

## Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Gómez-López Claudia Elizabeth, Paredes-Casillas Patricia, Landeros-Navarro Ernesto, Gutiérrez-Ureña Sergio, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Arroyo-Prado Indira, Zaragoza-Valdez Doris L, De la Cruz-Rodríguez Karla Irene, Polanco-Cruz Julissa y Cerpa-Cruz Sergio.

### Autor para correspondencia

Claudia Elizabeth Gómez López. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara Jalisco, México.  
Contacto al correo electrónico: [draklaudiagomez@gmail.com](mailto:draklaudiagomez@gmail.com)

**Palabras clave:** ASIA, vacuna, adyuvante, autoinmune.

**Keywords:** ASIA, vaccine, adjuvant, autoimmune.



## Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Gómez-López CE<sup>a</sup>, Paredes-Casillas P<sup>b</sup>, Landeros-Navarro E<sup>c</sup>, Gutiérrez-Ureña S<sup>a</sup>, Martínez-Bonilla G<sup>a</sup>, González-Díaz V<sup>a</sup>, Arroyo-Prado I<sup>a</sup>, Zaragoza-Valdez DL<sup>a</sup>, De la Cruz-Rodríguez KI<sup>a</sup>, Polanco-Cruz J<sup>a</sup>, Cerpa-Cruz S<sup>a</sup>.

### Resumen

#### Introducción

Las vacunas son una parte esencial de la medicina preventiva, en México se aplican alrededor de 100 millones de vacunas y se reportan en promedio 1,508 eventos adversos/año. Los efectos adversos descritos posteriores a la vacunación van desde reacciones locales hasta efectos sistémicos autoinmunes de entre los que destaca el Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), este síndrome engloba enfermedades con mecanismo autoinmune y autoinflamatorio que se desencadenan a partir de un estímulo con adyuvantes.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de conocer la frecuencia y características clínicas de los eventos autoinmunes post vacunación; se analizaron 68 expedientes consecutivos del Servicio de Epidemiología, del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde entre 1998 y 2013. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con promedios y desviación estándar. Además se aplicó la prueba de correlación de (Rho) de Spearman en el programa SPSS® versión 21.

#### Resultados

De los 68 expedientes sólo se analizaron 63, de los que 56% fueron mujeres. Los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre en 33 (14 %) casos, dolor e inflamación local en 32 (13 %) y exantema en 17 (8 %). La media del día de aparición del Evento Temporalmente Asociado a la Vacunación (ETAV) fue de 6.19 días DE  $\pm$  4.6 días, con un rango de 0 a 50 días. Se analizó el número de vacunas aplicadas y el día de inicio del ETAV, sin evidenciarse una correlación entre ellas.  $Rho=0.023$  ( $p=0.14$ ). Se encontró que las mujeres tuvieron eventos más graves ( $Rho$  0.789,  $p=0.03$ ). Se encontró que de los 63 pacientes, 41(65%) cumplieron con criterios de ASIA, 39% fueron adultos y el 61% infantes. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron: fiebre en el 87%, manifestaciones neurológicas en el 74%, mialgias en el 54% y dolor articular o inflamación en el 24%.

#### Discusión

Los pacientes identificados con ASIA cumplieron los criterios preliminares propuestos por Schoenfeld. El número de eventos reportados en 15 años pareciera ser significativo para nuestra unidad, sin embargo, es un centro de concentración y en comparación con el número de vacunas aplicadas por año en México pareciera no ser una entidad frecuente.

**Palabras clave:** ASIA, vacuna, adyuvante, autoinmune.

a. Departamento de Reumatología  
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Departamento de Epidemiología  
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

c. Departamento de Medicina Interna  
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

#### Autor para correspondencia

Claudia Elizabeth Gómez López.  
Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.  
Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara Jalisco, México.  
Contacto al correo electrónico:  
draklaudiagomez@gmail.com

# Post- Vaccination Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

## Abstract

### Introduction.

Vaccinations are an essential part of preventive care. In Mexico, about 100 millions of vaccinations are applied which average 1,508 adverse cases per year. Adverse effects posterior to vaccinations range from local reactions to autoimmune systemic effects from which ASIA (Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) stands out; this syndrome comprises autoimmune mechanism and autoinflammatory diseases which trigger from the stimulus with adjuvants.

