHRH <sup>d</sup>	SLC34A3	Disminuida	Disminuida	Elevada	Disminuida	Elevada	Normal o Disminuido
TIO <sup>e</sup>	Adquirido	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Elevado

<sup>a</sup> Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. <sup>b</sup> Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. <sup>c</sup> Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo. <sup>d</sup> Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercaleiuria. <sup>e</sup> Raquitismo hipofosfatémico inducido por tumores.  
 TP/GFR: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR.  
 PTH: Paratohormona; GFR: tasa de filtrado glomerular

Recientemente se ha descrito una mutación localizada también en el intrón 5 (NM\_080877.2:c.448+1G>A), muy próxima a la variante encontrada en nuestro paciente (17).

En conclusión, presentamos un paciente con un raquitismo hipofosfatémico que, por los síntomas clínicos, los signos bioquímicos y el estudio genético, es compatible con HHRH. El diagnóstico y tratamiento precoz en estos pacientes es fundamental para evitar las secuelas óseas del raquitismo y la nefrocalcinosis. La distinción correcta con las otras formas de raquitismo hipofosfatémico tiene implicaciones en el tratamiento, ya que normalmente la administración aislada de suplementos de fósforo corrige todas las alteraciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad, excepto la pérdida de fosforo por la orina. El aporte exógeno de calcitriol, como se aconseja en otros raquitismos hipofosfatémicos, puede favorecer los depósitos renales de calcio y la aparición de la nefrocalcinosis, así como empeorar su pronóstico.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.



#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sermet-Gaudelus I, Garabédian M, Dechaux M, Lenoir G, Rey J, Tieder M. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: Report of a new kindred. *Nephron* 2001; 88: 83-6.
2. Negri AL. Hereditary hypophosphatemia: New genes in the bonekidney axis. *Nephrology* 2007; 12: 17-20.
3. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1203-10.
4. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312: 611-7.
5. Tieder M, Modai D, Shaked U, Samuel R, Arie R, Halabe A, et al. Idiopathic hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 1987; 316: 125-9.
6. Tieder M, Arie R, Bab I, Liberman UA. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron* 1992; 62: 176-81.
7. Nishiyama S, Inoue F, Matsudo I. A single case of hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 826-9.
8. Chen C, Carpenter T, Steg N, Baron R, Anast C. Hypercalciuric hypophosphatemic rickets, mineral balance, bone histomorphometry, and therapeutic implications of hypercalciuria. *Pediatrics* 1989; 84: 276-80.
9. Navarro JF, Teruel JL, Montalban C, Gallego N, Ortuno J. Hypercalciuria secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 255-8.
10. Mejía-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E, Pérez-Menéndez TM, Santos F. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 1.
11. Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, et al. Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 1993; XIII: 556-60.
12. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500.
13. Lorenz-Depierreux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 193-201.
14. Bergwitz C, Roslin N, Tieder M, Loredó-Osti C, Bastepe M, Abu-Zahra H, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodiumphosphate cotransporter NaPiIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78(2): 179-92.
15. Santos F, Amil B, Chan JCM. Síndromes hipofosfatémicos. García Nieto V & Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 161-79.
16. Yamamoto T, Michigami T, Aranami F, Segawa H, Yoh K, Nakajima S, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a studhereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 407-13.
17. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, Rasoulpour M, Estrada E. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis-identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 626-33.
18. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4433-8.
19. Shiavi SC, Kurman R. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1-14.
20. Alon US. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 545-54.
21. The ADHR consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
22. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's, disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787-93.
23. García Nieto V, Monge M, Hernández L, Callejón A, Yanes MI, García VE. Estudio de la capacidad de acidificación renal en los niños diagnosticados de hipercaleiuria idiopática. *Nefrología* 2003; 23: 219-24.
24. Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A. renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 268-75.
25. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1996; 97: 91-3.

# El desafío del cambio de la vacuna inactivada contra poliomielitis en América Latina. \*

## Declaración de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)

 11 min.



La poliomielitis es una enfermedad infecciosa producida por un virus y que afecta principalmente al sistema nervioso. A pesar de que ya se ha recorrido el 99% del camino para erradicar esta enfermedad del mundo, continúa causando parálisis en niños. En el siguiente artículo se revisan los Programas de Vacunación en los

países de América Latina y se define el rol de las vacunas combinadas que contengan polio como una estrategia complementaria.



Luiza Helena Falleiros-Arlant,  
María Luisa Avila-Agüero,  
José Brea del Castillo y Cristina Mariño

Rev Chilena Infectol 2014; 31 (5): 590-596



### Resumen

A pesar de que ya se ha recorrido el 99% del camino para erradicar la poliomielitis (polio) del mundo, esta enfermedad continúa causando parálisis en niños. Su erradicación no sólo significa el fin de la circulación del poliovirus salvaje, sino también del virus derivado de la vacunación.

