



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## La polio, el largo camino hacia el final de la partida



José Elías García-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Enrique García-Sánchez<sup>a</sup>, Enrique García-Merino<sup>b</sup>  
y María José Fresnadillo-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Departamento de Sanidad, IES Martínez Uribarri, Salamanca, Salamanca, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de junio de 2014

Aceptado el 1 de octubre de 2014

On-line el 13 de enero de 2015

#### Palabras clave:

Poliovirus  
Poliomielitis  
Vacunación  
Erradicación  
Salud pública

#### Keywords:

Poliovirus  
Poliomyelitis  
Vaccination  
Disease eradication  
Public health

### R E S U M E N

A pesar de que para la OMS la polio debería haber sido erradicada en el año 2000 –gracias a la vacunación y a los recursos institucionales, públicos y privados, destinados a tal fin– en 2013 la enfermedad siguió siendo endémica en tres países, Afganistán, Pakistán y Nigeria y se describieron casos en otros cinco. La circulación de poliovirus tipo 1 salvaje en Israel, Gaza y Cisjordania y los casos de Siria fueron una llamada de atención, como en su momento lo fueron los virus derivados de la vacuna oral que siguen siendo un problema. Los viajes «desde» y «a» zonas endémicas son un factor a tener en cuenta en la exportación de los virus y su difusión cuando llegan a zonas con carencias vacunales. Los conflictos bélicos, las persecuciones, la intolerancia, la incultura y la proliferación de grupos y movimientos «antivacunación» son en gran parte la causa de la ausencia y del abandono de la vacunación. En 2014 la situación se ha complicado, tanto que el Comité de Emergencias de la OMS se reunió en mayo para abordar el problema. Es necesario conocer la enfermedad y su agente causal, en el primer caso porque habrá que pensar en ella a la hora de hacer un diagnóstico diferencial de la parálisis flácida y seguir vacunando y en el segundo porque será imprescindible seguir buscando en muestras ambientales el virus de la polio, del que se desconocen muchos aspectos, pues es un modelo para el estudio de otros muchos virus.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Polio, the long walk to the endgame

#### A B S T R A C T

Although the WHO original target date for the global eradication of poliomyelitis was the year 2000 –thanks to vaccination and institutional, public and private, resources for that purpose–, in 2013 the disease remained endemic in three countries, Afghanistan, Pakistan and Nigeria, and some cases were described in five others. The circulation of wild type 1 poliovirus in Israel, Gaza and the West Bank and the cases in Syria were a wakeup call, as at that time there were polioviruses derived from the oral vaccine that are still circulating among the human population and can cause the development of the disease. Travelling “from” and “to” endemic areas are factors to consider in poliovirus exportation and in its spread when it reaches areas with poor immunogenicity. Wars, terrorism, intolerance, lack of culture and proliferation of anti-vaccine groups and the rise of the anti-vaccination movement are important factors in the maintenance and expansion of the virus and in the “non-vaccination” against it. Based on the international situation to date, the Emergency Committee of WHO met in May 2014 to address the problem. It is still necessary to enhance the knowledge of the disease and its agent. In the first case to perform a differential diagnosis of flaccid paralysis and to continue vaccination programs, and in the second case to keep studying and looking for the poliovirus in environmental samples, which is a model for the study of many other viruses.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joegas@usal.es (J.E. García-Sánchez).

## Introducción

En sentido estricto la poliomiélitis (del griego πολιοῦζ [polios]: gris, μυελός [myelos]: médula, e ίτις [itis]: inflamación<sup>1</sup>) o polio es una enfermedad infecciosa caracterizada por la aparición de una parálisis flácida, aguda, asimétrica, en ocasiones mortal, de la que puede o no haber recuperación y que está producida por los virus de la polio cuando se replican y destruyen las motoneuronas de las astas anteriores medulares y/o bulbares. En la mayoría de las ocasiones la infección por poliovirus es asintomática, a veces producen cuadros leves y solo muy raramente parálisis<sup>2</sup>.

En el siglo pasado se convirtió en una plaga que azotó a multitud de países, tanto ricos como pobres, marcando profundamente la conciencia de sus habitantes<sup>3</sup>.

Cuando se producía afectación del bulbo y parálisis de los músculos respiratorios muchos pacientes sobrevivieron gracias a la utilización del pulmón de acero<sup>4</sup>. La mayoría pudieron abandonar al mejor o recuperarse pero en otros casos su supervivencia inexorablemente dependió del uso de respiradores artificiales.

Durante mucho tiempo sus consecuencias han sido visibles por las discapacidades residuales que dejó al pasar el periodo agudo. Eran frecuentes las imágenes de incapacidad de movimiento autónomo, cojeras y dependencia de terceras personas al igual que las de los artilugios utilizados para mitigar sus consecuencias, bastones, muletas, órtesis, alzas, sillas de ruedas o automóviles adaptados.

Hasta un poco después de la primera mitad del siglo XX en cada clase había uno o más alumnos afectados y las familias esperaban con terror la afectación de uno de sus miembros, hechos que han sido magistralmente recogidos en *Némesis*, la novela de Philip Roth ambientada en 1944<sup>5</sup>.

En la primera mitad del siglo pasado se ensayaron numerosos procedimientos para luchar contra la infección, la parálisis y las deformidades incluyendo la seroterapia, el uso de inmunoglobulinas, la rehabilitación o las inmovilizaciones pero todos pasaron al arsenal de la historia de la Medicina con el desarrollo de las vacunas.

La vacunación antipolio ha sido un espaldarazo más a la eficacia general de esta práctica a pesar de que su utilización se ha acompañado de incidencias y controversias. Su introducción en los distintos países ha estado seguida por una disminución del número de casos hasta llegar a la eliminación total, siendo los países donde circula el virus muy limitados<sup>6</sup>. Los países que retrasaron su instauración pagaron un precio muy alto en mortalidad y consecuencias a largo plazo.

En la actualidad gracias a una iniciativa internacional la polio está camino de la erradicación. Previsiblemente será la segunda enfermedad infecciosa en serlo, tras la viruela. En 2013 solo era endémica en Pakistán, Afganistán y Nigeria<sup>7</sup>. Sin embargo los conflictos bélicos y los movimientos migratorios relacionados con estos siguen siendo un problema en su control: se deja de vacunar y se mueven los portadores, recuérdese al respecto, por ejemplo, el reciente ejemplo de Siria. Otro acontecimiento ha llamado la atención para no bajar la guardia, la circulación de virus en el agua en Israel<sup>8</sup>. En 2014 la situación ha empeorado.

En el bastante probable escenario de la erradicación de la polio no habrá dejado de ser un problema. Durante muchos años quedarán sus secuelas –parálisis, deformidades y síndrome postpolio– y además habrá que seguir vacunando y mantener la vigilancia para estar seguros de su desaparición.

La polio (código CIE-10: A80 de la Clasificación Internacional de Enfermedades) también se ha conocido como poliomiélitis aguda anterior, parálisis infantil –porque afectaba particularmente a este segmento poblacional– y enfermedad de Heine-Medin. El día 24 de octubre de cada año se celebra el Día Mundial de la Lucha contra la Poliomiélitis.

La enfermedad sigue suscitando interés en la clase médica, hecho objetivable en la elevada cantidad de literatura publicada en



**Figura 1.** Estela egipcia de la XVIII dinastía (Carlsberg Glyptotek de Copenhague).

los últimos años en revistas indexadas en bases de datos científicas, sanitarias y libros<sup>9–12</sup>. Este fenómeno también se ha observado en España<sup>13–17</sup>.

## Historia

Sin duda la enfermedad ha afectado desde tiempos remotos al hombre y tradicionalmente se cita como un primer registro gráfico a una estela egipcia de la XVIII dinastía (1580–1350 AC), que se encuentra en el Carlsberg Glyptotek de Copenhague, y que muestra a un sacerdote que usa una muleta a consecuencia de su pierna derecha atrófica y acortada con un pie equino (fig. 1)<sup>18</sup>.

