Complicaciones Neurológicas de las Vacunas

Dr. Patricio Jalil Latife¹

Vaccines. Neurological Complications.

Immunization programs have reduced the morbidity and mortality from some infectious diseases. Vaccines prepared from live attenuated or from killed micro-organisms may both cause neurological syndromes (encephalopathy/encephalitis, myelitis, neuritis and cranial neuropathies) by direct infection of the nervous system (Rubella, Measles, Trivalent oral Poliovirus and Mumps) or by means of immuneallergic reactions (Pertussis and Influenza). This review delineates the neurological complications of some vaccines that are used routinely in Chile. (Key words: Vaccines. Neurological Complications).

Los programas de inmunización han reducido en forma importante la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. Si bien se describen complicaciones neurológicas y no neurológicas asociadas a la vacunación, la baja frecuencia de algunas y la escasa relevancia de otras en comparación con las consecuencias de las infecciones naturales, apoyan la necesidad de mantener e incrementar los programas de vacunación. En la Tabla 1 se expone el calendario de vacunaciones vigentes en Chile desde mayo de 1983¹.

Los mecanismos a través de los cuales las vacunas pueden producir complicaciones no son claros. Se postula que pueden resultar de una respuesta autoinmune frente al preparado administrado, al organismo inactivado o a ambos, o, por otro lado, ser el resultado de una infección directa del sistema nervioso en el caso de las vacunas preparadas con organismos vivos atenuados^{2, 3}, especialmente en receptores inmunodeprimidos⁴.

Se han descrito varios síndromes neurológicos asociados con las inmunizaciones, pudiendo ser, algunos, comunes a distintas vacunas². La información disponible proviene fundamentalmente de informes de casos clínicos, donde la relación de causalidad sólo se sustenta en asociaciones temporales entre el momento de la inmunización y el inicio de los síntomas, sin que pueda establecerse, en la mayoría de los casos, una clara relación de causa y efecto. Son pocos los estudios

Tabla 1
Calendario de Vacunaciones
Ministerio de Salud, República de Chile

Edad	Vacuna	
Recién Nacido	BCG Liofilizado	1ra
2 Meses	Triple (DPT) ¹	1ra
2 Meses	Antipolio Trivalente	1ra
4 Meses	Triple (DPT)	2da
4 Meses	Antipolio Trivalente	2da
6 Meses	Triple (DPT)	3ra
6 Meses	Antipolio Trivalente	3ra
12 Meses	Antisarampión	
18 Meses	Triple (DPT)	4a
18 Meses	Antipolio Trivalente	4a
18 Meses	Antisarampión	(Revacunación de vacunados antes de 12 meses)
4 Años	Triple (DPT)	5a
4 Años	Antipolio Trivalente	5a
1er ABE ²	BCG Liofilizado	Revacunación
1er ABE	Mixta (DT) ³	
1 Difteria-Pertussis-Tétanos		
2 Año Básico Escolar		
3 Difteria-Tétanos		

que comparan la incidencia de los trastornos descritos como posibles complicaciones de vacunas, entre poblaciones inmunizadas y no inmunizadas.

Vacuna de virus sarampión vivo atenuado

La forma actualmente en uso en Chile, corresponde a un preparado de virus vivos atenuados obtenidos de cultivos en embrión de pollo. El

1. Depto. de Neurología y Neurocirugía Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile.

producto se distribuye liofilizado y debe mantenerse refrigerado hasta el momento de su reconstitución. Cada dosis reconstituida contiene, además de las partículas virales, sulfato de neomicina y kanamicina⁵.

La eficacia de la vacunación queda claramente establecida al analizar la importancia relativa del sarampión como causa de muerte en Chile. Antes de la introducción de la vacuna, el sarampión era responsable de hasta 3,5% del total de muertes, cifra que disminuye al 0,4% cuatro años después de iniciada la vacunación⁶.

La complicación neurológica de mayor relevancia en la infección natural y en la inmunización es la Panencefalitis Esclerosante Subaguda, que corresponde a una forma crónica de encefalitis, de curso progresivo y fatal, que se presenta habitualmente entre los 4 y 20 años de edad. Su relación con el sarampión se ha establecido al encontrar, en estudios con microscopía electrónica, cuerpos de inclusión intracelulares en los que se demuestran antígenos de sarampión. La incidencia estimada en la infección natural es de 5 a 10 casos por un millón de pacientes². Se ha descrito la misma afección en relación con la inmunización contra sarampión^{2, 7, 8}. Se ha informado que la incidencia es menor en vacunados⁹. Entre 1964 y 1970 la incidencia en personas vacunadas sin antecedentes de sarampión fue de 0,48 a 1,13 casos por un millón de dosis, lo que es 5 a 50 veces menor que la incidencia descrita en relación con la infección natural¹⁰.