## La importancia de un buen control metabólico

**NycoCard<sup>®</sup>**  
**HbA1c**

Sistema sencillo y confiable para el monitoreo de pacientes diabéticos en sólo 3 minutos.

Test de afinidad de Boronato.

Rango de Medición: 3-18 % HbA1c. ✓

Muestra: 5 ul de sangre capilar o venosa anticoagulada. ✓

Sin interferencia de otras variantes o derivados de Hemoglobina. ✓

Presentación: NycoCard kit x 24 determinaciones. ✓



La *Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)*, tomando en cuenta diferentes factores tales como: los datos epidemiológicos actuales, los eventos adversos de la vacuna oral atenuada (OPV) contra polio, la disponibilidad de una vacuna inactivada (IPV) inyectable que no tiene el potencial de causar los eventos adversos graves de la OPV, la eficacia y la efectividad de la IPV en varios países del mundo donde es utilizada desde hace varios años, el racional del cambio del esquema de vacunación en diferentes países de la América Latina; hace pública su recomendación del cambio a la IPV para América Latina, a través de la presente **Declaración** con un Plan de Acción para el período 2014-2015 con respecto a las políticas de vacunación contra la polio en Latinoamérica. 1. El esquema óptimo propuesto son cuatro dosis de IPV (tres dosis en el esquema primario más un refuerzo), ya sea IPV combinada o no combinada con otras vacunas indicadas en el programa de inmunización del país. Es aceptable un esquema alternativo durante la etapa de transición de la vacuna OPV a la IPV; 2. Los países deben plantear las estrategias óptimas para mantener y mejorar las coberturas de vacunación e implementar el registro nominal de vacunas; 3. Mejorar la vigilancia epidemiológica de la Parálisis Flácida Aguda (PFA) y establecer un programa de vigilancia ambiental; 4. Establecer estrategias para la introducción de IPV en los Programas Nacionales de Inmunización, como comunicación adecuada con la población y otras; 5. Acercamiento de las sociedades científicas a los tomadores de decisión; 6. Asegurar el abastecimiento y precios óptimos para la introducción de la IPV; 7. Capacitar a los vacunadores; 8. Mejorar la logística de distribución y almacenamiento de vacunas. Además de la evidencia científica, los países que todavía no han decidido hacer el cambio a IPV deben considerar las implicaciones de equidad y justicia social.

**Palabras clave:** Poliomiélitis, Vacunas contra la polio, Esquema de vacunación contra la polio, Vacuna atenuada anti-polio (OPV), Vacuna inactivada anti-polio (IPV), Polio en América Latina, Erradicación de la polio, Vacuna oral contra la polio.

## Introducción

La poliomiélitis (polio) continúa causando parálisis en niños. A diferencia de la mayoría de las enfermedades, la polio puede ser erradicada por completo. Ya hemos recorrido el 99% del camino para erradicarla del mundo. La erradicación de esta enfermedad significa el fin de la circulación de todos los virus de polio, tanto del salvaje como del virus derivado de la vacunación.

En 2014, solamente quedan tres países en los que no se ha podido detener la transmisión de la polio. Debemos tomar conciencia de esta oportunidad histórica para ganar esta batalla. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cuenta con vacunas de bajo costo y eficaces para prevenir la polio. Debemos mantener el foco y la determinación, ya que disponemos de las herramientas y el conocimiento técnico para erradicar el virus (1).

Para colaborar con los tomadores de decisión y las autoridades regulatorias de vacunas, la SLIPE y la Americas Health Foundation (AHF) tomaron la iniciativa de organizar una reunión para discutir temas relevantes vinculados al uso de la vacuna contra la poliomiélitis en América Latina. Esta reunión fue realizada con un grupo de expertos de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) (*Polio Task Force Meeting*), con la participación de representantes de los Programas Nacionales de Vacunación y/o de Sociedades Médicas de Pediatría de varios países de América Latina. Incluso, algunos países tuvieron representación de ambas entidades. También fueron invitados representantes de la OMS, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y otras autoridades de salud.

La propuesta de la SLIPE y la AHF fue discutir con representantes de las mencionadas entidades sus tendencias, disponibilidad de vacunas, dificultades de cambios en sus esquemas de vacunación a una vacuna más segura y evaluar cuáles son sus incertidumbres, aliadas a sus inseguridades.

Como resultado, la SLIPE, tomando en cuenta diferentes factores tales como: los datos epidemiológicos actuales, los eventos

adversos de la vacuna oral atenuada (OPV) contra poliomiélitis, la disponibilidad de otra vacuna inactivada (IPV) inyectable que no tiene el potencial de causar los eventos adversos graves de la vacuna oral (OPV), la eficacia y la efectividad de la IPV en varios países del mundo donde es utilizada hace varios años, el racional del cambio del esquema de vacunación en diferentes países de la América Latina; hace pública su recomendación del cambio a la vacuna inactivada para América Latina, a través del presente documento, enfatizando su posición.

