

Monografía

Asociación del síndrome de Guillain-Barré y la vacuna de influenza A (H1N1)

Alejandra González-Duarte,¹ Samuel Ponce de León Rosales²¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.² Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.

Introducción

Las inmunizaciones contra los virus influenza son una de las herramientas más efectivas para disminuir la morbilidad y mortalidad durante una epidemia. No obstante su alto beneficio y seguridad, históricamente dichas inmunizaciones han sido asociadas con un riesgo incrementado para desarrollar el síndrome de Guillain-Barré (SGB).¹⁻⁶ Se estima que el riesgo de desarrollar SGB después de recibir la vacuna de la influenza estacional se encuentra incrementado por un factor de 1.7 dentro de las primeras seis semanas posteriores a la vacunación.³ Esto se puede traducir en un caso adicional de SGB por cada millón de vacunas. El riesgo fue mayor cuando se utilizó la vacuna para un virus de origen porcino en el periodo de vacunación norteamericano de 1976-1977, donde el riesgo se incrementó por un factor entre cuatro y ocho,⁵ es decir, alrededor de 8.8 casos de SGB por millón de vacunas,^{6,3} con un riesgo relativo estimado entre 4.9 y 11.7 casos por un millón de adultos vacunados.^{1,2,6}

Ante la emergencia de la pandemia de la influenza humana A (H1N1) se ha desarrollado una vacuna para disminuir las complicaciones. Sin embargo, la utilización de dicha vacuna o de vacunas análogas requiere de una cuidadosa vigilancia epidemiológica para detectar la aparición de potenciales complicaciones neurológicas, específicamente del SGB. En vista del reducido número de casos esperables y ante la situación de emergencia, no es posible realizar un estudio con la muestra suficiente para conocer este riesgo en la actual vacuna. La vigilancia postvacunación nos indicará la magnitud de este riesgo.

Definición del síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB), también conocido como polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, es un trastorno autoinmune que afecta al sistema ner-

vioso periférico. Se caracteriza clínicamente por la aparición espontánea de parálisis muscular ascendente, que se manifiesta como debilidad en los miembros inferiores y va ascendiendo hacia los miembros superiores, músculos respiratorios y pares craneales. Se acompaña de pérdida parcial o completa de los reflejos osteotendinosos (hiporreflexia o arreflexia).⁷⁻⁹ Puede asociarse con parestesias o disestesias, especialmente en los miembros inferiores. El examen paraclínico muestra disociación albúmina-citológica en el líquido cefalorraquídeo (hiperproteíorraquia con conteo celular normal) y el estudio neurofisiológico corrobora la disminución de la velocidad de conducción nerviosa con bloqueos en la conducción. La incidencia aproximada del SGB no asociado a vacunación es de una a dos personas por 100,000.⁷⁻⁹ El tratamiento se lleva a cabo con medidas de soporte y en los casos graves ventilación mecánica, plasmaféresis o inmunoglobulina.⁷

El SGB es consecuencia de una respuesta inmunológica que produce la destrucción de las vainas de mielina que rodean a los nervios periféricos. En algunos casos pueden encontrarse anticuerpos contra glicolípidos que conforman la membrana celular en la vaina de mielina; específicamente, los anticuerpos antigangliósidos GM1, GM2 y GQ1b son característicos de algunas formas de SGB. La mayoría de los casos de SGB son esporádicos y no es posible determinar la causa. Sin embargo, algunos desencadenan después un estímulo infeccioso, especialmente secundario a una infección de vías respiratorias superiores o gastroenteritis con los agentes *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma* spp o *Citomegalovirus*. Estos agentes tienen propiedades inmunológicas que disparan una respuesta autoinmune debido a un mimetismo molecular con las glicoproteínas de la membrana celular.

Relación entre la vacuna influenza A (H1N1) y el SGB

La asociación entre el SGB y la vacuna de la influenza fue reconocida por primera vez durante la temporada de

vacunación extraordinaria contra el virus de influenza de 1976-1977. Es posible que al igual que el SGB esporádico, la fisiopatología del SGB postvacunación se deba al mimetismo molecular que existe contra el gangliósido GM1 (antiGM1), un glicoesfingolípido integrante de la vaina de mielina.^{6,10} Para demostrar esta hipótesis, Nachamkin y colaboradores utilizaron en el 2008 las vacunas restantes de 11 lotes, producidas durante la temporada de vacunación americana de 1976 por tres compañías diferentes, así como otras vacunas producidas en las temporadas de vacunación entre 1991-1992 y entre 2004-2005. Al inocular dichas vacunas en ratones demostraron la inducción de anticuerpos antiGM1 siete días después de la inoculación.¹⁰ Esta es la primera evidencia de que al menos en los ratones inoculados las vacunas contra la influenza inducen el desarrollo de anticuerpos IgM e IgG antiGM1. Así mismo, este estudio descartó la hipótesis de que dichas vacunas estuvieran contaminadas con *C. jejuni*, ya que ningún ratón inoculado que desarrolló anticuerpos antigangliósidos desarrolló paralelamente anticuerpos anti-*Campylobacter jejuni*.

Se cree que la producción de anticuerpos antigangliósidos postvacunación se debe a que los virus de influenza contienen una glicoproteína viral que se une a receptores de ácido siálico y gangliósidos en la membrana celular. Es posible que este complejo origine la producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes de los nervios periféricos.¹⁰ Se sabe que, dependiendo de la variedad, ciertas vacunas son capaces de producir niveles más altos de complejos inmunes y, por ende, una respuesta de anticuerpos mayor.¹⁰ Hoy se conocen bien las diferencias de los receptores de ácido siálico en la mucosa respiratoria y que son diferentes para la influenza A (H1N1) y la A (H5N1).

SGB esporádico vs postvacunación

El tiempo de aparición de los síntomas del SGB posterior a la vacunación es de 13 días (14-21 días),¹ no muy diferente del SGB esporádico que ocurre entre los siete y 14 días.⁷ La distribución de acuerdo al tiempo de inicio sigue un patrón general con un pico de aparición en las primeras dos semanas, que va descendiendo paulatinamente desde la tercera semana hasta llegar a cero en cuatro a seis semanas (figura 1).

Al comparar a los pacientes con SGB postvacunación y esporádico se encontró que el porcentaje de pacientes que requirió ventilación mecánica (21 vs 24%) y las muertes asociadas (6 vs 4%) fueron similares en ambos grupos.³ La experiencia del SGB esporádico en un hospital

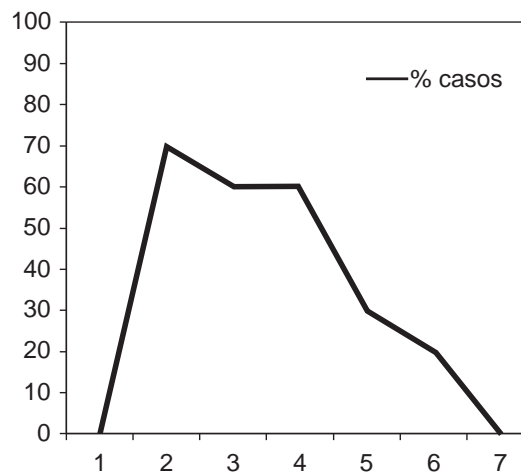


Figura 1. Porcentaje de casos de síndrome de Guillain-Barré con respecto al tiempo de aparición en semanas.

de tercer nivel de la Ciudad de México indica que aproximadamente la mitad de los pacientes con SGB requirieron de ventilación mecánica y plasmaféresis; sin embargo, más del 70% tienen recuperación completa y sólo 20% recuperación parcial.⁷

Queda por determinar si el riesgo es mayor al recibir vacunas polivalentes o trivalentes con respecto a las vacunas monovalentes o si el antecedente de vacunación en temporadas previas aumenta el riesgo de desarrollar SGB.¹¹

Otras manifestaciones neurológicas asociadas

Aunque el SGB es el evento adverso más reportado en asociación a la vacuna de la influenza, también han aparecido otras manifestaciones neurológicas relacionadas. Entre ellas se encuentran la aparición de parestesias, mielitis, neuritis óptica, parálisis facial periférica (parálisis de Bell), neuritis óptica, esclerosis múltiple y síndrome oculorrespiratorio.⁶

Comentario

La posibilidad de una asociación entre el SGB y la vacunación puede influir en la preocupación de la población para aceptar las políticas públicas de vacunación. Se estima que el mayor riesgo relativo de desarrollar un SGB posterior a la vacunación con influenza estacional es de 1.7, lo que corresponde a un riesgo absoluto aproximado poco mayor de un caso adicional de SGB en un millón de personas vacunadas contra influenza.³ Aun asu-

miendo que el riesgo de la vacuna A (H1N1) fuese similar al riesgo relativo que se asoció con la vacuna por virus de 1977, incrementado entre cuatro y ocho veces,⁵ la decisión de recomendar la vacunación se basa en la evidencia de su beneficio con respecto a este riesgo. Considérese que en Estados Unidos han ocurrido aproximadamente entre 20,000 y 40,000 muertes asociadas a influenza durante cada una de las epidemias anuales, y entre 130,000 a 170,000 hospitalizaciones por temporada.^{5,12} Por último, el riesgo de los costos directos en una campaña de vacunación son mínimos cuando se compara al costo potencial de una pandemia.¹³