Además se ha descrito, como complicación de esta vacuna, encefalopatía sintomática en 1 caso por millón de dosis administradas^{3, 11}. En el estudio de Landrigan y cols.⁸ que cubre el período entre 1963 y 1971 en EE.UU. (51 millones de dosis), se describen 84 casos de complicaciones neurológicas, con una latencia aproximada de 30 días. De éstos, 13 podían ser explicados sin relacionarlos con la vacuna, en 11 se trataba de convulsiones febriles no complicadas y en sólo uno ocurrió una Panencefalitis Esclerosante Subaguda. El único apoyo que sustenta una posible relación causal entre la encefalopatía y la inmunización es el corto período de latencia.

Otra complicación neurológica asociada con la vacuna antisarampión es la parálisis aislada de un nervio oculomotor, cuya evolución es al parecer, favorable, con recuperación completa en semanas².

Vacuna trivalente oral de virus poliomeilitis vivos atenuados

El preparado que se administra en Chile, corresponde a una suspensión acuosa de virus poliomeilitis tipos^{1, 2, 3}, cultivados en tejido de

riñón de mono. La solución contiene también, cloruro de magnesio⁵.

La vacunación oral fue introducida en Chile en 1961, con lo que se observó una disminución progresiva del número de casos de poliomeilitis reportados, hasta llegar a cero en 1986, cifra que se mantiene¹².

Se ha descrito poliomeilitis asociada a la vacunación. Esta complicación puede ocurrir, teóricamente, en los pacientes receptores de la vacuna o en contactos no inmunizados. Actualmente se considera que el segundo grupo es el de mayor riesgo¹³, con una incidencia probable de la complicación de un caso por cada 3 millones de dosis^{3, 11}. La latencia hasta la aparición de los síntomas es de aproximadamente 1 mes, aunque se han descrito casos en que esta ha sido menor, como el de Wittle y Robertson¹⁵ en que fue de 7 días.

En los pacientes con déficit inmunitario, en especial en aquellos que presentan alteración de la inmunidad celular y humoral, la incidencia de esta complicación sería mayor, presentándose con una latencia más corta y evolución más arrastrada^{2, 11, 14}. Entre los 78 casos reportados por Davis y cols.^{4, 18} eran receptores previamente sanos, 47 contactos previamente sanos, y 11 receptores o contactos con algún déficit inmunitario.

Vacuna triple (difteria-tétanos-Pertussis)

Las vacunas antidifteria y tétanos se preparan con las respectivas toxinas inactivadas en formol. La vacuna antipertussis es preparada de cultivos de cepas inactivadas. Cada dosis contiene además, hidróxido de aluminio, thimerosal y cloruro de sodio⁵.

La vacunación masiva contra difteria se inició en Chile en 1960 lográndose una disminución de los niveles de morbilidad de 40 por 100.000 en 1960 a 1,8 por 100.000 en 1981¹⁶. Por otro lado, ya que la letalidad del tétanos alcanza al 75% de los pacientes infectados, la prevención reviste gran importancia¹⁷.

Se describen distintos trastornos neurológicos asociados con la vacunación triple o con sus componentes aislados.

La incidencia de encefalopatía varía de 1 caso por cada 30.000 a 750.000 dosis de vacuna¹⁴. El riesgo de presentar encefalitis con secuelas en los sujetos no inmunizados que adquieren estas infecciones en forma natural, es de 1:20.000 con una muerte por cada 2.000 pacientes¹⁸. La encefalopatía se atribuye generalmente al componente pertussis^{18, 19}. El estudio de mayor interés en relación con las complicaciones neurológicas de esta

vacuna es el de Miller y cols.¹⁹ que analizaron 1.000 casos que debieron ser hospitalizados por la gravedad de sus síntomas. Los diagnósticos de ingreso al hospital fueron encefalitis, encefalopatía, coma de causa no precisada, convulsiones de más de 30 minutos de duración, espasmos masivos y síndrome de Reye. Se seleccionó un grupo control de 2 niños de igual sexo, edad y área de residencia por cada niño con encefalopatía. Treinta y cinco pacientes del grupo estudiado (3,5%) tenían antecedentes de inmunización previa con vacuna triple en los 7 días precedentes al inicio de las molestias. De éstos, 32 eran previamente sanos. El riesgo de presentar encefalopatía asociada a la inmunización, comparado con el riesgo del grupo control fue de 1:110.000. El riesgo estimado de secuelas neurológicas fue de 1 caso por cada 310.000 dosis de vacuna. No se encontraron elementos para plantear una relación causal entre la vacuna y el síndrome de Reye o los espasmos masivos. Se atribuyó la responsabilidad de la encefalopatía al componente pertussis pues no se ha encontrado aumento de la incidencia de encefalopatía en relación con el empleo de vacuna mixta (difteria-tétanos).