## Objetivos

- Revisar los Programas de Vacunación contra la polio en los países de América Latina.
- Analizar los mejores mecanismos para implementar la estrategia de la OMS de poner Punto Final a la polio a través del cambio de la vacuna oral de virus vivos atenuados (OPV) a la vacuna inactivada contra la polio (IPV).
- Definir el rol de las vacunas combinadas que contengan polio como una estrategia complementaria, para alcanzar altos niveles de cobertura de vacunación y así facilitar la implementación de IPV.
- Definir y preparar un documento llamado *Declaración de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)* con un Plan de Acción para el período 2014-2015 con respecto a las políticas de vacunación contra la polio en Latinoamérica.

## Situación epidemiológica retrospectiva de la polio hasta la actualidad

Desde 1988, cuando se estimaron 350.000 casos de polio en el mundo en 125 países, la OMS, a través de la *Global Polio Eradication* (GPE), los gobiernos, las sociedades civiles y comunidades alrededor del mundo, están involucrados y concentrando esfuerzos para erradicar esta enfermedad causada tanto por el poliovirus salvaje, como por el poliovirus derivado de la vacuna. Como resultado de los esfuerzos globales, el número de casos de polio salvaje disminuyó un 99%, llegando a 406 casos en 2013 (2).

A la fecha, sólo hay tres países que permanecen con polio endémica, que en

# monteBIO

## TEST RÁPIDOS



- Strep A
- Clamidia
- Rotavirus
- Adenovirus
- Combo Rota / Adeno



- Alcohol por Aire Exhalado
- Drogas en Saliva
- Drogas en Orina



- Troponina I
- Combo Cardiaco



- Sangre Oculta en materia fecal



- Embarazo



+



Distribuidor exclusivo MERCK MILLIPORE en el área de Salud



**PARATEST®**  
ECO GREENFIX®

SISTEMA PARASITOLÓGICO

- ✓ Rapidez
- ✓ Bioseguridad
- ✓ Higiene
- ✓ Tecnología Biodegradable



Oficinas y Depósito: Vera 575 (Capital Federal)

TEL/FAX: (011) 4858-0636 (Rotativas)

E-mail: [info@montebio.com.ar](mailto:info@montebio.com.ar) | [www.montebio.com.ar](http://www.montebio.com.ar)

orden de acuerdo al número de casos registrados hasta fines de mayo de 2014, son: Pakistán: 66, Afganistán: 4 y Nigeria: 3. y algunos con casos importados de estos países en: Guinea Ecuatorial: 3, Camerún: 3, Irak: 1, Siria: 1, Etiopía: 1, totalizando 82 casos de polio salvaje serotipo 1 (3).

Por primera vez en la historia, todos los casos de polio causados por un virus salvaje desde 2013 se debieron a un solo serotipo, el tipo 1. El caso más reciente debido a un poliovirus salvaje tipo 3, ocurrió el 10 de noviembre de 2012 en Nigeria. El serotipo salvaje 2, no ha sido detectado desde 1999. El poliovirus circulante tipo 2 derivado de la vacuna sigue siendo actualmente el más importante agente causal de casos de poliomielitis, altamente concentrados en Pakistán y la frontera de Camerún, Chad, Níger y Nigeria (4,5).

Mientras haya un niño infectado, otros niños de diferentes países están en riesgo de contraer la polio. El fracaso en erradicar la polio de estos países puede resultar en 200.000 nuevos casos por año en el mundo, dentro de los próximos 10 años (6).

La polio salvaje fue eliminada de las Américas en 1991 y ésta fue la primera Región de la OMS, en obtener la *Certificación de Erradicación de Polio* (salvaje) en 1994. Según la OMS, la Región del Pacífico Occidental y Europa obtuvieron sus Certificados de Erradicación en 2000 y 2002, respectivamente.

Más recientemente, este año 2014, después del último caso registrado en India en 2011, la región del Sudeste Asiático, con 1,8 billones de personas, obtuvo su Certificado de Erradicación de Polio (salvaje).

Aunque los países estén firmemente comprometidos con el proceso de erradicación, según la OMS, Pakistán (en la región noroeste de la ciudad de Peshawar) es considerado actualmente el mayor reservorio de poliovirus endémico en el mundo, además de generar una enorme preocupación por la increíble violencia que hay contra los vacunadores. Líderes religiosos generan dificultades con las campañas de vacunación, diciendo, por ejemplo, que la vacuna contra la polio causa esterilidad en los niños musulmanes (7).

### Vacunas contra polio, eventos adversos y sus consecuencias

Una vez contraída la poliomielitis no hay cura para la enfermedad. Sólo puede ser prevenida mediante la vacunación.