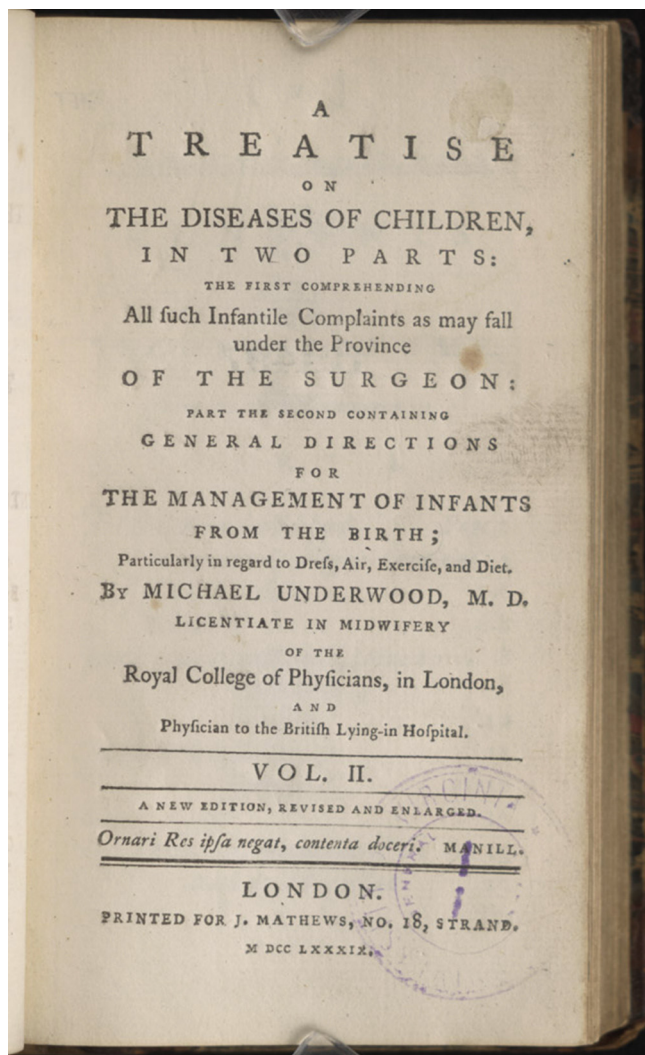
La primera descripción de la polio se debe a Michael Underwood, un médico inglés que en 1789 la describió en su libro *A Treatise on the Diseases of Children*, que en su segundo volumen recoge el cuadro *Debility of the Lower Extremities* (fig. 2) que se corresponde con la enfermedad<sup>19</sup>.

En 1840 Jacob von Heine, un médico ortopedista alemán, la individualizó clínicamente separándola de otras parálisis y la denominó parálisis espinal infantil en razón a su posible origen medular<sup>20</sup>.

La última década del siglo XIX marca el comienzo de las epidemias, primero en los países escandinavos y EE. UU, situación que fue *in crescendo* en la primera mitad del siglo XX<sup>18</sup>.

En 1908 Karl Landsteiner y Erwin Popper identificaron el origen viral de la enfermedad al inocular intraperitonealmente un filtrado de médula espinal procedente de un niño fallecido por polio a dos monos, un babuino y un rhesus, el primero murió y el segundo desarrolló una parálisis de las extremidades posteriores<sup>21</sup>.





**Figura 2.** Primera descripción de la polio: *A Treatise on the Diseases of Children*. Michael Underwood, 1789.

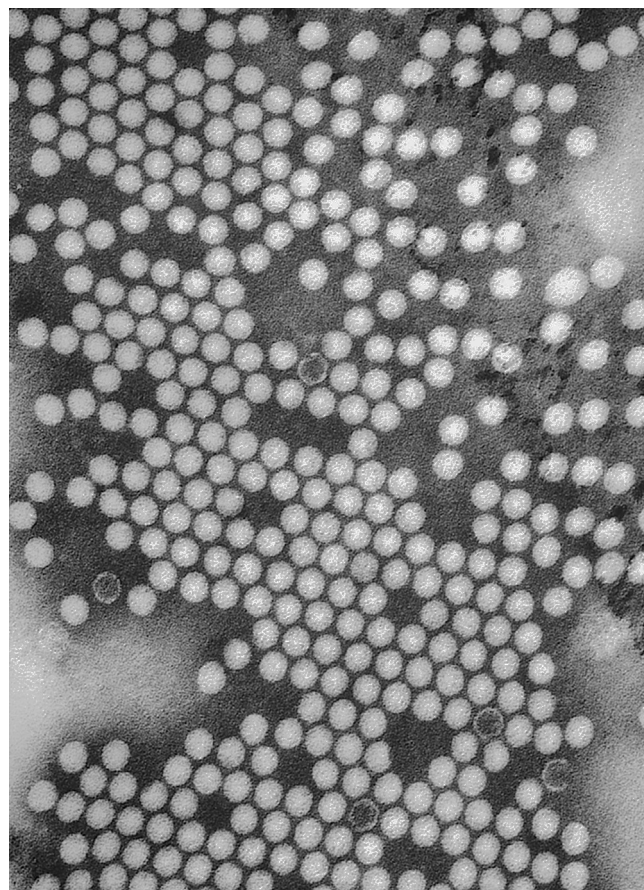
En esa época (1907-1911) el pediatra sueco Ivar Wickman hizo importantes aportaciones clínicas y epidemiológicas tras el estudio de la epidemia que asoló su país. Demostró su carácter estacional, la mayor incidencia de formas abortivas y no paráliticas, la transmisión por contacto y que la enfermedad podía aparecer fuera del periodo infantil<sup>22</sup>.

Durante muchos años, a pesar de observaciones en contra, se consideró que el virus era estrictamente neurotrópico y que probablemente llegaba al sistema nervioso por vía nasal<sup>22</sup>.

En la historia de la polio, 1916 es una fecha clave, pues durante el verano de este año se produjo en Nueva York una de las mayores y peores epidemias de la enfermedad<sup>23</sup>.

Los australianos Frank M. Burnet y Jean Macnamara en 1931 demostraron que había al menos dos tipos de virus de la polio<sup>24</sup>, una aportación trascendental en el desarrollo de las vacunas pues la inmunidad frente a uno no protegía frente al otro.

Albert B Sabin y Robert Ward en 1941 demostraron fehacientemente la transmisión por vía entérica. En las conclusiones de su trabajo señalaron que: «...el virus se distribuye predominantemente en dos sistemas: (a) ciertas regiones del sistema nervioso y (b) el tracto alimentario...», además que «la no demostración del virus en la mucosa nasal, bulbo olfatorio y sustancia perforada anterior sugiere que ni el tracto respiratorio superior ni la vía olfatoria se afectaron en los casos» estudiados por ellos<sup>25</sup>.



**Figura 3.** Tinción negativa del virus de la polio (Centers for Disease Control and Prevention).

En 1949 John F Ender, Thomas H. Weller y Frederick C Robbins lograron cultivar el virus en cultivos de células embrionarias humanas<sup>26</sup> abriendo el camino al desarrollo de las vacunas. Este mismo año David Bodian, Isabel M. Morgan y Howard A Howe separaron serológicamente los tres tipos de poliovirus (PV1, PV2 y PV3)<sup>27</sup>.

El gran salto se produce en 1955 con la introducción en EE. UU. de la primera vacuna, la inactivada desarrollada por Jonas Salk<sup>28,29</sup>. En 1963 lo haría la atenuada trivalente de Sabin.

En el transcurso de 1981 Vincent R. Racaniello y David Baltimore dieron a conocer la clonación y secuenciación del PV1<sup>30</sup>.

En 1988 la OMS resuelve abordar la erradicación de la poliomielitis y fijarla para el año 2000<sup>31</sup>. Con la estrategia diseñada en 1999 se logró erradicar el PV2<sup>32</sup>, desde el 10 de noviembre de 2012 no se ha detectado el PV3<sup>33</sup> y se ha conseguido reducir el número de países endémicos a los tres tipos<sup>7</sup>.

### Etiología (aspectos virológicos) y clasificación

Los virus de la polio son ribovirus, de simetría icosaédrica, desnudos, de forma icosaédrica o redondeada y de tamaño pequeño (30 nm), (fig. 3)<sup>34,35</sup>.

Su genoma está constituido por una sola cadena lineal de ácido ribonucleico de polaridad positiva (ARNss [+]). Su extremo 5' está covalentemente unido a una pequeña proteína, la VPg, que se supone actúa como iniciador (primer) en la síntesis del ARN<sup>36</sup>. Tiene alrededor de 7.500 bases<sup>34</sup>.

Los poliovirus, tanto los salvajes como los utilizados en la vacuna de Sabin, son genéticamente inestables y tienen una gran capacidad de evolución por mutación y recombinación<sup>37,38</sup>. Se ha

estimado que la velocidad de evolución de los genomas de poliovirus es de aproximadamente  $10^{-2}$  sustituciones nt/sitio/año<sup>39</sup>. Este hecho es muy relevante desde distintos puntos de vista: la atenuación para obtener vacunas<sup>40</sup>, la diversificación, la epidemiología, el diagnóstico, el aumento de virulencia y la patogenicidad.