Anticipándonos a la aparición de SGB como consecuencia de la vacunación contra el virus A (H1N1), se pueden implementar medidas de vigilancia epidemiológica intensa, como la realización de una forma de reporte para ser llenada en todos los casos informados.¹⁴ Dicha forma asegurará que la recolección de la información sea completa y el censo epidemiológico adecuado. Además de los datos demográficos, se deberá recolectar el lote de vacunación, los hallazgos clínicos neurológicos, los hallazgos de laboratorio, especialmente en el líquido cefalorraquídeo, la historia de vacunaciones previas y la evolución. La toma de anticuerpos antigangliósidos no se considera de utilidad clínica. Adicionalmente podría ser recomendable contar con un consentimiento firmado donde se establezca que existe un riesgo de desarrollar SGB al recibir la vacuna.

Es importante recordar que los efectos adversos de cualquier vacunación son más factibles de ser reportados cuando son severos u ocurren tempranamente, cuando existe una nueva vacuna y cuando hay publicidad sobre dichas reacciones adversas.¹³

Conclusiones

La vacunación contra la influenza estacional y la influenza asociada al virus pandémico es altamente segura. Los beneficios claramente superan con creces a los riesgos potenciales. No obstante, existe un potencial riesgo a desarrollar entre uno (riesgo estimado de la vacuna influenza estacional) y ocho (riesgo estimado con la vacuna con el virus porcino en 1977) casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré (SGB) por millón de vacunas aplicadas dentro de las primeras seis semanas postvacunación. A nivel epidemiológico, el riesgo de desarrollar nuevos casos de SGB es mucho menor que el beneficio que resultará de la vacuna. Adicionalmente, el SGB postvacunación tiene un porcentaje de complicaciones similar al grupo con SGB esporádico con un índice de recuperación clínica mayor al 90%.

Definiciones

Asociación causal entre SGB y vacunación: Aparición del SGB dentro de las primeras seis semanas posteriores a la vacunación.

Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculopatía desmielinizante aguda)

- **Definitivo:** Parálisis simétrica y progresiva de más de una extremidad, arreflexia o hiperreflexia en miembros inferiores y superiores, hiperproteíorraquia en el líquido cefalorraquídeo (> 40 mg/dL), con un máximo de las manifestaciones neurológicas en cuatro semanas, se han excluido otras etiologías, pleocitosis (> 160 células/mm³) o fiebre.
- **Probable:** Aquellos pacientes con las características de definitivo, excepto que no tengan una punción lumbar, que los resultados del análisis del LCR no se encuentren o que el LCR muestre un conteo de células mononucleares entre 11 y 50 cel/mm³.
- **Posible:** Cuando no se encuentre información para llenar los criterios previos.

Referencias

1. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105-123.
2. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA* 1980; 243: 2490-2494.
3. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
4. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ et al. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-2481.
5. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: A population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217-2221.
6. Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. «Prepandemic» immunization for novel influenza viruses, «swine flu» vaccine, Guillain-Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis* 2009; 200: 321-328.
7. Téllez-Zenteno JF, Jacinto-Tinajero JC, Ávila-Funes A, García-Ramos G, Negrete-Pulido O, Sentíes-Madrid H. Guillain-Barré syndrome. Experience in a third level hospital. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 311-314.
8. Melano Carranza E, Carrillo Maravilla E, Guliás Herrero A. *Archivos de Neurociencias (México D.F.)*. 2004; 9: 76-79.
9. García-Ramos G, Cacho Díaz B. Síndrome de Guillain-Barré (SGB). *Diagnóstico Diferencial. Rev Mex Neuroci* 2005; 6: 448-454.

10. Nachamkin I, Shadomy SV, Morán AP et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: Insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 2008; 198: 226-233.
 11. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA* 1980; 243: 2490-2494.
 12. Souayah, N, Nasar A, Suri F. Guillain-Barré syndrome after Vaccination in the United States: Data From the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1900-2005). *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 11: 1-6.
 13. Sencer D, Millar D. Reflections on the 1976 Swine Flu Vaccination Program. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(1): 29-33.
 14. World Health Organization. Weekly epidemiological report. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. 2009; 32(84): 325-332.
-