Actualmente hay dos tipos de vacunas disponibles para la prevención del poliovirus salvaje, las que son utilizadas para aplicación en el calendario de rutina en algunos países de América Latina (AL): la vacuna inactivada parenteral contra los poliovirus 1, 2 y 3 (IPV) y la vacuna atenuada oral trivalente contra los poliovirus 1, 2, 3 (tOPV, o conocida como OPV). Existen también vacunas sintetizadas para uso en la fase de transición, la vacuna oral atenuada bivalente contra el poliovirus 1, 3 (bOPV 1 y 3) y la vacuna oral monovalente contra el poliovirus 1 y 3 (mOPV1 y mOPV3), para control de brotes y para substituir la vacuna atenuada oral trivalente. Las vacunas bOPV 1-3 y mOPV1 y mOPV3 son equivalentes y generan mayor inmunidad que la tOPV1-2-3 (8).

Cuando la tOPV fue sintetizada en los años 60, reemplazó a la vacuna parenteral atenuada (IPV) que ya había sido sintetizada en 1957 y estaba siendo aplicada en territorio americano.

A pesar de ser una poderosa herramienta para prevenir la polio, ya que es una vacuna fácilmente administrada por vía oral y a precios relativamente bajos, la OPV tiene algunas desventajas que pueden representar un alto costo en la actualidad. Se sabe que actualmente es necesario aplicar varias dosis para alcanzar una eficacia aceptable. Aun así, niños con polio salvaje en India habían recibido 10 o más dosis de tOPV (9).

Asimismo se pueden citar otras desventajas: además de tener un riesgo bajo de causar polio parálitica asociada a la vacunación (del inglés *vaccine associated paralytic poliomyelitis-VAPP*) entre los vacunados o sus contactos cercanos, se sabe actualmente que los virus de las vacunas pueden ser transmitidos a través de portadores humanos, y pueden experimentar mutaciones y revertir genéticamente hacia un tipo de virus salvaje de transmisión y virulencia, además de interactuar con otros enterovirus a nivel intestinal. El riesgo de VAPP en receptores de vacuna atenuada

varía de acuerdo a los países de América Latina, desde 1 caso en 2,56 a 4,10 millones de recién nacidos (10). Estas cifras pueden variar de acuerdo con la Vigilancia Epidemiológica (VE) de Parálisis Flácida de cada país.

Si este virus mutante derivado de la vacunación (VDPV) permanece circulando en la comunidad durante un año o más, puede causar divergencia genética de la cepa vacunal Sabin, en grados que pueden variar a partir de 1% al año. Los virus VDPV, reconocidos por su alta divergencia genética con respecto a las cepas de la vacuna oral contra la polio (OPV), pueden entrar en tres categorías: 1) cVDPVs de brotes, usualmente, pero no exclusivamente; 2) iVDPVs de pacientes con inmunodeficiencias primarias; y 3) VDPVs ambiguos (aVDPVs), de origen no identificado.

En el caso de que este virus circulante y mutante, cVDPV, alcance a la población susceptible, a causa por ejemplo, de una baja cobertura de vacunación, puede desencadenar brotes de poliomielitis, con cuadros de enfermedad semejantes a los provocados por virus salvajes. Los cVDPVs son biológicamente equivalentes a los poliovirus salvajes, surgen cuando las poblaciones tienen baja inmunidad específica para un serotipo y pueden circular indefinidamente. Los poliovirus derivados de la vacuna asociados a inmunodeficiencia (iVDPVs) continuarán emergiendo mientras se siga utilizando la OPV. Los iVDPVs pueden permanecer en circulación por largo tiempo, desapercibidos en el intestino de pacientes inmunosuprimidos, en el medio ambiente y en las alcantarillas (aVDPV), representando un riesgo enorme para la reintroducción de los virus en regiones en las que el virus ya fue erradicado (11).

En general, un virus es definido como VDPV si tiene una divergencia  $\geq 1\%$  en la secuencia VP1 comparado con la cepa Sabin correspondiente (12).

La enfermedad de polio causada por el virus mutante derivado de la vacuna atenuada tiene las mismas características clínicas y discapacitantes que la polio causada por el virus salvaje. En consecuencia, con los datos disponibles actualmente, continuar con la utilización de la vacuna atenuada representa un riesgo

para la erradicación global de la polio.

En 2003, cuando hubo una reducción substancial del número de casos en todo el mundo, el sueño de que “la polio sería próximamente historia” parecía aproximarse.

Sin embargo, en 2001 fue reconocido el brote de Polio por cVDPV serotipo 1 en la Isla de Hispaniola (República Dominicana y Haití) con 21 casos oficialmente reportados. Luego, varios otros brotes por cVDPV fueron reportados en el mundo, además de que el virus del brote de Egipto en 1988 fue reconocido como causado por el poliovirus serotipo 2.

Datos aportados por la OMS con respecto a cVDPV suman, desde el año 2000 hasta marzo de 2014, más de 500 casos, provocados en su gran mayoría por el poliovirus serotipo 2 (3).