Se ha comunicado sobre asociación entre la vacunación con triple y el Síndrome de Guillain-Barré. Pollard y Selby²⁰, describieron un paciente que presentó 3 episodios de neuropatía desmielinizante, cada uno de ellos precedido por inoculación de toxoide tetánico. Las características clínicas y del líquido cefalorraquídeo fueron indistinguibles del síndrome típico. La latencia entre la inoculación y el inicio de los síntomas fue de 3 semanas y 9 días respectivamente, y los intervalos entre los episodios, de 9 y 5 años.

También se ha descrito mielitis aguda transversa y neuropatía del plexo braquial en relación con inmunizaciones antitetánicas, antidiftérica y con vacuna triple, pero la baja incidencia de estas asociaciones no permiten sustentar una relación de causa y efecto^{2, 21}.

Basándose en asociaciones temporales, varios estudios relacionan la vacunación antipertussis con el desarrollo de espasmos masivos^{22, 23}. Bellman y cols.²⁴, en 269 casos de espasmos masivos, encontraron que el 34% de los pacientes tenían algún antecedente de importancia patológica (en 38 hipoxia perinatal y en 16 esclerosis tuberosa). La comparación con un grupo control no mostró diferencias de la incidencia del trastorno entre los pacientes que tenían antecedentes de vacunación antipertussis y los que no lo tenían. Según los autores, la asociación estaría dada por la similitud que existe entre la edad de aparición

de los espasmos masivos y la edad en que se efectúa la inmunización. Analizando lo ocurrido en los países en que se modificó la edad de vacunación (Japón y Dinamarca) no se encontró variación en la incidencia de espasmos masivos para los distintos grupos etáreos, como habría sido de esperar si existiera una relación causal.

Vacuna polivalente con antígenos inactivos de virus influenza

Los preparados que se utilizan se obtienen de los virus causales cultivados en la cavidad alantoidea de huevos de ave que luego son inactivados por formalina. Se han utilizado vacunas que contienen partículas virales completas y otras con partículas virales fraccionadas con el objeto de aumentar su antigenicidad y disminuir la incidencia de reacciones adversas⁵.

Se estima que la incidencia de complicaciones neurológicas asociadas a esta inmunización es de 1 caso por cada 700.000 a 1,3 millones de dosis²⁵.

Durante 1976 se observó un aumento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré en EE.UU. que se asoció a vacunación masiva anti-influenza (A/New Jersey). La incidencia alcanzó niveles de 1 caso por cada 100.000 dosis². Seyal y cols.²⁶ describieron 2 pacientes que desarrollaron luego de la recuperación de un episodio de la enfermedad, un segundo episodio precedido por vacunación monovalente contra influenza, (con latencias de 1 semana y 4 días). Por otra parte, no se ha encontrado un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad en inmunizaciones con los virus A/USSR, A/Texas y B/Hong Kong², así como entre la inmunización y recaídas de pacientes con esclerosis múltiple²⁷.

Se han descrito síntomas compatibles con encefalopatía/encefalitis asociados a vacunación con virus A/New Jersey, con una latencia de 4 días², algunos de los cuales presentan evidencias de compromiso medular²⁵.

También existen trabajos que asocian la vacunación con virus B/Hong Kong/72 con el desarrollo de neuropatía del plexo braquial cuyo correlato anatomopatológico sería el de una neuropatía desmielinizante^{2, 28}.

Algunos autores han observado neuritis óptica mono o binocular alrededor de 2 semanas después de la inoculación de virus A/New Jersey^{2, 29}. En estos casos se ha postulado como mecanismo patogénico, el desarrollo de una vasculitis, pues en estos pacientes se encuentra una disminución de C₃.