El ARN y la proteína VPg están rodeados y protegidos por una cápsida de simetría icosaédrica formada por 60 proteínas (protómeros). Cada protómero está constituido por cuatro proteínas (VP: viral proteins), de VP1 a VP4<sup>41</sup>, tres superficiales (VP1, VP2 y VP3) y una interna (VP4). Las VP1 (cinco) se disponen en los vértices del icosaedro y las VP2 y VP3 en las caras<sup>34</sup>. Entre la VP1 y las VP2-VP3 hay una hendidura (cañón), que interviene en la unión a los receptores celulares<sup>42</sup> que se han identificado con la glucoproteína CD155<sup>43</sup>. A la VP4 se une un lípido, el ácido mirístico<sup>44</sup>. La cápsida interviene en la fijación y en la respuesta inmune específica frente a cada uno de los tres serotipos (PV1, PV2 y PV3)<sup>41</sup>.

Son virus desnudos, por lo tanto resistentes a muchos agentes externos, incluidos los solventes de los lípidos, lo que permite que pueda ser transmitido por mecanismos indirectos (agua, fómites, . . .). Son sensibles al cloro y al glutaraldehído<sup>45</sup>.

Se replican en el citoplasma, pertenece al grupo IV de Baltimore y su transcripción sigue el patrón ARNss (+)→ARNss (-)→ARNm, su propio ARN al ser de polaridad positiva puede actuar como ARNm. El ARNss (-) es el molde para la replicación en ARNss (+)<sup>46</sup>. Producen diversas alteraciones citopáticas y son citolíticas<sup>47</sup>.

Los tres serotipos de virus de la polio se clasifican dentro de la familia *Picornaviridae* (picornavirus) en el género *Enterovirus* y en la especie *Enterovirus C humanos*, en la que también se encuentran otros virus relacionados<sup>35</sup>. El término picornavirus es un acrónimo formado por la palabra latina *pico* (pequeño), RNA y virus y define algunas características virológicas de los miembros de esta familia.

El nombre *Enterovirus* deriva del griego ἔντερον (entero), intestino, y refleja a la perfección un aspecto de estos virus, que se adquieren y eliminan por el tracto gastrointestinal<sup>2</sup>.

Con relación a la divergencia que puede existir en cada tipo con la correspondiente cepa de la vacuna Sabin se dividen en: 1) virus relacionados (VRPV), aquellos que tienen una divergencia menor al 1% en el caso de los PV1 y PV3 o del 0,6% en el de los PV2, 2) virus derivados (VDPV), aquellos que tienen una divergencia mayor al 1% en el caso de los PV1 y PV3 o del 0,6% en el de los PV2 y 3) virus salvajes (WPV1, WPV2 y WPV3), en los que no hay desviación. Los VDPV se han dividido en tres grupos, en los que hay transmisión cruzada en la comunidad o circulantes (cVDPV), los aislados en inmunodeficiencias B primarias con infecciones y excreciones muy prolongadas (iVDPV) y los ambiguos que se aíslan de personas sin inmunodeficiencias o de aguas residuales sin fuente conocida (aVDPV)<sup>39,48</sup>.

Los virus relacionados son fruto de mutaciones y de recombinaciones entre tipos<sup>49</sup>. La mayoría de los cVDPV se deben a recombinaciones con otros enterovirus C no polio y solo se ha descrito un brote, en China, que no ha seguido este patrón<sup>38,50</sup>. En los iVDPV se han detectado mutaciones y recombinaciones intertipicas<sup>38</sup>.

## Epidemiología

El único reservorio conocido de los poliovirus es humano, solo el hombre y algunos primates tienen receptores para ellos<sup>51</sup>. Está constituido tanto por los pacientes que sufren una enfermedad activa como por los individuos con infecciones asintomáticas. Se eliminan por heces y por vía respiratoria, en estas se encuentran no solo durante la enfermedad activa sino que se detectan tiempo después. En niños la eliminación fecal es de 3–4 semanas<sup>52</sup>.

El contagio se produce especialmente por un mecanismo fecal-oral a través del agua, de alimentos o manos, contaminados con

heces infectadas. Puede existir un contagio persona a persona, oral-oral. La transmisión respiratoria seguramente es importante en los ambientes de higiene elevada<sup>40</sup>.

La población susceptible es la que no tiene anticuerpos como se demostró al prevenirla administrando inmunoglobulina<sup>53</sup>. Es un virus muy contagioso pues prácticamente el 100% de los individuos que no tienen anticuerpos se infectan.

La enfermedad ha tenido una distribución mundial aunque actualmente está limitada a un número limitado de países, siendo endémica en Afganistán, Nigeria y Pakistán, desde los cuales hay riesgo de exportación, especialmente a los países del África occidental y del Cuerno de África. En 2013 se comunicaron un total de 416 casos, 160 casos en los tres países endémicos: Pakistán (93 casos), Afganistán<sup>14</sup> y Nigeria<sup>53</sup> y además en Camerún<sup>4</sup>, Somalia (194), Siria<sup>35</sup>, Etiopía<sup>9</sup> y Kenia<sup>14</sup>. Desde febrero de 2013 se ha detectado la circulación de virus de la polio tipo 1 salvaje en Israel, Cisjordania y Gaza<sup>8</sup>.

Las infecciones en las zonas templadas del hemisferio norte son más frecuentes en verano y principio de otoño<sup>6</sup>.

A finales del siglo XIX la polio, que había sido endémica desde tiempos inmemoriales, se convirtió en epidémica en Europa, Norteamérica y Australia, una situación que se ha relacionado con la mejora de las condiciones higiénicas. Con anterioridad la infección era más precoz, cuando los niños tenían aún anticuerpos maternos, por lo que no se producía el cuadro y se incrementaba la inmunidad. La situación cambió al mejorar las condiciones higiénicas, la infección se producía más tarde y no había protección<sup>6,54</sup>. Solo la introducción de la vacuna fue capaz de frenar el constante crecimiento de la polio en la primera mitad del pasado siglo<sup>5</sup>.

La polio es una enfermedad básicamente infantil. En los países en vías de desarrollo afectó y afecta fundamentalmente a los lactantes mientras que en los países desarrollados la edad fue incrementándose. Así en los años 50 en EE. UU eran mucho más numerosos los casos en mayores de 10 años que entre los 5 y 10 y estos que los de menos de 5<sup>6</sup>.

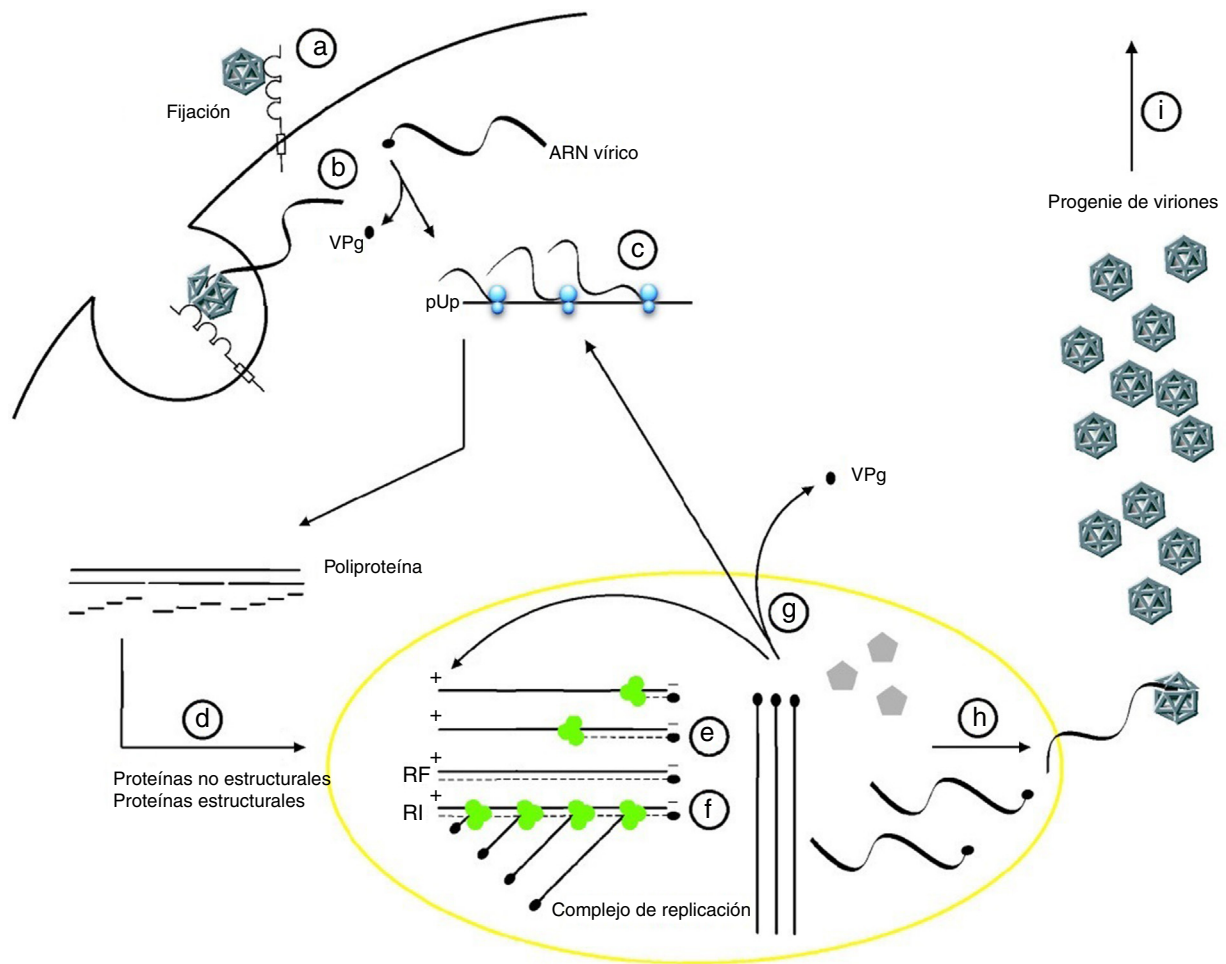
La importación es el principal riesgo para la introducción de los virus en zonas indemnes. Los conflictos bélicos y los movimientos de la población son una causa muy importante de la difusión de los virus de la polio como se constata por la situación actual.