### Material and Methods.

A retrospective descriptive study with the objective of knowing the frequency and clinical characteristics of the autoimmune events post vaccination. 68 consecutive files from the Epidemiology service in the Fray Antonio Alcalde Civil Hospital from 1998 to 2013. For the statistical analysis, descriptive statistics was used with averages and standard deviation. Furthermore, a Spearman's correlation test (Rho) using SPSS® version 21.

### Results.

63 patients' files were analyzed. 56% were female. The most frequent signs and symptoms were: fever in 33 (14%) cases, pain and inflammation in 32 (13%) exanthema in 17 (8%). The day of presentation of the event temporarily associated with vaccination mean was 6.19 days,  $DE \pm 4.6$  days, with a range of 0 to 50 days. The number of vaccines applied and the day of presentation were analyzed, showing no correlation between them.  $Rho = 0.023$  ( $p = 0.14$ ). It was found out that women had acuter events ( $Rho 0.789$ ,  $p = 0.03$ ) It was observed that from the 63 patients, 41 (65%) met the criteria for ASIA, 39% were adults and 61% children. The clinical manifestations found were: fever in 87%, neurological manifestations in 74%, myalgias in 54% and joint pain or inflammation in 24%.

### Discussion.

The patients identified with ASIA met the preliminary criteria proposed by Schoenfeld. The number of reported events in 15 years might seem significant in our unit. However, in a concentration center and in comparison to the number of vaccines applied in Mexico a year might not seem a frequent entity.

**Key Words:** ASIA, vaccine, adjuvant, autoimmune

## Introducción

La historia de la vacunación e inmunización inició con Edward Jenner, médico de Berkeley en Inglaterra, donde en 1796 realizó la primera vacunación en el mundo.<sup>1</sup> La palabra adyuvante, proviene del latín, de la palabra *adyuvare* que significa ayudar. En inmunología, adyuvante es definido como un agente estimulador del sistema inmune que incrementa la respuesta de la vacuna, sin tener ningún efecto antigénico específico por sí mismo.<sup>2,3</sup> El término, evento temporalmente asociado a la vacunación (ETAV) se define como aquellas manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 51 días posteriores a la administración de la vacuna y que no puede ser atribuido inicialmente a una entidad nosológica. Los eventos adversos se clasifican de acuerdo a la intensidad de las manifestaciones clínicas en leves, moderados y graves según la Norma Oficial Mexicana (NOM) 036-SSA1-2002.<sup>4,7</sup>

Se han descrito efectos adversos que ocurren después de la vacunación, desde reacciones locales hasta efectos sistémicos como fiebre, síntomas similares a la gripe y condiciones autoinmunes.<sup>7</sup> Un nuevo síndrome ha sido recientemente introducido con el término de ASIA "Autoimmune / Inflammatory syndrome induced by adjuvants (Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes)". Los factores ambientales que participan en el síndrome de ASIA, son el escualeno asociado al síndrome de la Guerra del Golfo

(GWS), hidróxido de aluminio con el fenómeno post-vacunación y síndrome de miofascitis macrofágica (MMF) y el silicón asociado a siliconiosis.<sup>4</sup> En 2011, Shoenfeld y colaboradores quisieron unificar todos estos síndromes en uno. Expusieron los siguientes criterios:

### Criterios Mayores:

La exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previa a las manifestaciones clínicas.  
Aparición de las manifestaciones clínicas típicas: mialgias, artralgias y /o artritis, fatiga, sueño no reparador crónico o trastorno del sueño, manifestaciones neurológicas (especialmente asociada con desmielinización), deterioro cognitivo, pérdida de la memoria, fiebre, sequedad boca.

La eliminación del agente de incitación induce mejoras.

Biopsia típica de los órganos afectados.

### Criterios Menores:

Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos a la sospecha del adyuvante.

Otras manifestaciones clínicas (es decir síndrome de intestino irritable).

HLA específico (es decir HLA DRB1, HLA DQB1).

Evolución de una enfermedad autoinmune.