Vacuna de virus de la rabia muertos

Desde 1960 se emplea en Chile la vacuna Fuenzalida-Palacios, desarrollada en el país, que

se obtiene de cultivos en cerebro de ratón lactante y se inactiva con luz ultravioleta. Aparentemente no existen complicaciones neurológicas descritas con este tipo de vacuna⁵.

Antes de 1960, la inmunización se realizaba con un preparado de virus muertos obtenidos de cultivos en encéfalo de conejo (suspensión fenolizada). En relación a esta forma de vacuna Appelbaum y cols.³⁰ analizaron 46 casos de encefalomiелitis y neuritis recopilados entre 1928 y 1951. La incidencia de complicaciones neurológicas sería mayor en hombres y varía de 1:600 a 1:9073 inmunizaciones; ellas serían más frecuentes en pacientes que han recibido el tratamiento completo (14 dosis) que en los que reciben una inmunización parcial. Los autores describieron tres tipos de trastornos clínicos en relación a esta vacuna:

La encefalitis, que se caracteriza por fiebre, cefalea, dolores musculares de tronco y extremidades, alteración de conciencia y de los reflejos osteotendíneos. Ocurrió en 37 pacientes del estudio.

La mielitis dorso lumbar, que se presentó como una mielitis aguda transversa en 5 pacientes del estudio.

La neuritis periférica, que ocurrió en 4 pacientes.

La latencia entre la primera dosis y el comienzo de los síntomas fue de 8 a 21 días. Britton y cols.³¹ hicieron énfasis en la dificultad que se produce, en los casos de latencia más prolongada, para diferenciar la encefalomiелitis postvacinal de la forma progresiva de la esclerosis múltiple.

Vacuna de virus de la rubéola vivo atenuado

La inmunización actualmente en uso en Chile no es de empleo oficial y se realiza mediante preparados de virus vivos atenuados cultivados en células diploides humanas o células embrionarias de pato o riñón de perro. Se administra en dosis única en la forma monovalente o, más comúnmente, en la triple combinación antisarampión, antiparotídea y antirubeólica⁵.

Las complicaciones neurológicas asociadas con la vacunación antirubeólica son extremadamente infrecuentes. Se han descrito parestesias, poli-neuritis³², neuritis óptica y mielitis^{33, 34}.

Speier³⁵ estudió 3.500 inmunizaciones, encontrando que a las cuatro semanas siguientes a la vacunación, 7 pacientes presentaron parestesias, paresia y disestesias en antebrazo y manos, en episodios nocturnos. Todos los pacientes quedaron asintomáticos entre 2 y 5 días después del comienzo de las molestias. Se han descrito

síntomas similares pero distribuidos en las extremidades inferiores, con una evolución semejante².

Blinke y cols.³⁶ comunicaron el caso de una paciente que sufrió neuritis óptica bilateral y mielitis después de recibir la vacuna por no habersele encontrado anticuerpos contra la rubéola en el suero. En ella la latencia de la neuritis óptica fue de 11 días y de 18 días para la mielitis. En esta paciente se encontraron complejos inmunes y proteína básica de mielina en el líquido cefalorraquídeo lo que sugirió un proceso desmielinizante inmunológicamente mediado. A pesar que el episodio descrito pudo corresponder a esclerosis múltiple, la relación temporal con la vacuna y la marcada mejoría de la latencia de los potenciales visuales evocados durante la evolución, sugerirían una relación con la inmunización.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud: "Actualización de los programas y calendario de vacunaciones". Rev. Chil. Pediatr. 54: 219, 1983.
2. Fenichel G.: Neurological Complications of immunization. Ann. Neurol. 12: 119, 1982.
3. Srian S. and Steinman L.: Postinfectious and Postvaccinial Encephalomyelitis. Neurologic Clinics 2 (2): 341, 1984.
4. Davis L., Bodian D., Price D., Buttler I. and Vickers J.: Chronic Progressive Poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. N. Engl. J. Med. 297: 241, 1977.
5. Repetto G.: Vacunaciones Depto. Pediatría, Universidad Católica de Chile, 1984.
6. Borgoño J.M. y Greiber H.: Sarampión. Cinco años de experiencia con el programa de vacunación en Chile. Rev. Méd. Chile. 99: 500, 1971.
7. Cho Ch., Lansky and D'Souza J.: Panencephalitis following Measles vaccination. J.A.M.A. 224 (9): 1.299, 1973.
8. Landrigan P. and Witte J.: Neurologic disorders following live Measles virus vaccination. J.A.M.A. 223: 1.459, 1973.
9. Modlin J., Jabbour J., Witte J. and Halsey N.: Epidemiologic studies of Measles, Measles vaccine, and Subacute Sclerosing Panencephalitis. Pediatrics. 59: 505, 1977.
10. Graves M.: Subacute Sclerosing Panencephalitis. Neurologic Clinics. 2 (2): 267, 1984.
11. P.A.I.: Boletín Informativo V (6), Diciembre 1983.
12. Ministerio de Salud: "Anuario de enfermedades de denuncia obligatoria". 1960-1982.
13. Basilico F. and Bernat J.: Vaccine-associated Poliomyelitis in a contact. J.A.M.A. 239: 2275, 1978.
14. Halsey A. y Stetler H.C.: Reacciones adversas a las vacunas incluidas en los proyectos del Programa Ampliado de Inmunización. En Avances Recientes de Inmunización. O.P.S./O.M.S. Publicación científica 451, México, 1984.
15. Wittle E. and Robertson N.: Transverse Myelitis after Diphtheria, Tetanus, and Polio Immunization. Br. Med. J. 1: 1450, 1977.

16. *Fernández E.R., Tapia R. Ch. y González F.L.*: Hacia la erradicación de la difteria en Chile. *Rev. Chil. Pediatr.* 55: 345, 1984.
17. *Ledermann G.W., Pinto D. y Greiber R.*: Experiencia piloto con toxoide tetánico elaborado por el instituto Bacteriológico de Chile. *Rev. Chil. Pediatr.* 42: 139, 1971.
18. *Cody C., Baraff L., Cherry J., Mercy S. and Manclark Ch.*: Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children. *Pediatrics*. 68: 650, 1981.
19. *Miller D., Ross E., Alderslade R., Bellman M. and Rawson N.*: Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br. Med. J.* 282: 1595, 1981.
20. *Pollard J. and Selby G.*: Relapsing Neuropathy due to Tetanus toxoid. *J. Neurol. Sci.* 37: 113, 1978.
21. *Tsairis P., Dyck P. and Mulder D.*: Natural history of Brachial Plexus Neuropathy: Report on 99 patients. *Arch. Neurol.* 27: 109, 1972.
22. *Bower B. and Jeavons P.*: Complications of Immunizations. *Br. Med. J.* ii: 1453, 1960.
23. *Kulenkampff M., Schwartzman J. and Wilson J.*: Neurological complications of Pertussis inoculation. *Arch. Dis. Child.* 59: 46, 1974.
24. *Bellman M., Ross E. and Miller D.*: Infantile Spasms and Pertussis immunization. *Lancet*. 1: 1031, 1983.
25. *Saito H., Endo M., Takase S. and Itahara K.*: Acute Disseminated Encephalomyelitis after Influenza vaccination. *Arch. Neurol.* 37: 564, 1980.
26. *Seyal M., Ziegler D. and Couch J.*: Recurrent Guillain-Barré Syndrome following Influenza vaccine. *Neurology (NY)*. 28: 725, 1978.
27. *Barnford C., Sibley W. and Laguna J.*: Swine Influenza Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 35: 242, 1978.
28. *Furlow T.*: Neuropathy after Influenza vaccination. *Lancet*. 1: 253, 1977.
29. *Blumberg S., Bienenfang D. and Kantrowitz F.*: A possible association between Influenza vaccination and small-vessel vasculitis. *Arch. Intern. Med.* 140: 847, 1980.
30. *Appelbaum E., Greenberg M. and Nelson J.*: Neurological complications following Antirabies Vaccination. *J.A.M.A.* 151: 188, 1953.
31. *Britton D., Hovff S. and Eibem R.*: Possible Interactions between Rabies vaccination and a Progressive Degenerative CNS disease. *Arch. Neurol.* 35: 693, 1978.
32. *Kitroy A., Shaffner W. and Fleet W.*: Two syndromes following Rubella Immunization. *J.A.M.A.* 214: 2287, 1970.
33. *Holt S., Hudgins D., Krishnan K. and Critchley E.*: Diffuse Myelitis associated with Rubella vaccination. *Br. Med. J.* 2: 1037, 1976.
34. *Waxham M. and Volinsky J.*: Rubella virus and its effects on the Central Nervous System. *Neurologic Clinics*. 2: 367, 1984.
35. *Speier J.*: Complications of Rubella vaccination. *J.A.M.A.* 213: 2272, 1970.
36. *Kline L., Margulies S. and Joong S.*: Optic Neuritis and Myelitis following Rubella vaccination. *Arch. Neurol.* 39: 443, 1982.