Desde un punto de vista epidemiológico son muy importantes y un problema por su prolongada replicación y fácil transmisión los VDPV. Desde que en 2000 se detectó en la isla de La Española el primer brote de polio parálitica producido por cVDPV<sup>55</sup> se han comunicado otros muchos en diversos países<sup>39,50</sup>. Así, de julio de 2012 a diciembre de 2013 siguieron los brotes existentes en Afganistán, Somalia (con extensión a Kenia) y Nigeria, este con incidencia muy baja, y aparecieron nuevos en Chad (con extensión a Camerún, Níger y Nigeria), China, Pakistán (con extensión a Afganistán) y Yemen. Todos fueron debidos a cVDPV2 salvo el de Yemen que fue ocasionado cVDPV3<sup>48</sup>. Estos datos dejan clara la capacidad de las cepas de cVDPV de convertirse en endémicas y de exportarse. Tienen menos interés epidemiológico los casos relacionados con la vacunación en inmunocompetentes e inmunodeprimidos y sus contactos<sup>39</sup>.

## Patogenia

Los poliovirus penetran por vía oral y se replican en el tracto digestivo a nivel orofaríngeo e intestinal y se extienden a los linfáticos regionales<sup>25</sup> produciendo una primera viremia. Esta siembra les lleva al sistema retículo endotelial donde se replican de nuevo y producen una segunda viremia por la que llegan a distintos órganos, incluido el SNC. El virus penetra en él en el transcurso de esta viremia y quizás, también, por transporte axonal a partir de la sinapsis neuromuscular<sup>40</sup>.





**Figura 4.** Ciclo replicativo del virus de la polio (esquema de E.H. de Jesus, [www.virologyj.com/content/4170](http://www.virologyj.com/content/4170))<sup>56</sup>.

Su capacidad de infectar por vía oral exclusivamente al hombre y a algunos primates se debe a que las células del epitelio asociado a los folículos, las células M y las placas de Peyer expresan su receptor específico, el CD155,<sup>51</sup> al que se fija la cápsida, este receptor es el que explica su tropismo ulterior.

La replicación de los virus de la polio sigue los pasos siguientes (fig. 4): se fijan a su receptor el CD155 y penetra por endocitosis (a). Pierde la cápsida en el interior de la célula que parasitan (b). La proteína VPg es escindida por una fosfodiesterasa celular y se produce la traducción del ARN ss (+) del virus, que actúa como ARNm, por un mecanismo mediado por el Internal Ribosome Entry Site, no por el cap (contienen en su extremo 5' terminal una guanina metilada o estructura cap, que es el sitio en donde inicialmente se une el ribosoma), produciéndose una poliproteína (c). A partir de la poliproteína y por un proceso de proteólisis se producen las proteínas estructurales y no estructurales del virus (d). La cadena ARN de polaridad positiva del virus sirve de plantilla para la síntesis de una complementaria de polaridad negativa produciéndose un ARN bicatenario (la forma de replicación o RF) (e). El ARN (-) se utiliza a la vez para la replicación de varias cadenas ARN ss (+), formándose el intermedio replicativo (RI) (f). Las ARN ss (+) se pueden utilizar para nuevos procesos de traducción (g) o unirse a los precursores de la cápsida, encapsidarse e inducir la maduración (precursor polipeptídico P1 > VP0, VP1 y VP3, VP0 > VP2 y VR4) (h) y liberar la progenie de viriones por lisis celular (i)<sup>56</sup>.

Si la replicación se lleva a cabo en las motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal o del bulbo, estas son destruidas y

aparece una parálisis flácida, cuya persistencia está en relación con el la intensidad y extensión del daño.

Los tres tipos de virus muestran no solo una distinta antigenicidad sino también una patogenicidad diferente, el que más parálisis producía era el tipo 1 y el que menos el 2<sup>6</sup>. Las cepas cVDPV y muchas de iVDPV son capaces de producir polio parálítica<sup>39</sup>.

#### Cuadro clínico

La infección suele ser asintomática o inaparente en más de un 90% de las ocasiones<sup>57</sup>. El periodo de incubación suele ser de 7 a 10 días con un intervalo de 4 a 35 días<sup>33</sup>. En las formas sintomáticas la polio puede ser abortiva, leve o menor (4-8%), (enfermedad febril con manifestaciones faríngeas y digestivas, que corresponden a la multiplicación inicial del virus y es difícilmente diagnosticable), no parálítica o meníngea (1-2%), (como la anterior con manifestaciones meníngeas) o parálítica (un 1% o menos), (tras las manifestaciones de una polio abortiva aparece una parálisis flácida y asimétrica y contracturas dolorosas de los músculos no afectados) a consecuencia de las lesiones que produce el virus en las motoneuronas<sup>57</sup>. Como se pueden afectar tanto las medulares como las bulbares se han descrito tres formas clínicas, la espinal, la bulbar y la bulbo-espinal. La más frecuente es la espinal que afecta a las extremidades, particularmente a las piernas. El grado y extensión de la lesión marca el que la parálisis sea reversible o no<sup>33</sup>, la recuperación generalmente ocurre en los seis meses siguientes al cuadro agudo. En



**Figura 5.** Consecuencias de la polio: parálisis, atrofia y deformidad de la pierna derecha (Centers for Disease Control and Prevention).

caso contrario se producen las deformidades, atrofas y contracturas típicas en su fase de secuelas permanentes<sup>57</sup> (fig. 5). Hay casos mortales, más en adolescentes y adultos (15-30%) que en niños (5-10%), que se deben particularmente a la parálisis respiratoria derivada de la afectación bulbar. No se afecta ni la sensibilidad ni la conciencia<sup>33</sup>.

Hay casos de polio parálitica producidos, además de por los virus salvajes, por los utilizados en la vacuna oral (VDPV) y por derivados de estos (VDPV)<sup>39,48</sup>. El periodo de incubación en pacientes inmunodeprimidos con infección con virus derivados de la vacuna puede ser muy largo, habiéndose comunicado un caso de 12 años<sup>58</sup>.

En pacientes que padecieron una polio en la infancia puede aparecer un cuadro al cabo de muchos años, quince o más, caracterizado por debilidad, atrofia y fatiga musculares de causa desconocida que se ha denominado síndrome pospolio. Se estima que puede afectar entre el 20-85% de esta población. Carece de tratamiento específico<sup>13</sup>.

## Diagnóstico

La polio es una de las causas a considerar dentro del diagnóstico diferencial de las parálisis flácidas agudas que pueden tener otras etiologías infecciosas o de otro tipo.