Teniendo 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor y 2 menores se establece el diagnóstico.<sup>4</sup>

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con pacientes del departamento de Epidemiología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde que acudieron a vigilancia epidemiológica diaria, derivados de centros externos y servicios internos de dicho hospital que cumplieron criterios de acuerdo a la NOM 036 – SSA1- 2002 sobre la Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano, para eventos temporalmente asociados a las vacunas. El periodo de estudio fue del año de 1998 a 2013. Se obtuvieron 68 expedientes de pacientes de los que se excluyeron 5 (4 por tener expediente incompleto y 1 por duplicación).

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con promedios y desviación estándar. Además se aplicó la prueba de correlación de (Rho) de Spearman en el programa SPSS® versión 21.

## Resultados

De los 63 casos analizados, la mayoría fueron mujeres con 56% (n=35). La media de edad fue de 14.5, DE  $\pm$  3.6 años. Respecto a los eventos adversos reportados, los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre en 33 (14 %) casos, dolor e inflamación local en 32 (13 %) y exantema en 17 (8 %) (Tabla 1).

### Casos de ETAV y sus características

Los casos de ETAV reportados por año se expresan en porcentajes y frecuencias en el gráfico 1. La media del día de aparición del ETAV fue de 6.19 días DE  $\pm$  4.6 días, con un rango de 0 a 50 días. Las características según el género y evento se muestran en la tabla 2.

### Número de vacunas y día de inicio de ETAV

Se analizó el número de vacunas aplicadas y el día de inicio del ETAV, sin evidenciarse una correlación entre ellas. Rho=0.023 (p=0.14).

### Intensidad del ETAV según el género

Con la intención de determinar si existe una predisposición asociada al género, se analizó la intensidad del evento inicial con el género de los pacientes y se encontró que las mujeres tuvieron eventos más graves reportados (Rho 0.789, p = 0.03) (Tabla 2).

### Vacunas aplicadas en el periodo de estudio

Se aplicaron en total 129 vacunas, la media fue de 2 vacunas aplicadas por paciente DE  $\pm$  1.6 vacunas, con un rango de 1 a 7 vacunas. Se le aplicó una vacuna a 39 pacientes (62 %) y dos o más vacunas a 24 pacientes (38%). En total se realizaron 95 inoculaciones entre vacunas únicas y combinadas.

Las vacunas más aplicadas fueron influenza estacional 22%, DPT 14% y rotavirus 11%, con una media de aparición del evento autoinmune 6 días posteriores a la aplicación. (Tabla 3).

### Diagnósticos realizados

En total se clasificaron en 4 categorías: Eventos neurológicos 61% (n=38, Síndrome de Guillian Barre, somnolencia, crisis convulsivas, cefalea, encefalomielitis, encefalitis, narcolepsia, polio postvacunal y parálisis de Bell), Eventos/manifestaciones digestivas 16% (n= 10, hemorragia de tubo digestivo e invaginación intestinal), Eventos/manifestaciones infecciosas 13% (n= 9, absceso, encefalitis, meningitis, celulitis y becegeitis) y Eventos autoinmunes 10% (n= 6, Enfermedad de Still, vasculitis y eritema pigmentado).

*Eventos Neurológicos:* Los eventos neurológicos representaron el 61% (n=38) de los cuales 83% fueron graves, predominó el sexo femenino con un 60% y presentó una correlación Rho 0.789 (p = 0.03)(Tabla 4).

*Síndrome de ASIA:* Se encontró que de los 63 pacientes, 41(65%) cumplieron con criterios de ASIA, 39% fueron adultos y el 61% infantes. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron: fiebre en el 87%, manifestaciones neurológicas en el 74%, mialgias en el 54% y dolor articular o inflamación en el 24%.