Es necesario resaltar que por cada

caso reportado se estima que hay de 100 a 1.000 infectados, diseminando poliovirus por el medio ambiente (12).

#### Vigilancia epidemiológica de parálisis flácida aguda y vigilancia ambiental

A nivel país, la vigilancia de la parálisis flácida aguda (PFA) es el estándar de excelencia para detectar casos de poliomielitis. Hay una gran dificultad para obtener datos de vigilancia epidemiológica de PFA en los diversos países de América Latina, alcanzando apenas, los índices recomendados por la OMS para esta región del mundo. Algunos países no los alcanzan.

En las regiones endémicas, para asegurar una alta sensibilidad en la vigilancia epidemiológica de PFA, la tasa mínima de PFA es de 2/100.000 habitantes en  $\leq 15$  años. En las Américas es de 1/100.000 habitantes. Si se tiene en cuenta la cifra más alta recomendada para otras regiones para lograr mayor sensibilidad, entonces,

prácticamente toda América Latina quedaría por debajo de los indicadores de vigilancia epidemiológica para PFA, permitiendo la detección de los casos de cVDPV y VAPP. Otro parámetro a considerar, es la calidad de la notificación (el envío de muestras de heces de manera adecuada) que demuestra ser mucho menor que la recomendación de 80%, en toda América Latina (13).

Por lo tanto, se puede deducir que la sub-notificación es evidente, especialmente en los casos de VAPP.

Aunque haya fallas en la VE, sabemos que algunos países tienen reportados casos de VAPP, con divergencia genética variable, aunque la publicación rutinaria de estos casos no siempre ocurra (10).

Otra falla de notificación que debemos recordar es la de Vigilancia Ambiental (VA) para la detección de los poliovirus aVDPV (sin fuente conocida) en las alcantarillas. A pesar de que la VA sea cara, es

# Turbidimetría

Los métodos de inmunturbidimetría de **Biosystems** brindan resultados rápidos y fiables gracias a su precisión y sensibilidad para el diagnóstico y seguimiento a pacientes.

Proteína C reactiva (PCR)  
 PCR hs  
 Factores reumatoideos  
 Anti-Streptolisina (ASO)  
 IgG  
 IgA  
 IgM  
 Complemento C3  
 Complemento C4  
 Ferritina  
 Transferrina  
 Microalbuminuria  
 Hemoglobina Glicosilada HbA1c



- Adaptables a la mayoría de autoanalizadores del mercado.
- Trazabilidad a estándares recomendado por la IFCC.
- No requieren prediluciones ni tratamiento previo de muestras.
- Alta estabilidad hasta la fecha de caducidad.
- Sin interferencia por lipemia, factores reumatoideos, hemoglobina o bilirrubina.
- Reactivos listo para su uso en técnicas por inmunturbidimetría (antisuero) y bireactivos para técnicas por látex sensibilizado.

realizada por algunos países. La VA incluye el control de aguas residuales u otras muestras ambientales para verificar la presencia de poliovirus. Adicionalmente, la VA frecuentemente confirma infecciones por poliovirus salvaje en ausencia de casos de parálisis y complementa la vigilancia de PFA (13,14).

Por todos los motivos expresados anteriormente, especialmente los referidos a los eventos adversos de la vacuna atenuada, la OMS y otras autoridades de salud están de acuerdo con que la circulación del virus atenuado debe ser interrumpida. Para lograrlo, la vacuna atenuada deberá ser discontinuada lo más pronto posible, en una actividad coordinada entre los diversos países que todavía siguen utilizando esta vacuna. La recomendación de la OMS es que en este momento de transición hasta 2015, por lo menos una dosis de IPV deba ser incluida en los calendarios de vacunación de rutina de los niños, hasta lograr la discontinuación definitiva de la vacuna de virus vivos atenuados (4,15).

La decisión de la OMS con respecto a la erradicación global de la poliomiélitis, o sea, tanto de la enfermedad provocada por el poliovirus salvaje, como la provocada por el virus vacunal, debe lograrse mediante la asociación de recursos públicos y privados, además de los reconocidos esfuerzos de las comunidades en los países en los cuales la polio sigue siendo endémica. Según la OMS, en este momento no es posible retroceder. Mantener la situación tal como está, sólo intentando controlar la polio y no erradicarla es mucho más difícil y costoso que su erradicación, sin considerar los aspectos de inequidad e injusticia social.

Transcurridos 23 años de la erradicación de la polio en las Américas, los países de este continente se encuentran frente a una situación paradójica: seguir con la vacuna atenuada y tener la enfermedad causada por el virus vacunal, o cambiar a una vacuna inactivada, más segura y efectiva. Es por este motivo que en este momento, la decisión de la OMS es brindar apoyo para la toma de una posición más confiable y segura de los Programas Nacionales de Inmunización de América Latina.

Aunque el poliovirus serotipo 2 no haya sido aislado desde 1999, sigue siendo la causa de la gran mayoría de los casos de

cVDPV. Entonces el proceso de transición incluye una etapa intermedia que es la sustitución de la vacuna tOPV por una vacuna de mayor eficacia y poder inmunogénico, que es la vacuna bivalente atenuada bOPV 1 y 3, disponible desde hace algunos años, bastante más eficaz que la tOPV con el mismo número de dosis (16).

El racional para la introducción de por lo menos una dosis de IPV, en cualquier momento de la inmunización del niño, previo a la suspensión de OPV2 es: \*la posibilidad de la continua circulación silenciosa del cVDPV2 y de una nueva emergencia de un cVDPV2 luego del cese de la OPV2; \*un riesgo real de brotes por VDPV2 luego del cese de OPV2, debido a una falla en el control, de excretores crónicos de VDPVs.

Los beneficios de una dosis de IPV previo al cese de OPV son: prevenir la polio en caso de exposición al VDPV2 o al WPV2; mejorar la respuesta al mOPV2 en caso de un brote; reducir la transmisión de un poliovirus tipo 2 reintroducido y reforzar la inmunidad a los polio-virus salvajes 1 y 3 (17,18).

En este proceso de cambio de la vacuna atenuada hacia la vacuna inactivada, algunos países ya tienen incluida la IPV en sus calendarios, ya sea en un esquema secuencial (IPV/OPV) o completo con IPV en todas las dosis. En 2012, América Latina y el Caribe, con más de 10 millones de nacimientos al año, ya tenían más de 50% de su población bajo régimen IPV (ej, Brasil, Uruguay, Costa Rica, México), a nivel público y privado, como IPV sola o combinada a otros antígenos (18-21).

Algunos países, independientemente de sus esquemas primarios, todavía siguen utilizando campañas anuales de vacunación con OPV (Brasil, México y Costa Rica), otros no, pero realizan refuerzos con la vacuna OPV.

Los países que todavía continúan aplicando la vacuna OPV tienen que prepararse para este cambio de tOPV a bOPV en sus programas nacionales de vacunación y, en poco tiempo, hacia IPV. Esta medida, además de ser segura tiene la ventaja de permitir el gradual aprovisionamiento de la vacuna IPV, manteniendo la sustentabilidad de los programas de inmunización.

Se debe mencionar que la cobertura de vacunación es alta en todos los países de América Latina, aunque haya sectores de baja cobertura. Esto es reconocido y debe ser solucionado mediante una posición firme de los gobiernos (22,23).

## Conclusiones y recomendaciones del Taller de SLIPE (Polio/2014)

### Esquema con IPV

Según la SLIPE, el esquema óptimo propuesto son cuatro dosis de IPV (tres dosis en el esquema primario más un refuerzo), ya sea IPV combinada o no combinada con otras vacunas indicadas en el programa de inmunización del país. Es aceptable y no hay prejuicio de la respuesta inmunológica, de que el niño vacunado con vacunas combinadas reciba más dosis de IPV que las recomendadas en el esquema primario.

Durante la etapa de transición de la vacuna OPV a la IPV se debe tener en consideración que:

- Se puede optar por un esquema que combine las 2 o las 3 primeras dosis de IPV seguidas por una o dos dosis de OPV.
- La dosis de los 4 años se puede dar con IPV o con OPV. Esta última puede administrarse en el esquema de rutina o mediante estrategias masivas durante los Días Nacionales de Vacunación.

Niños vacunados con OPV, independientemente de su esquema anterior, deben completar su inmunización contra la poliomiélitis con la vacuna IPV.

La vacuna IPV puede ser aplicada en presentación mono componente o en forma de vacunas combinadas en cualquiera de las dosis.

Niños correcta y completamente vacunados con la vacuna IPV no necesitan dosis posteriores de vacuna contra polio para su protección individual.

Cualquier esquema que tenga OPV, independientemente de que sea tri, bi o monovalente, deberá ser discontinuado posteriormente para ser sustituido por un esquema completo con IPV, dado que si la vacuna atenuada sigue siendo administrada

el virus seguirá circulando.

#### **Coberturas**

Los países deben plantear las estrategias óptimas para mantener y mejorar las coberturas de vacunación.

Disminuir los sectores de baja cobertura existentes en varios países, incluyendo poblaciones desplazadas.

Implementar el registro nominal de vacunas.

#### **Vigilancia epidemiológica y ambiental**

Mejorar la vigilancia epidemiológica de la Parálisis Flácida Aguda (PFA) de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS.

Establecer un programa de vigilancia ambiental para obtener datos de la circulación del virus.

**Estrategias para la introducción de IPV en los Programas Nacionales de Inmunización**

Establecer una comunicación adecuada con la población, que reúna los siguientes elementos:

- Utilizar un lenguaje de fácil entendimiento para todos los niveles sociales.
- Facilitar la comunicación con la prensa (incluida la prensa escrita) y otros medios de comunicación.
- Optimizar el uso de redes sociales como una herramienta para diseminar los mensajes, sobre todo con la juventud.
- Solicitar el apoyo de sociedades científicas en las comunicaciones para establecer mayor credibilidad.
- Enfocar la comunicación en mantener la confianza de la población en los programas de vacunación, incluyendo la polio.
- Alinear los mensajes de las sociedades científicas y de los ministerios de salud de los países.
- Acercamiento de las sociedades científicas a los tomadores de decisión en los ministerios y a las sociedades civiles en los países.
- En el caso del acercamiento a los toma-

dores de decisión, las sociedades científicas pueden formar parte de comités asesores u otro tipo de grupos de expertos.

-Con respecto a las sociedades civiles, se puede brindar un importante apoyo científico.

-SLIPE, como sociedad internacional, debe seguir colaborando con las sociedades científicas de los países que soliciten su apoyo.

Solicitar formalmente la colaboración de la OPS con la SLIPE, en preparación para la introducción de IPV a través de:

-Un apoyo más técnico/académico en el tema.

-Un mayor acercamiento con las sociedades científicas de los países.

-La inclusión de expertos de SLIPE como parte del TAG. Asegurar el abastecimiento y precios óptimos para la introducción de IPV por parte de los proveedores de vacunas para garantizar la sustentabilidad del programa.

-Programarse para incorporar IPV (y discontinuar OPV) y de esta manera anticipar las nuevas demandas e iniciar con tiempo la comunicación de los

9na Exposición internacional de limpieza e higiene industrial y empresarial

El único evento especializado para el profesional del sector

# ExpoCLEAN

Limpeza e Higiene Profesional

10 al 12 de Junio 2015  
14 a 20 hs

Centro Costa Salguero  
Buenos Aires - Argentina

[www.expoclean.com.ar](http://www.expoclean.com.ar)

Sponsors



Medio digital especializado



Auspicia



Organiza



requerimientos de IPV a los proveedores.

-Exhortar a los proveedores una comunicación temprana de cualquier limitación en el abastecimiento de la vacuna que pudiera surgir.

-Negociar precios que sean factibles para la introducción de IPV tanto en forma combinada o monocomponente. Capacitar a los vacunadores como fuente importante de información e implementación de los programas.

-Se recomienda comenzar por la capacitación de aquellos con mayor experiencia, conocimiento y liderazgo para que luego ellos colaboren para capacitar al resto.

Mejorar la logística de distribución y almacenamiento de vacunas, especialmente lo que respecta al mantenimiento de la cadena de frío.

### Consideraciones finales

Estamos a un paso de la erradicación de la polio. No es justo para los niños que no se entienda esta necesidad y que se siga utilizando una vacuna que por sí misma puede provocar la enfermedad que se está intentando combatir.

Aparte de la evidencia científica, los países que todavía no han decidido hacer el cambio a IPV deben considerar las implicaciones del punto anterior por cuestiones de equidad y justicia social.

Es importante aclarar que el esquema propuesto por la SLIPE es una recomendación y que los países tomarán las decisiones de acuerdo a sus necesidades. Obviamente cada país debe tener un presupuesto destinado para los programas de inmunización, incluyendo la introducción de nuevas vacunas, y la sustentabilidad de dichos programas. También hay que recordar que cada Día de Vacunación con la vacuna oral atenuada cuesta millones de dólares y la conocida pérdida de vacuna oral es muy grande lo que eleva mucho el costo (para administrar una dosis se pierden varias dosis).

En este proceso hay desafíos, retos y dificultades. El objetivo de esta reunión fue contribuir a evaluar el cambio a IPV, compartiendo experiencias y permitiendo el intercambio de ideas entre países que cambiaron sus esquemas con países que

todavía no lo han hecho.

En este momento, es fundamental la colaboración de todos en este camino hacia la erradicación de la polio, enfermedad causada tanto por el virus salvaje como por el virus vacunal.

Cabe resaltar la recomendación de la OMS, que para el 2015 todos los países deben haber incluido por lo menos una dosis de IPV en sus programas de vacunación. Además, los países necesitan programarse para suspender OPV y continuar con el uso de IPV, ya sea en su presentación monocomponente o combinada.

***¡Solamente con la erradicación de la polio, podemos terminar con la inequidad y promover la justicia social!***

***Agradecimientos.*** A todos los participantes a la reunión, quienes representando a sus entidades colaboraron y contribuyeron con su experiencia y sus opiniones para lograr desarrollar esta declaración:

Miembros de la SLIPE expertos en polio de Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos, México y República Dominicana;

Miembros del Programa Ampliado de Inmunizaciones de: Argentina, Brasil, Chile, El Salvador, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Perú y Uruguay; representación de la Academia Americana de Pediatría.

El auspicio de la Americas Health Foundation-AHF (Washington DC, Estados Unidos).

A la Sra. Herlys Gianelli por su colaboración durante la reunión, por la compilación de la información y la redacción de las conclusiones y recomendaciones.

A la Sra. Valeria Castro por su contribución a la revisión de la redacción del documento.



### Referencias bibliográficas

- 1.-WHO: Ten facts on Polio eradication. <http://www.who.int/features/factfiles/polio/en/>. Available 26-04-14.
- 2.-WHO-Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative-Report by the Secretariat. Sixty Seventh World Health Assembly-March 21, 2014.
- 3.-Global Polio eradication Initiative. Wild Polio Cases. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>. (Consultado el 25 de mayo de 2014).
- 4.-World Health Organization-Poliomyelitis. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_38-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_38-en.pdf). (Consultado el 19 de abril de 2014).
- 5.-Global Polio eradication Initiative. Polio. Data and Monitoring. (<http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx>). (Consultado el 19 de abril de 2014).
- 6.-World Health Organization. Polio eradication. Fact Sheets número 114. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/> (Consultado el 19 de abril de 2014).
- 7.-Pakistani City Is World's Biggest Reservoir of Polio Viruses. *Medscape*. Jan 17, 2014).
- 8.-Sutter R W, John T J, Jain H, Agarkhedkar S, Ramanan P V, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2010 nov 13; 376 (9753): 1682-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61230-5. Epub 2010 oct 25.
- 9.-Paul Y. Polio eradication: experts have misled us. *Medical Veritas* 3 (2006) 781-5.
- 10.-Landaverde J M, Trumbo S P, Danovaro-Holliday M C, Cochi S E, Gandhi R, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the post elimination era in Latin America and the Caribbean, 1992-2011. *J Infect Dis* 2014 may; 209 (9): 1393-402. doi: 10.1093/infdis/jit602. Epub 2014 feb 11.
- 11.-Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep July 1, 2011; 60: 846-50. Update on Vaccine-Derived Polioviruses-Worldwide, April 2011-June 2012.
- 12.-Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update on Vaccine-Derived Polioviruses-Worldwide, April 2011-June 2012. 2012; Sept 21, 61 (37): 741-6.
- 13.-Wringe A, Fine PE, Sutter RW, Kew OM. Estimating the extent of vaccine-derived poliovirus infection. *PLOS One*. 2008; 3 (10): e3433. doi:10.1371/journal.pone.0003433. Epub 2008 Oct 29.
- 14.-Global Polio Eradication Initiative. Acute Flaccid Paralysis (AFP) surveillance. Consultado: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Surveillance.aspx> (Consultado el 21 de mayo de 2014).
- 15.-Global Polio eradication Initiative. Update on Vaccine-Derived Polioviruses-Worldwide, April 2011-June 2012 *Weekly* September 21, 2012/61(37); 741-6.
- 16.-World Health Organization. Polioeradication <http://www.polioeradication.org/ResourceLibrary/Strategyandwork/EmergencyActionPlan.aspx>. (Consultado el 19 de abril de 2014).
- 17.-WHO-Sixty-Seventh World Health Assembly-Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative - 21 March 2014.
- 18.-WHO-SAGE - Global Polio eradication Initiative-Meeting November 2012. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/yellow\\_book\\_SAGE\\_Nov\\_2012\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/yellow_book_SAGE_Nov_2012_final.pdf?ua=1). (Consultado el 26 de abril de 2014).
- 19.-Source: Population Reference Bureau, 2011 [http://www.prb.org/pdf11/2011population-datashet\\_sp.pdf](http://www.prb.org/pdf11/2011population-datashet_sp.pdf).
- 20.-Ministerio da Saude do Brasil. Vacinação. <http://www.brasil.gov.br/saude/2009/12/campanhasde-vacinacao-2>. (Consultado el 25 de mayo de 2014).
- 21.-Ministerio de la Salud de Costa Rica. Vigilancia de Salud. <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/iniciovigilancia-normas-protocolos-guias-ms>. (Consultado el 20 de mayo de 2014).
- 22.-Ministerio de la Salud de México. Esquemas de Vacunación. [http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquema\\_vacunas.html](http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquema_vacunas.html) (Consultado el 20 de mayo de 2014).
- 23.-WHO/PAHO-Immunization in the Americas2013-Summary. Comprehensive Family Immunization Family, Gender and Life Course. (Consultado el 27 de abril de 2014).
- 24.-WHO PAHO-Health Situation in The Americas: Basic Health Indicators 2013. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2470%3Adatastatistics&catid=1900%3Adata-statisticshome&Itemid=2003&lang=pt](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2470%3Adatastatistics&catid=1900%3Adata-statisticshome&Itemid=2003&lang=pt)