La OMS ha editado sucesivas ediciones de un Manual de Laboratorio para la polio que recoge todo el proceso diagnóstico, desde la recogida y el transporte de las muestras hasta la caracterización de los virus. En él se recomienda el cultivo de heces y la caracterización

serológica (neutralización) del tipo y para diferenciar si es salvaje o VDPV un ELISA, una hibridación o una PCR<sup>59</sup>. Este procedimiento está superado pues la mayoría de los laboratorios de la red sanitaria utilizan una PCR-TR y para la caracterización de los VDPV una PCR-TR de los genes que codifican la VP1<sup>48</sup>. Dada la plasticidad genética de los poliovirus los estudios de epidemiología molecular son esenciales<sup>60</sup>. Se ha desarrollado PCR-TR que permite detectar los virus de la vacuna directamente en heces y aguas residuales<sup>61</sup>.

Los virus también se pueden buscar en secreciones respiratorias y LCR.

## Tratamiento

La polio no tiene tratamiento específico. En el periodo agudo deben ponerse en marcha las medidas de soporte necesarias que pueden llegar a incluir la respiración asistida. Debe hacerse fisioterapia para minimizar las secuelas y facilitar en lo posible la recuperación. Para las deformidades y parálisis se puede recurrir a la cirugía correctora, al uso de órtesis y otros aparatos ortopédicos<sup>33,62</sup>.

## Prevención

La vacuna es muy eficaz y ha hecho que la polio sea una enfermedad erradicable al ser el hombre el único reservorio conocido. La prevención está fundamentada en la vacunación sistemática de la población lo que está permitiendo su erradicación mundial. Aparte hay que poner en marcha medidas generales, como la cloración del agua de bebida y de las piscinas, que es eficaz para prevenir la transmisión del virus<sup>63</sup>. No está indicada la cuarentena.

Se han desarrollado dos tipos de vacunas, las inactivadas y las atenuadas. De las primeras se utiliza la conseguida por Salk y su equipo y de las segundas la de Sabin y su grupo.

El 12 de abril de 1955 se anunció que la vacuna obtenida por Salk era eficaz en la prevención de la polio parálitica<sup>29</sup>, los estudios preliminares habían sido publicados dos años antes<sup>28</sup>, la comunicación abría una nueva era. Esta vacuna se había conseguido cultivando los poliovirus en células de riñón de mono e inactivándolos con formalina<sup>64</sup>.

Por su parte Sabin y su equipo en 1953 comprobaron que el cultivo de poliovirus muy paralitogénicos en células de riñón de macaco permitía la selección de virus no paralitogénicos lo que le llevó al desarrollo de su vacuna oral que en su forma trivalente fue introducida en EE. UU. en la vacunación sistemática infantil en 1965. Las cepas de la vacuna se multiplican activamente en intestino, pasan a la familia y a la población e inmunizan a la población no vacunada<sup>65</sup>. En la mayoría de los países la vacuna oral sustituyó a la parenteral, en ello mucho tuvo que ver, en EE. UU. el «incidente Cutter»<sup>9</sup>, y es la vacuna que la OMS ha utilizado en la erradicación.

La vacunación antipolio no ha estado exenta de problemas y polémicas. El primero fue el «incidente Cutter» que aconteció en 1955 al poco de introducirse y que se debió a una inadecuada inactivación de la vacuna Salk por los laboratorios Cutter de California, a consecuencia de lo que hubo 40.000 casos de polio, 200 parálitica y 10 muertes<sup>9</sup>.

Aunque son infrecuentes, puede ocurrir que aparezcan casos de polio parálitica tras la vacunación oral (VAPP) tanto en receptores como en contactos, especialmente tras la primera dosis. En EE. UU. se ha estimado una frecuencia de un caso por cada 2,6 millones de dosis distribuidas<sup>66</sup>.

En 1960 se comunicó el descubrimiento del SV40 en células de riñón de monos y en depósitos de vacunas de Sabin y adenovirus. El SV40 resistía además la inactivación con formalina utilizada en la preparación de la vacuna Salk. Por estos datos se sabe que hasta 1963, millones de personas en EE. UU. y otros países recibieron el

SV40 al vacunarse, que es oncogénico en animales. El papel de este virus en la génesis de tumores en las personas que lo recibieron está por determinar<sup>67</sup>.

En 1991 Pascal intentó correlacionar el origen del sida con las vacunaciones en masa que se hicieron en África con la vacuna atenuada de Koprowski que se obtenía de cultivos en células de riñón de mono<sup>68</sup>. Esta teoría ha sido refutada<sup>69</sup>.

El brote de polio paralítica producida por cVDPV en La Española (actual Santo Domingo y Haití)<sup>55</sup> y los que le han seguido<sup>39,50</sup> han generado polémica<sup>70</sup> y obligado a poner en marcha estrategias para minimizar su extensión y acción. En este sentido la extensión de una cepa cVDPV1 en Minnesota en 2005 en una población no vacunada<sup>71</sup> refuerza la idea de que la mejor forma de enfrentarse a estos hechos es conseguir una amplia y correcta cobertura vacunal, si es baja, los poliovirus de la polio oral pueden circular y evolucionar a tipos con neurotoxicidad<sup>39</sup>. Así mismo se estima que es necesario conseguir nuevas vacunas inactivadas<sup>72</sup> u orales más estables genéticamente<sup>39,73</sup>.

En 2014 la OMS ha actualizado su posición con relación a la vacunación antipolio. Resalta la recomendación de añadir, en los países donde se usa la vacuna oral, al menos una dosis de vacuna inactivada con el fin de reducir el riesgo de que reaparezca el PV2 tras retirarse de la vacuna oral el Sabin tipo 2. Reconoce, independientemente del coste-efectividad, que el cambio de la vacuna oral por inactivada o el comienzo por esta y la continuación con la oral reduce o evita el riesgo de VAPP<sup>33</sup>.

En España la vacunación, no gratuita, comenzó en 1958 utilizando la vacuna tipo Salk pero no sería hasta 1963 cuando comenzaron las campañas de vacunación gratuita empleando la vacuna tipo Sabin, el precio que se pagó por el retraso fue muy alto<sup>74</sup>. El último caso autóctono por virus salvaje declarado en España se remonta a 1988, luego ha habido 4 casos relacionados con la vacuna, uno importado y otro derivado de la vacuna oral en 1997<sup>15</sup>. En 2002 la OMS concedió a Europa el certificado de la erradicación de la polio<sup>75</sup>. Siguiendo las normas de esta institución en 2004 se sustituyó la vacuna oral (tipo Sabin) por la inactivada (tipo Salk)<sup>15</sup> que está incluida en el calendario de vacunación recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud español, junto con otras vacunas, a los 2, 4, 6 y 18 meses<sup>76</sup>.

La poliomielitis es una enfermedad de declaración obligatoria. Existe un plan nacional para mantener España libre de polio<sup>77</sup>. La vigilancia epidemiológica incluye: la vigilancia de las parálisis flácidas agudas en menores de 15 años, el alcanzar y mantener altas coberturas vacunales (del 95% en la serie primaria, en menores de 2 años) y la vigilancia medioambiental de enterovirus<sup>15</sup>. En esta línea están los informes sobre la vigilancia de la parálisis flácida aguda<sup>78</sup>.

## Erradicación de la polio

En 1988 la OMS aprobó una resolución en la que se decidía poner en marcha las medidas necesarias para que la poliomielitis estuviera erradicada en el año 2000<sup>31</sup>. Tras el éxito de la eliminación de la viruela y dadas las características de la polio y sus agentes causales era una tarea que podía llevarse a cabo. Aunque las previsiones iniciales no se han cumplido, lo logrado ha sido ingente, inimaginable y el horizonte de erradicación se mantiene aunque se ha retrasado a 2018<sup>79</sup>. Con la estrategia diseñada desde 1988 los casos de polio han disminuido en más del 99%, de los más de 350.000 casos distribuidos en más de 125 países endémicos se ha pasado a 416 casos en 2013 con solo 160 en las 3 zonas endémicas, Afganistán, Pakistán y Nigeria, siendo el resto debidos a la propagación a zonas ya libres de los virus, a Camerún, Siria, Etiopía, Somalia y Kenia<sup>7,8,80</sup>. En 1999 se logró erradicar el PV2<sup>32</sup> y desde el 10 de noviembre de 2012 no se ha detectado el PV3<sup>33</sup> (fig. 6).

En la Iniciativa Global de Erradicación de la Polio están participando los gobiernos de los distintos países, los Centers for Disease Control and Prevention, la fundación Rotary Internacional, la OMS, la UNICEF y la Fundación Bill y Melinda Gates<sup>79</sup>.

La estrategia se ha basado en la vacunación y en la vigilancia.

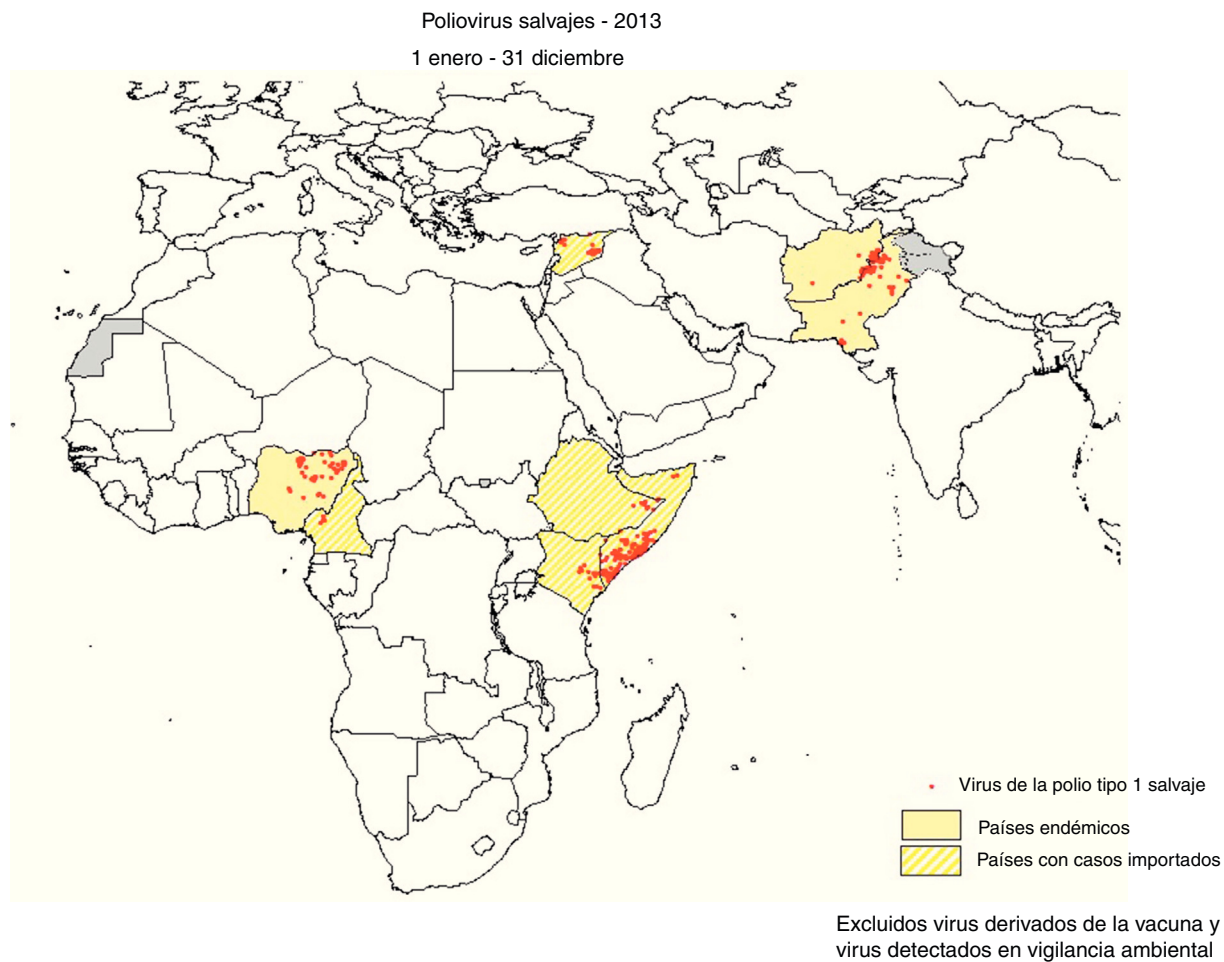
Con las campañas de vacunación con los tres tipos dirigidas a niños de menos de 5 años se pretendía, y se ha conseguido, proteger a los individuos y generar una inmunidad de grupo que dificultara la transmisión de los virus. Por sus características se eligió la vacuna oral trivalente. El PV2 se eliminó de ella cuando se consiguió erradicar y por la aparición de brotes producidos por cVDPV2. En este momento la OMS ha recomendado añadir una dosis de vacuna inactivada de PV2<sup>33</sup>. Los conflictos bélicos y la falta de formación han dificultado las campañas de vacunación y ha disminuido la cobertura vacunal, por eso se ha ralentizado el proceso y aún sigue habiendo tres países endémicos desde los que los virus salvajes, por los movimientos migratorios, han vuelto a aparecer en países donde se habían erradicado, ocasionando casos de polio paralítica si la cobertura vacunal era insuficiente, como fue, por ejemplo, el caso de Siria en 2013<sup>81</sup> o simplemente circulando, como ha ocurrido en Israel, Gaza y Cisjordania<sup>8</sup>. En Israel el virus estaba presente en aguas residuales y hubo transmisión entre portadores sanos, básicamente niños vacunados con vacuna parenteral<sup>82</sup>. Las dificultades geográficas de acceso a la vacuna y los conflictos bélicos han demostrado ser un aliado de la polio pero también la falta de formación. En Nigeria, país endémico donde la cobertura vacunar es insuficiente, en 2003, en la zona norte, se extendió un rumor que decía que la vacuna contenía fármacos que producían esterilidad, causaba casos de polio y extendía el sida, como consecuencia muchos padres se han negado a vacunar a sus hijos<sup>83</sup>. Es fundamental vacunar, hacerlo adecuadamente y mantener la inmunización.

En lo que va de 2014 la situación ha empeorado y lo ha hecho en una época climatológica de baja transmisibilidad de la polio. Si se comparan los datos de enero al 20 de mayo de 2013 con los del mismo periodo de 2014 se ha pasado de 34 casos a 82<sup>84</sup>. Ante estos datos el 5 de mayo de 2014 la OMS consideró la situación como una urgencia de salud pública de importancia internacional. El riesgo está en la propagación internacional y por eso recomienda, entre otras medidas, tanto en países exportadores de virus salvajes (Pakistán, Camerún y Siria) como en los que circulan (Afganistán, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Iraq, Israel, Somalia y Nigeria) que los ciudadanos y residentes de largo plazo (de más de 4 semanas) que vayan a realizar un viaje internacional reciban una dosis de vacuna oral o inactivada de 4 semanas a 12 meses antes de realizarlo. En caso de desplazamientos de urgencia y si no han recibido vacunas entre este tiempo una dosis en el momento de salida. En el primer grupo de países los gobiernos deben asegurarse de que así ocurra y en segundo fomentarlo<sup>85</sup>.

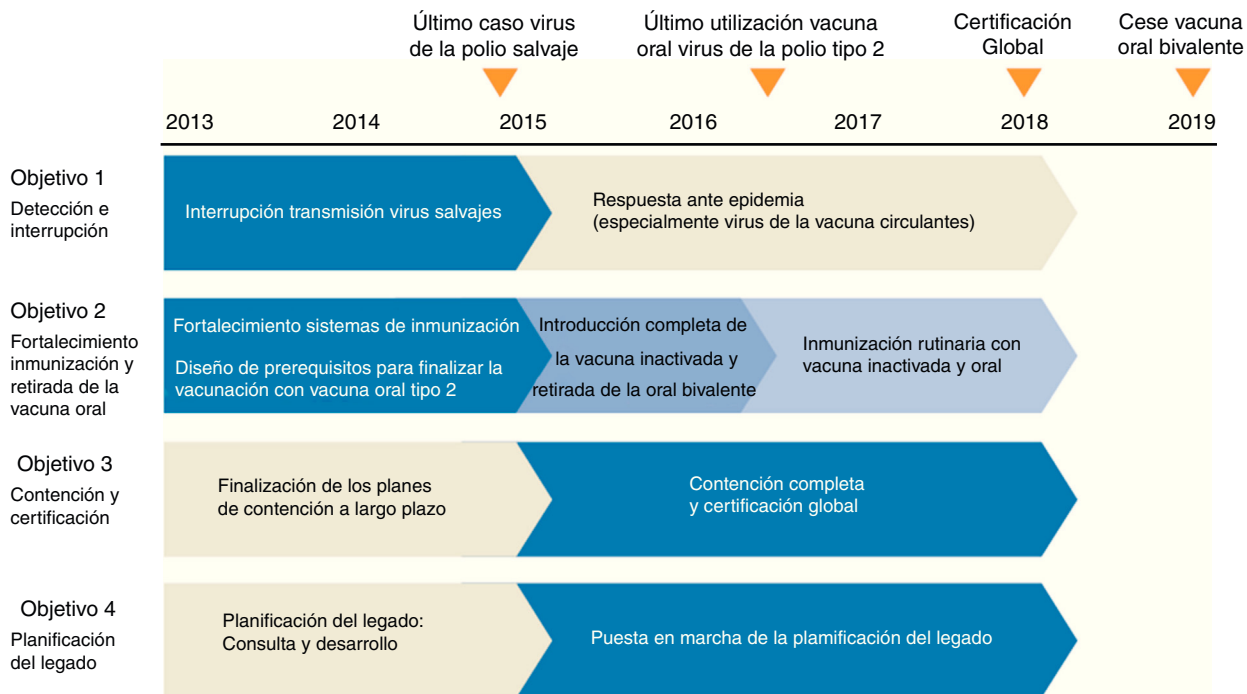
La vigilancia es el otro pilar de la erradicación. Es necesario conocer todos los casos de polio para saber cómo progresa el proceso y tomar las medidas oportunas si son necesarias, además es preciso saber si hay virus circulantes. Para ello la OMS dispone de una red de laboratorios que son capaces de identificar los virus de la polio salvajes y derivados de la vacuna oral muchos de ellos a nivel genético<sup>48,86</sup>. La vigilancia de la etiología de las parálisis flácidas es esencial en este empeño, hay que separar las infecciosas de las producidas por otras causas y de las primeras saber su agente y si es un poliovirus llegar a caracterizarlo genéticamente. España como beneficiaria del Certificado de Erradicación de la Poliomielitis en la Región de Europa de la OMS participa en esta labor<sup>77,78</sup>.

Los brotes de Siria y el Cuerno de África y la circulación de poliovirus salvajes en Israel han levantado la voz de alarma en Europa ante la posible introducción y difusión de virus salvaje y se han generado unas normas que, como en el caso de la erradicación, se basan en la vacunación y en la vigilancia<sup>87</sup>.





**Figura 6.** Mapa de distribución de los poliovirus en 2013 (World Health Organization).



**Figura 7.** Plan estratégico de erradicación (World Health Organization).



Esperemos que 2018 sea el último juego de la partida y no una página más de una historia interminable (fig. 7).

## Bibliografía

- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. [consultado 19 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.rae.es/recursos/diccionarios/drae>
- Mandell G, Dolin R, Bennett J. Principles and practice of infectious diseases. 7.<sup>th</sup> ed. Cambridge: Churchill Livingstone; 2010.
- Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010;172:1213–29.
- Barr M. The iron lung - a polio patient's story. *J R Soc Med*. 2010;103:256–9.
- Roth P. Némesis. Barcelona: Mondadori; 2011.
- Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: The epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010;172:1213–29.
- Infected countries [Internet]. [consultado 19 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx>
- Polio this week. The data table below is as of 12 February 2014 [Internet]. [consultado 19 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>
- Offit PA. The Cutter incident: how America's first polio vaccine led to the growing vaccine crisis. New Haven, Conn: Yale University Press; 2005.
- Oshinsky FM. Polio: An American Story. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
- Hecht A. Deadly diseases and epidemics: Polio. 2.<sup>a</sup> ed Nueva York: Chelsea House; 2009.
- Rogers N. Polio wars: Sister Elizabeth Kenny and the golden age of American medicine. New York: Oxford University Press; 2014.
- Esteban J. Poliomieltitis paralítica. Nuevos problemas: el síndrome postpolio. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87(5):517–22 [consultado 15 Feb 2014]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v87n5/10\\_colaboracion\\_especial9.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v87n5/10_colaboracion_especial9.pdf)
- Fernández-Cruz Pérez E, Rodríguez-Sainz C. Inmunología de la poliomieltitis: vacunas, problemas para la prevención/erradicación e intervenciones de futuro. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:443–54. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S1135-57272013000500003&lng=en&nrn=iso&tlng=en>
- Tello Anchuela O. Fase actual de control de la vigilancia epidemiológica de la poliomieltitis en España. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87(5):481–96 [consultado 3 Mar 2014]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272013000500007&script=sci.arttext>
- Toledo Marhuenda JV. La poliomieltitis en España. Elche: Editorial Digital Universidad Miguel Hernández; 2013.
- Porras Gallo MI, Ayarzagüena Sanz M, de las Heras Salord J, Báguena Cervellera MJ, coordinadores. El drama de la polio. Un problema social y familiar en la España Franquista. Madrid: Los Libros de la Catarata; 2013.
- Horstmann DM. The poliomyelitis story: a scientific hegira. *Yale J Biol Med*. 1985;58:79–90.
- Underwood M. A treatise on the diseases of children, with general directions for the management of infants from birth. Londres: J Mathews; 1789.
- Heine J. Beobachtungen über lahmungustände der untern extremitäten und deren behandlung. Stuttgart: FH Kohler; 1840.
- Landsteiner K, Popper E. Mikroskopische präparate von einem menschlichen und zwei Affenrückemarken. *Wien klin Wschr*. 1908;21:1830.
- Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol*. 1999;73:4533–5.
- Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff AD. The spatial structure of epidemic emergence: geographical aspects of poliomyelitis in north-eastern USA, July–October 1916. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2005;168:701–22.
- Burnet FM, Macnamara J. Immunological differences between strains of poliomyelitic virus. *Br J Exp Pathol*. 1931;12:57–61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048137>
- Sabin AB, Ward R. The natural history of human poliomyelitis: i. Distribution of virus in nervous and non-nervous tissues. *J Exp Med*. 1941;73:771–93. Disponible en: <http://jem.rupress.org/content/73/6/771.long>
- Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science*. 1949;109:85–7.
- Bodian D, Morgan IM, Howard HA. Differentiation of types of poliomyelitis viruses; the grouping of 14 strains into three basic immunological types. *Am J Hyg*. 1949;49:234–45.
- Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *J Amer Med Assoc*. 1953;151:1081–98.
- 1955 Polio Vaccine Trial Announcement. School of Public Health University of Michigan [Internet]. [consultado 5 Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.sph.umich.edu/about/polioannouncement.html>
- Raccaniello VR, Baltimore D. Molecular cloning of poliovirus DNA and determination of the complete sequence of the viral genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:4487–91 [consultado 5 Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC320284/pdf/pnas00659-0262.pdf>
- World Health Organization. 1988 Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Forty-first World Health Assembly resolution WHA41.28. Ginebra: WHO. Disponible en: <http://www.who.int/ihp/polioresolution4128en.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward the global interruption of wild poliovirus type 2 transmission, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(33):736–8, 747 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4833a3.htm>
- World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(9):73–92 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8909.pdf>
- Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science*. 1985;229:1358–65. Disponible en: <http://nfs.unipr.it/nfs/minf/dispense/immunology/lectures/files/references/hogle.1985.pdf>
- King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editores. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Londres: Elsevier; 2012.
- Lee YF, Nomoto A, Detjen BM, Wimmer E. A protein covalently linked to poliovirus genome RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74:59–63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC393196/pdf/pnas00023-0066.pdf>
- Liu HM, Zheng DP, Zhang LB, Oberste MS, Pallansch MA, Kew OM. Molecular evolution of a type 1 wild-vaccine poliovirus recombinant during widespread circulation in China. *J Virol*. 2000;74:1153–61. Disponible en: <http://jvi.asm.org/content/74/23/11153.full.pdf+html>
- Savolainen-Kopra C, Blomqvist S. Mechanisms of genetic variation in polioviruses. *Rev Med Virol*. 2010;20:358–71.
- Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol*. 2005;59:587–635. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.micro.58.030603.123625>
- Raccaniello VR. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology*. 2006;344:9–16. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682205005830>
- Larsen GR, Anderson CW, Dorner AJ, Semler BL, Wimmer E. Cleavage sites within the poliovirus capsid protein precursors. *J Virol*. 1982;41:340–4.
- Rossmann MG. Picornavirus structure overview. En: Semler BL, Wimmer E, editores. Molecular biology of picornaviruses. Washington: ASM, DC; 2002.
- Mendelsohn CL, Wimmer E, Raccaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell*. 1989;56:855–65.
- Paul AV, Schultz A, Pincus SE, Oroszlan S, Wimmer E. Capsid protein VP4 of poliovirus is N-myristoylated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:7827–31.
- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action. *Resistance Clin Microbiol Rev*. 1999;12:147–79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88911>
- Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev*. 1971;35:235–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC378387/pdf/bactrev00075-0012.pdf>
- Bodian D. Histopathological basis of the clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med*. 1949;6:563–78.
- Diop OM, Burns CC, Wassilak SG, Kew OM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on vaccine-derived polioviruses - worldwide, July 2012–December 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 Mar 21;63(11):242–8 [consultado 13 May 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6311a5.htm>
- Lipskaya GY, Muzychenko AR, Kuitova OK, Maslova SV, Equestre M, Drozdov SG, et al. Frequent isolation of intertypic poliovirus recombinants with serotype 2 specificity from vaccine-associated polio cases. *J Med Virol*. 1991;35:290–6.
- Jegouic S, Joffret ML, Blanchard C, Riquet FB, Perret C, Pelletier I, et al. Recombination between polioviruses and co-circulating Coxsackie A viruses: role in the emergence of pathogenic vaccine-derived polioviruses. *PLoS Pathog* 2009 May;5(5):e1000412 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1000412>
- Iwasaki A, Welker R, Mueller S, Linehan M, Nomoto A, Wimmer E. Immunofluorescence analysis of poliovirus receptor expression in Peyer's patches of humans, primates, and CD155 transgenic mice: implications for poliovirus infection. *J Infect Dis*. 2002;186:585–92. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/186/5/585.long>
- Alexander JP Jr, Gary HE Jr, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. *J Infect Dis*. 1997;175 Suppl 1:S176–82.
- Hammon WM, Coriell LL, Wehrle PF, Stokes J Jr. Evaluation of red cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. IV. Final report of results based on clinical diagnoses. *J Am Med Assoc*. 1953;151:1272–85.
- Strauss JH, Strauss EG. Viruses and human disease. San Diego: Academic Press; 2002. p. 63.
- Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science*. 2002;296:356–9.
- De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Viol J*. 2007;4:70. doi: 10.1186/1743-422X-4-70. Disponible en: <http://www.virologyj.com/content/pdf/1743-422X-4-70.pdf>.
- Melnick JL. Current status of poliovirus infections. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:293–300. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/9/3/293.full.pdf+html>
- DeVries AS, Harper J, Murray A, Lexau C, Bahta L, Christensen J, et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011;364:2316–23.

59. World Health Organization. IVB, Polio Laboratory Manual. Ginebra: World Health Organization; 2004 [consultado 21 May 2014]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO.IVB.04.10.pdf>
60. Kew OM, Mulders MN, Lipskaya GY, da Silva EE, Pallansch MA. Molecular epidemiology of polioviruses. *Semin Virol.* 1995;6:401–14.
61. Troy SB, Ferreyra-Reyes L, Huang C, Mahmud N, Lee YJ, Canizales-Quintero S, et al. Use of a novel real-time PCR assay to detect oral polio vaccine shedding and reversion in stool and sewage samples after a Mexican national immunization day. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1777–83. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/49/5/1777.full.pdf+html>
62. Krol J. Rehabilitation surgery for deformities due to poliomyelitis. Ginebra: World Health Organization; 1993. [consultado 1 May 2014]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/1993/9241544570.pdf>
63. Olsen K. Clear waters and a green gas: A history of chlorine as a swimming pool sanitizer in the United States. *Bull Hist Chem.* 2007;32:129–40. Disponible en: [http://www.scs.illinois.edu/~mainzv/HIST/bulletin\\_open\\_access/v32-2/v32-2%20p129-140.pdf](http://www.scs.illinois.edu/~mainzv/HIST/bulletin_open_access/v32-2/v32-2%20p129-140.pdf)
64. Salk JE, Krech U, Youngner JS, Bennett BL, Lewis LJ, Bazeley PL. Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. *Am J Public Health.* 1954;44:563–70. Disponible en: <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.44.5.563>
65. Sabin AB. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis.* 1985;151:420–36.
66. Nkowane BM, Wassilak SG, Orenstein WA, Bart KJ, Schonberger LB, Hinman AR, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. United States: 1973 through 1984. *JAMA.* 1987;257:1335–40.
67. Garcea RL, Imperiale MJ. Simian Virus 40 Infection of Humans. *J Virol.* 2003;77:5039–45.
68. Pascal L. What happens when science goes bad. The corruption of science and the origin of AIDS: a study in spontaneous generation. Wollongong: University of Wollongong Science and Technology Analysis Research Programme. Working Paper no 9, Dec 1991 [Internet]. [consultado 15 May 2014]. Disponible en: <http://www.uow.edu.au/~bmartin/dissent/documents/AIDS/Pascal91.html#fn6>
69. Worobey M, Santiago ML, Keele BF, Ndjanga JB, Joy JB, Labama BL, et al. Origin of AIDS: Contaminated polio vaccine theory refuted. *Nature.* 2004;428:820.
70. Singh SK. Oral polio vaccines: a matter for debate. *Future Microbiol.* 2008;3:383–5. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/pdfplus/10.2217/17460913.3.4.383>
71. Alexander JP, Ehresmann K, Seward J, Wax G, Harriman K, Fuller S, et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community: Minnesota, USA. *J Infect Dis.* 2009;391–7. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/199/3/391.full.pdf+html>
72. Chumakov K, Ehrenfeld E. New generation of inactivated poliovirus vaccines for universal immunization after eradication of poliomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1587–92. <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/12/1587.full.pdf+html>
73. Ehrenfeld E, Modlin J, Chumakov K. Future of polio vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:899–905. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786268/>
74. Rodríguez Sánchez JA, Seco Calvo J. Las campañas de vacunación contra la poliomiéltis en España en 1963. *Asclepio.* 2009;61:81–116. Disponible en: <http://asclepio.revistas.csic.es/index.php/asclepio/article/view/273/269>
75. Concesión del Certificado de Erradicación de la Poliomiéltis en la Región de Europa de la OMS. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. [consultado 8 May 2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/fd-plan-erradicacion-poliomiéltis/concesion-certificado-erradicacion-poliomiéltis-region-europa-oms.shtml>
76. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunación recomendado para el año 2014. [consultado 24 Ago 2014]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2014.pdf>
77. Centro Nacional de Epidemiología. Plan de acción para mantener un estado libre de polio en España tras obtener el certificado de la interrupción de la transmisión de poliovirus salvaje en la Región Europea de la OMS. Actualización año 2011. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2012. [consultado 8 May 2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/PLAN-DE-ACCION-PARA-MANTENER-UN-ESTADO-LIBRE-DE-POLIO-EN-ESPANA-Actualizacion-2011.pdf>
78. Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Erradicación de la Poliomiéltis. Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda, año 2012. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2013. [consultado 8 mayo 2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe-de-la-Vigilancia-de-la-Paralisis-Flacida-Aguda-2012.pdf>
79. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018. Ginebra: World Health Organization 2013. [consultado 5 May 2014]. Disponible en: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP.EN\\_US.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP.EN_US.pdf)
80. World Health Organization. Media centre. Poliomyelitis. Fact sheet N°114. [Internet]. [Actualización de marzo de 2014; consultado el 9 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en>
81. Aylward RB, Alwan A. Polio in syria. *Lancet.* 2014;383:489–91.
82. European Centre for Disease Prevention and Control. Media center. Epidemiological update: Polio virus in sewage and human fecal samples In Israel. August 2013. [Internet]. [consultado 9 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
83. Baba MM, Ayivor M. Polio Vaccination in Nigeria: The 'Good', the 'Bad' and the 'Ugly'. *J Antivir Antiretrovir* 2012; S15. doi:10.4172/jaa.S15-004. Disponible en: <http://omicsonline.org/polio-vaccination-in-nigeria-the-good-the-bad-and-the-ugly-jaa.S15-004.pdf>
84. Wild Poliovirus 2009–2014. Data in WHO HQ as of 20 May 2014. [consultado 26 May 2014]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Data&Monitoring/Wild.poliovirus.list.2009.2014.20May.pdf>
85. Polio Global Eradication Initiative. To Protect Progress, WHO Declares Polio Spread Public Health Emergency of International Concern. Polio News [Internet] May 2014–Special Alert [consultado 26 May 2014]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Media/Newsletter/PN201404.EN.pdf>
86. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tracking progress toward global polio eradication, 2010–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:265–9. [consultado 26 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6115a4.htm>
87. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment. ECDC Technical Report. February 2014. [Internet]. [consultado 30 May 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/polio-detection-control-EU.pdf>