## Discusión

En México se reportan alrededor de 1500 casos por año de eventos asociados a la vacunación, en nuestro estudio se reportaron 63 casos en un lapso de 12 años, sin embargo no se conoce la cifra exacta, debido a que probablemente existe un subregistro. Situación que se refleja en todo el país, dado que hay entidades federales en los que no hay registro de reportes de eventos asociado a la vacunación aun cuando se aplican millones de vacunas según los registros de secretaria de salud.<sup>6</sup> El mayor número de eventos reportados son moderados a graves con un 81%, en ningún caso se reportó muerte. Debido a que los casos pertenecen a un hospital de concentración que recibe a los casos que requieren mayor atención y evaluación por médicos especialistas y subespecialistas, probablemente se identificó un número de eventos adversos graves que no refleja la verdadera prevalencia en la población mexicana.<sup>7-9</sup>

La relación de los eventos según el género de los pacientes, fue similar a lo reportado por la CDC en el estudio VAERS<sup>9</sup> (género femenino con un 56%). Los signos y síntomas más frecuentemente reportados fueron fiebre, dolor, inflamación local y exantema, datos similares a lo reportado por la CDC y la OMS.<sup>9-11</sup> En el análisis de año por año, destacó en el año 2010 un aumento en el número de reporte de eventos adversos, con un pico máximo en el año 2011 con 24 reportes, que podría correlacionarse con un mayor número de aplicación de vacuna contra Influenza estacional posterior a la pandemia de Influenza en el año 2009 en México.

Las debilidades de nuestro estudio son su naturaleza retrospectiva, no se contó con un grupo de pacientes expuestos a la vacunación y que no desarrollaran un evento adverso. Además, a pesar de que en México se conocen los adyuvantes presentes en cada vacuna aprobada para su distribución, no se pudo correlacionar en cada caso el potencial adyuvante causal de la reacción. Por último, los pacientes identificados con síndrome ASIA se clasificaron

Tabla 1. Signos y síntomas reportados

Signos y síntomas	n (%)	Signos y síntomas	n (%)
Fiebre	33 (14)	Anafilaxia	7 (3)
Dolor, inflamación y calor local	32 (13)	Absceso	7 (3)
Exantema	17 (8)	Edema angioneurótico	2 (2)
Adenomegalias locales	13 (6)	Rigidez de nuca	2 (2)
Induración	11 (5)	Hematoquezia	2 (2)
Debilidad de extremidades	11 (5)	Vómitos	2 (2)
Urticaria	11 (5)	Melenas	1 (1)
Dolor articular	11 (5)	Parotiditis	1 (1)
Somnolencia	8 (4)	Síncope	1 (1)
Mialgias	7 (3)	Inflamación articular	1 (1)
Crisis convulsiva	7 (3)	Adenomegalias diseminadas	1 (1)
Cefalea	7 (3)	Parálisis flácida	1 (1)
Diarrea	7 (3)	Rinitis	1 (1)
Llanto persistente	7 (3)	<b>Total</b>	<b>212</b>

Tabla 2. Clasificación del ETAV según sexo

Género	Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)	Total n (%)	Rho	p
Hombre	8(67)	15 (45)	5 (28)	28 (44.4)	0.17	0.41
Mujer	4 (33)	18 (55)	13 (72)	35 (55.6)	0.78	0.03

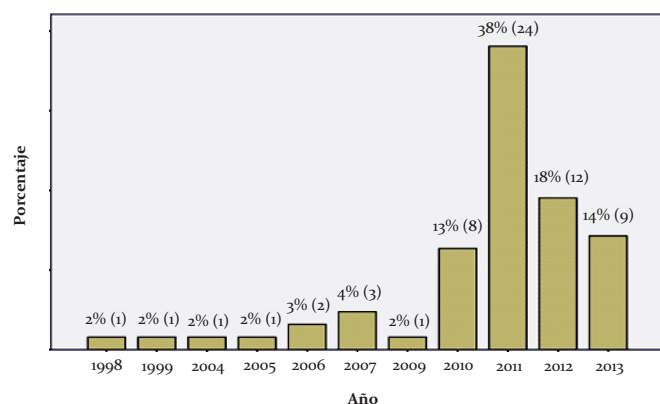


Figura 1. Número de casos de ETAV reportados por año. ETAV, evento temporalmente asociado a la vacunación.

Tabla 3. Vacunas aplicadas en el periodo de estudio

Vacuna	Total
BCG	8 (8.4%)
SABIN	7 (7.3%)
TRIPLE VIRAL	7(7.3%)
DPT+HB+HiB	13 (13.6%)
DPT	5 (5.2%)
HB	4 (4.2%)
TT	1 (1.0%)
TD	3 (3.1%)
SR	2 (2.1%)
INFUENZA	20 (21.6%)
H1N1	6 (6.3%)
NEUMOCOCO	6 (6.3%)
VPH	1(1.0%)
IGH	2 (2.1%)
ROTAVIRUS	10 (10.5%)

BCG, *Bacillus de Calmette y Guérin*; SABIN, anti poliometilitis, TRIPLE VIRAL, anti Rubéola, Parotiditis y Sarampión; DPT+HB+HiB, anti *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y el virus de la Hepatitis B; DPT, anti *C. diphtheriae*, *C. tetani* y *B. pertussis*; HB, anti Hepatitis B; TT, anti tetánica; TD, anti tétanos y difteria; SR, anti Sarampión y Rubéola; INFLUENZA, anti Influenza estacional; H1N1, anti influenza serotipo H1N1; NEUMOCOCO, anti neumococo; VPH, anti virus papiloma humano; IGH, Inmunoglobulina Anti H y ROTAVIRUS, anti rotavirus.

Tabla 4. Eventos neurológicos

Evento neurológico	n (%)	Evento neurológico	n (%)
Síndrome Guillian Barre	8 (21)	Encefalitis	2 (5)
Somnolencia	8 (21)	Narcolepsia	2 (5)
Crisis convulsivas	7 (18)	Parálisis de Bell	1 (3)
Cefalea	6 (16)	Poliomielitis post vacuna	1 (3)
Encefalomielitis	3 (8)	<b>Total</b>	<b>38</b>



únicamente con los criterios clínicos sin tomar en cuenta los criterios serológicos y/o biopsia, por lo que la cantidad de pacientes con éste diagnóstico pudo subestimarse.

## Conclusión

El estudio realizado mostró un panorama de la frecuencia y características de los eventos asociados a la aplicación de vacunas. Se describieron los hechos posteriores a la

vacunación, sin embargo esto no implica que dichos eventos fueron causados por la vacuna o el adyuvante. Hasta el momento es la casuística con mayor número del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, por lo que incita la realización de nuevos estudios que continúen evaluando los eventos asociados a la vacunación, tanto en su frecuencia como la posibilidad de evaluar factores que intervengan para el desarrollo de los mismos.

## Referencias bibliográficas

1. Alexandra Minna Stern and Howard Markel The history of vaccines and Immunization: familiar patterns , new challenges; *Health Affairs*, 24 (3) ,611-621 (2005)
2. Nikolai Petrovsky and Julio Cesar Aguilar Vaccine adjuvants: Current state and future trends, *Immunology and cell biology*, (82), 488-496(2004)
3. Nancy Agmon, Yehuda Shoenfeld Adjuvants and autoimmunity, *Lupus*, (18) 1217-1225, (2009)
4. Olga Vera Lastra-Gabriela Medina, Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 9(4), 361-373 (2013)
5. Soriano -Alessandra, Yehuda- Schoenfeld, Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacological Research* (2014)
6. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), user manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization; 2013.
7. Comité Consultivo Mundial sobre la seguridad de las vacunas , Registro Epidemiológico semanal de la OMS Julio 2012. Recuperado de : [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/to pics/adjuvants/thiomerosal/es/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/to pics/adjuvants/thiomerosal/es/)
8. Norma oficial Mexicana NOM- 220-SSA1-2002, Instalación y operación de la fármaco vigilancia. (diario oficial de la federacion, 7 enero 2013)
9. Elaine Miller. Surveillance for safety After Immunization: Vaccine adverse event reporting system (VAERS). 2011. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt21-surv-adverse-events.html>
10. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization. Switzerland, world health organization; 2013.
11. Sergio Cerpa-Patricia Paredes Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res.* 2 (56) ,299-303(2013)
12. Lisa Gronhskopf (2014) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Influenza season 2013-2014, Center of disease control prevention (CDC) prevention control of seasonal influenza vaccines recommendation of the advisory committee on immunization practice united state. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm>