

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**“VACUNA CONTRA LA INFLUENZA COMO FACTOR PREDISPONENTE DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ”**

---

**Área de Investigación:**

Biomedicina Molecular y Salud Comunitaria

**Autor:**

Br. Herrera Alvitres, Luis Miguel

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Secretario:** Obesso Uribe, Myriam Devaki

**Vocal:** Díaz Camacho, Pedro Segundo

**Asesor:**

Tresierra Ayala, Miguel Ángel

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-2351-527X>

**Trujillo – Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/10/15

**VACUNA CONTRA LA INFLUENZA COMO FACTOR PREDISPONENTE DEL  
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**

**INFLUENZA VACCINE AS PREDISPOSING FACTOR FOR GUILLAIN-BARRE  
SYNDROME**

**Autor:** Herrera-Alvitres, Luis Miguel<sup>1</sup>

**Asesor:** Tresierra-Ayala, Miguel Ángel<sup>1</sup>

**Institución:**

Universidad Privada Antenor Orrego

**Afiliación:**

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

**Dirección de correspondencia:**

Herrera-Alvitres, Luis Miguel

lherreraa1@upao.edu.pe

14008

Urb. Las Palmas II, Mz. C, Lt. 12, Chiclayo, Perú

## **I. ABSTRACT**

**Objective:** A systematic review was performed to study the influenza vaccine as a predisposing factor for Guillain-Barre syndrome in the vaccinated population against the unvaccinated population in observational studies.

**Materials and methods:** The search was carried out in the MedLine (PubMed), Scopus and Web of Science databases from December 2021 to January 2022; without applying any filter to the information obtained. Observational cohort studies, case-control studies or both, that studied the application of the influenza vaccine and the development of Guillain-Barré syndrome were included. The bias of each study was evaluated by the Newcastle-Ottawa Scale, accepting only low-risk studies.

**Results:** A total of 5 case-control studies were included, with groups of 2 346 cases and 20 825 controls. The meta-analytical synthesis in Odds Ratio is 1.93 (95% CI: 0.93 to 4.02) and the direction of the effect tends to favor the event in a non-significant way.

**Conclusions:** The evidence obtained shows no association between the Influenza vaccine and the predisposition for the development of Guillain-Barré syndrome. More studies are needed. The authors were unable to secure access to the EMBASE database and did not search the gray literature. The inclusion of low-risk studies gives high quality to the information synthesized in this study.

**Key words:** Influenza Vaccines, Guillain-Barre Syndrome.

## **II. RESUMEN**

**Objetivo:** Se llevó a cabo una revisión sistemática, para estudiar la vacuna contra la influenza como factor predisponente del síndrome de Guillain-Barré en la población vacunada frente a los no vacunados en estudios observacionales.

**Material y métodos:** Se realizó la búsqueda en las bases de datos de MedLine (PubMed), Scopus y Web of Science desde Diciembre del 2021 hasta Enero del 2022; sin aplicar filtro alguno a la información obtenida. Se incluyó estudios observacionales de cohorte, casos y controles o ambos, que estudiaron la aplicación de la vacuna contra la influenza y la instauración del síndrome de Guillain-Barré. El sesgo de cada estudio fue evaluado por la Escala de Newcastle-Ottawa, aceptándose únicamente estudios de bajo riesgo.

**Resultados:** Un total de 5 estudios de casos y controles fueron incluidos, conformándose grupos de 2 346 casos y 20 825 controles. La síntesis meta-analítica en Odds Ratio es de 1,93 (IC al 95%: 0,93 a 4,02) y la dirección del efecto tiende a favorecer el evento de manera no significativa.

**Conclusiones:** La evidencia obtenida muestra la no asociación entre la vacuna contra la influenza y la predisposición para la instauración del síndrome de Guillain-Barré. Más estudios son necesarios. Los autores no lograron garantizar el acceso a la base de datos EMBASE y tampoco realizaron búsqueda de la literatura gris. La inclusión de estudios de bajo riesgo otorga una alta calidad a la información sintetizada en este estudio.

**Palabras clave:** Vacunas contra la Influenza, Síndrome de Guillain-Barré

### III. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una parálisis flácida aguda de distribución mundial con buen pronóstico(1) caracterizada por el hallazgo histológico de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda(2).

En el 2011, el SGB presentó una incidencia anual mundial de 2,66 por cada 100,000 personas en todos los grupos de edad(3). Es causa de falla respiratoria neuromuscular en el 10% de casos en su fase inicial y asciende al 30% en estadios finales para este síndrome(4). La letalidad puede ser del 0% con una adecuada y oportuna respuesta de los servicios de atención médica[5]. Sin embargo, otros estudios informaron una letalidad del 6% en el total de enfermos(6) y, en menores de 15 años, esta osciló entre el 1% en Paraguay hasta un máximo del 13% en Guatemala, con una media del 7%(7).

En el Perú, el SGB se ha presentado desde las primeras semanas del año 2020 con un total de 322 casos reportados, de los cuales 9 fallecieron(8). Cuando se estudiaron los datos secundarios de egresos hospitalarios del Ministerio de Salud (MINSA) y el Seguro Social de Salud (EsSalud) se encontró un total de 955 casos, en los cuales la letalidad global presentada fue del 3.5%(9).

Una revisión sistemática(10) que evaluó la seguridad del uso de 38 tipos de vacunas para diferentes enfermedades, encontró presencia de SGB en el 11.9% de casos, meningitis/encefalitis/mielitis con el 11.9% y convulsiones en un 10.8%, siendo la vacuna anti-influenza más frecuentemente reportada. La Organización Mundial de la Salud (OMS)(11) refiere que la inmunización contra la Influenza se realiza con dos tipos de vacunas: Una con virus vivos atenuados (VCI-a) y otra con virus inactivados (VCI-i).

El análisis publicado sobre la campaña de vacunación del 2009 con la vacuna contra la influenza monovalente, tipificada como VCI-a o pandémica, halló un incremento en el riesgo de desarrollar SGB inmediatamente después de la administración de la vacuna con un 57% más que en las personas no expuestas a la vacuna(12). Los reportes de reacciones adversas a vacunas indican que luego de la administración de la VCI-a se presentaron reacciones como alteraciones neurológicas, respiratorias, anafilaxia y otras, con presencia de casos de SGB en el espectro perteneciente a las alteraciones neurológicas(13-15). A lo cual se adiciona las diferentes conclusiones reportadas sobre la asociación como factor de riesgo entre la vacuna anti-influenza y el SGB, como el incremento del riesgo de SGB después de recibir la VCI-a(16,17), la sospecha de asociación entre la VCI del 2009 modificada (tipificada como VCI-i) y el SGB(18), también con ambos tipos de vacunas(19), una denominada asociación inconclusa entre el SGB posterior al uso de ambos tipos de vacunas(20,21) e incluso que no hay riesgo asociado al uso de la VCI-i(22,23). Todos los reportes anteriores(16-23) mencionan la necesidad de realizar más estudios con la finalidad de establecer la asociación entre la VCI y el SGB.

En este marco teórico, entender si existe una relación de riesgo entre la administración de la VCI y la instauración del SGB cobra gran importancia, dado el supuesto que el uso de la primera intervendría en la disminución de la incidencia de Influenza o el incremento del mismo SGB. Es así que, independientemente de si existe riesgo o no riesgo asociado, es necesario ayudar a los esfuerzos de los especialistas en la elaboración de medidas de mayor control del SGB mediante el llenado del vacío existente por la controversia en el tema(24). Por lo cual, se estudió a la VCI como factor predisponente del SGB con

un método de investigación capaz de analizar un espectro de búsqueda amplio, englobando la información científica pertinente.

El presente trabajo orienta un análisis de la literatura que busca responder al siguiente cuestionamiento: ¿Es la vacuna contra la Influenza un factor predisponente del síndrome de Guillain-Barré en una revisión sistemática del 2011-2020?

Esta pregunta se desarrolló en base a la estrategia PECR, teniendo en cuenta que los participantes fueron cualquier usuario de los servicios de salud, la exposición estuvo constituida por los usuarios que recibieron la VCI, el grupo control conformado por los usuarios que no recibieron la VCI y el resultado se determinó por el presencia o ausencia del SGB.

El objetivo general del presente estudio fue determinar si la vacuna contra la Influenza es un factor predisponente del síndrome de Guillain-Barré en una revisión sistemática del 2011-2020. Para ello, se plantearon los objetivos específicos de identificar a la VCI y su asociación como factor predisponente del SGB y nombrar los tipos de VCI y su asociación como factor predisponente del SGB.

Es así que, la búsqueda de la evidencia científica permitió cuantificar la predisposición para la instauración del SGB posvacunación con VCI y, a su vez, otorgar relevancia científica para la adopción de estrategias en el diagnóstico precoz de SGB posvacunación que trae como consecuencia la disminución de los gastos derivados del tratamiento(25) y los años de vida potencialmente perdidos(26).

#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

La presente investigación es un estudio observacional clínico de revisión sistemática(**Anexo 1**), conducido siguiendo la guía PRISMA y las recomendaciones del Manual Cochrane como referencias para su elaboración(27,28).

Para ello, se identificaron los siguientes componentes PECR:

- a. Participantes (P): Usuarios de los servicios de salud, excluyendo aquellos que posean el diagnóstico de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- b. Exposición (E): Usuarios que han recibido la VCI en cualquiera de sus tipos.
- c. Comparación (C): Usuarios que no han recibido la vacunación con la VCI.
- d. Resultado (R): Resultado cuantitativo de la ocurrencia del SGB luego de administrada la VCI medida en Odds Ratio (OR) o Riesgo Relativo (RR).

Se realizó la construcción de la pregunta de problema e identificó la estrategia de búsqueda tomando como base los encabezados de términos médicos relevantes para dar respuesta al cuestionamiento(29,30), generando dos algoritmos de búsqueda genéricos (**Anexo 2**). En especial consideración de los escenarios del estudio, correspondientes a PubMed, Scopus y Web of Science, se obtuvieron las estrategias de búsqueda específicas para cada una de estas bases de datos (**Anexo 3**).

##### **Selección**

Seguidamente, el autor y su par investigador digitaron el número de resultados obtenidos de la búsqueda en cada base de datos y procedieron a aplicar los siguientes criterios de exclusión:



- a. Publicaciones que no reporten un diseño o metodología, como: Correspondencia, resúmenes extendidos, presentaciones, notas claves, capítulos de libros, libros, publicaciones in extenso inaccesibles, entre otros.
- b. Artículos en otros idiomas, diferentes del español e inglés, en cuya traducción se encuentren dificultades o no se pueda garantizar corrección gramatical.
- c. Artículos duplicados.
- d. Estudios con diseño de investigación que difieran de los de tipo cohorte (C) o de casos y controles (CC).

También se consideraron los criterios de inclusión siguientes:

- a. Estudios que aborden los componentes PECR.

Depurando así los hallazgos iniciales y procediendo a la lectura completa de los estudios relevantes para, posteriormente, realizar la evaluación de calidad(27,28).

### **Evaluación de calidad**

En este caso, el autor y su par investigador evaluaron en simultáneo la base de datos depurada con la herramienta The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de C o CC tomando en consideración el total ponderado en un puntaje asignado con estrellas (**Anexo 4 y 5**). Dicho puntaje fue interpretado en base a la evaluación propuesta por Sharmin S, et al.(31) (**Anexo 6**), incluyéndose los estudios que poseían una evaluación de calidad correspondiente a “Bajo riesgo”, consolidándose la base de datos de calidad.

Posteriormente, el autor y su par investigador, en simultáneo, digitaron en una hoja de cálculo de Google, compartida entre el autor, los pares y el asesor, los siguientes datos: autor(es), año de publicación, ubicación del estudio, diseño del estudio, población estudiada, tamaño de la muestra, tamaño del grupo control,

criterio diagnóstico de SGB, tipo de vacuna aplicada, duración del estudio, resultados y puntaje NOS (Selección, comparación y resultados).

Las diferencias de opiniones, en ausencia del mutuo acuerdo entre autor y su par investigador, el asesor o su par evaluador, dependiendo de su disponibilidad, se encontraron en la capacidad de consensuar las diferencias presentadas y permitieron la toma de decisión final que generó dicha controversia.

### **Procesamiento y análisis de datos**

Se inició con la descripción general de los resultados obtenidos, luego se procedió a realizar el metaanálisis en el aplicativo gratuito, de uso académico y offline denominado Review Manager 5.4. Para el cálculo se aplicó el método de la Varianza Inversa en un modelo de análisis de Efectos Aleatorios y con la unidad de medida aplicada de OR, a partir de lo cual se calculó el IC para establecer la significancia del efecto encontrado y graficando el Forest Plot.

La heterogeneidad fue identificada por el valor del  $I^2$  mayor o igual al 40% y estudiada aplicando los análisis por subgrupos. El análisis de sensibilidad fue realizado junto con el cálculo del nuevo valor de la heterogeneidad y de efecto final. Se graficó un Forest Plot por cada análisis realizado.

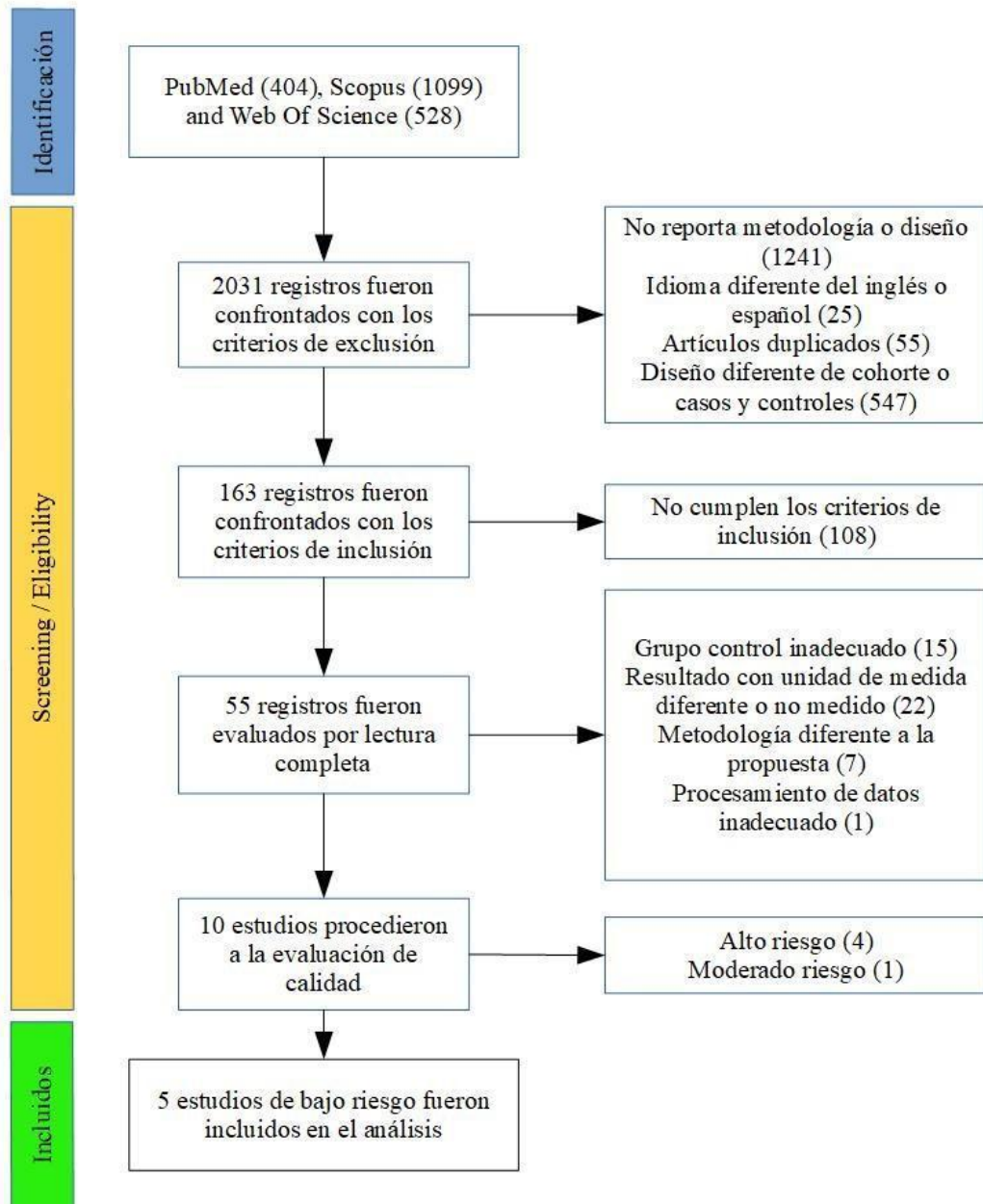
## V. RESULTADOS

La búsqueda de las bases de datos se llevó a cabo desde el 14 de Diciembre de 2021 y finalizó el 10 de Enero de 2022, reportando un total de 2031 artículos científicos producto de la aplicación de los algoritmos de búsqueda.

La lectura de títulos y resúmenes, en la fase de selección, descartó un total de 1976 estudios por criterios de exclusión e inclusión; ingresando un total de 55 estudios relevantes para revisión de texto completo. Producto de la lectura completa, se excluyeron 44 artículos por no poseer un grupo control adecuado(32-46), planteamientos metodológicos basados en suposiciones o inadecuados(47-53) y resultados no medidos o, en algunos casos, la medida de asociación no fue un OR o RR(54-75). El caso particular del estudio de Bardage, et al.(76), diseño de estudio de tipo cohorte que ha medido el resultado final en OR, fue excluido debido a que no muestra consistencia en la metodología para el procesamiento de los datos.

Se extrajeron los datos de los 10 estudios incluidos en la fase de selección y, posteriormente, fueron evaluados en busca de sesgos. La evaluación de calidad excluyó un total de cuatro estudios por poseer alto riesgo(77-80) y a uno por presentar moderado riesgo(81). El flujo de información es verificable en el **Gráfico 1** y la evaluación de calidad se encuentra disponible en la **Tabla 1**.

**Gráfico N°1.** Diagrama de flujo de la información en el estudio



**Tabla N°1.** Evaluación de calidad de los estudios seleccionados en la presente revisión sistemática del 2011-2020

Autor (es)	Tipo de estudio	Selección				Comparabilidad	Exposición			Puntaje final	Calidad
		1	2	3	4	1	1	2	3		
Chang, et al.(81)	CC	-	*	*	*	*	*	*	*	3, 1, 3	Bajo riesgo
Chen, et al.(83)	CC	*	*	-	*	**	*	*	*	3, 2, 3	Bajo riesgo
De Wals, et al.(82)	C	-	-	*	*	*	*	*	*	2, 1, 3	Moderado riesgo
Fujimori, et al.(77)	CC	-	*	-	*	*	-	-	*	2, 1, 1	Alto riesgo
Galeotti, et al.(84)	CC	*	*	*	*	**	*	*	*	4, 2, 3	Bajo riesgo
Grimaldi, et al.(85)	CC	*	*	*	*	**	*	*	*	4, 2, 3	Bajo riesgo
Hurwitz, et al.(78)	C	-	*	-	*	-	-	*	*	2, 0, 2	Alto riesgo
Kaplan, et al.(79)	C	-	-	-	*	*	-	*	*	1, 1, 2	Alto riesgo
Lee, et al.(86)	CC	-	*	*	*	**	*	*	*	3, 2, 3	Bajo riesgo
Marks, et al.(80)	C	*	*	-	-	*	-	-	-	2, 1, 0	Alto riesgo

**Nota:** CC hace referencia a Casos y Controles. C hace referencia a Cohorte.

Seguidamente, se han incluido 5 estudios de bajo riesgo(82-86) (**Tabla 2**) donde se conforma una muestra total de 2 346 casos y 20 825 controles, en los cuales, los casos fueron obtenidos realizando la búsqueda basada en el uso de registros nacionales(85), reportes de reacciones adversas a vacunas(86) y el uso del CIE-10(83) o del CIE-9(82) en diferentes bases de datos. Luego de esta identificación inicial, algunos estudios realizaron la confirmación del diagnóstico aplicando los Criterios de la Colaboración Brighton (CCB)(83,85) o revisando los registros de hospitalización(82). No obstante, Galeotti, et al.(84) revisaron una base de datos de reporte de casos de SGB generada por personal médico en base a los CCB y, posteriormente, verificaron dichos diagnósticos según CIE-9; en cambio, Lee, et al.(86) analizó una base de datos donde cualquier usuario puede reportar un caso y no han llevado a cabo ningún tipo de verificación diagnóstica.

Todos los estudios realizaron la búsqueda de la exposición partiendo desde la fecha del inicio de los síntomas, donde la regla general fue un seguimiento retrospectivo de 42 días, donde Galeotti, et al.(84) justifican la búsqueda de la exposición en 6 semanas basándose en lo enunciado por Sejvar, et al.(87), Grimaldi, et al.(85) manifiestan evaluar periodos de 6 semanas fundamentado en los resultados del CDC(88) y, secundariamente, periodos de 7 semanas a 3 meses y de 4 meses a 6 meses tomando como argumento lo reportado por Stowe, et al.(89). Sin explicación al respecto, Chang, et al.(82) evaluó la exposición en un periodo adicional de 90 días adicionales y Chen, et al.(83) revisó periodos de 0 a 3 días, 43 a 90 días y 91 a 180 días.

**Tabla N°2.** Información relevante de los estudios observacionales clínicos en la presente revisión sistemática del 2011-2020

Autor (es)	País (año)	Población	Casos	Controles	Criterio diagnóstico
Chang, et al.(82)	Taiwan (2019)	Adultos >50 años atendidos en el seguro nacional de salud de Taiwán (01/10/2007 - 30/04/2015)	182	910	Registro hospitalario de SGB (CIE-9)
Chen, et al.(83)	China (2019)	Pacientes hospitalizados en Xuzhou, Yancheng y Nantong (01/01/2011 - 31/12/2015)	43	167	Confirmación neurológica del SGB (criterios Brighton)
Galeotti, et al.(84)	Italia (2013)	Pacientes hospitalizados en 121 hospitales de Italia	140	308	Confirmación neurológica del SGB (criterios Brighton)
Grimaldi, et al.(85)	Francia (2011)	Residentes de Francia con capacidad de leer y responder	145	1080	Diagnóstico neurológico de SGB (criterios Brighton)
Lee, et al.(86)	Estados Unidos (2020)	Pacientes del reporte VAERS (enero 2005 - diciembre 2017)	1836	18360	Registro diagnóstico de SGB en el VAERS

### Resultado principal

Se han preferido los resultados obtenidos de grupos con un mayor número de participantes. El resultado obtenido es un OR de 1,93 (IC al 95%: 0,93 - 4,02) en presencia de un I<sup>2</sup> igual al 92% (**Tabla 3**). El gráfico de Forest Plot muestra a los estudios de Galeotti, et al.(84) y Lee, et al.(86) dispersos respecto al resto de

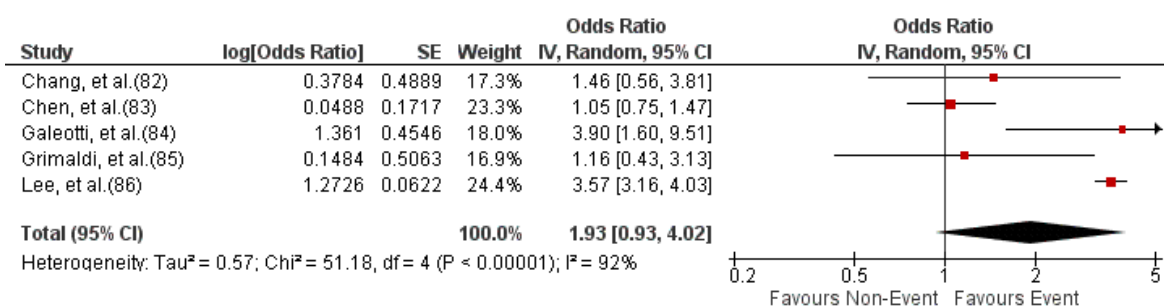
estudios, donde la dirección del efecto se presenta favoreciendo, de manera no significativa, la instauración del evento (**Gráfico 2**).

**Tabla N°3.** Cálculo de la Varianza Inversa en el modelo de Efectos Aleatorios con la unidad de medida en Odds Ratio

Estudios	log [Odds Ratio]	Error Estándar	Peso	Varianza Inversa
Chang, et al.(82)	0,378	0,489	17,3%	1,46 (0,56 - 3,81)
Chen, et al.(83)	0,049	0,172	23,3%	1,05 (0,75 - 1,47)
Galeotti, et al.(84)	1,361	0,455	18,0%	3,90 (1,60 - 9,51)
Grimaldi, et al.(85)	0,148	0,506	16,9%	1,16 (0,43 - 3,13)
Lee, et al.(86)	1,273	0,062	24,4%	3,57 (3,16 - 4,03)
<b>Total</b>			<b>100%</b>	<b>1,93 (0,93 - 4,02)</b>
<b>Heterogeneidad</b>			<b>I<sup>2</sup></b>	<b>92%</b>



**Gráfico N°2.** Forest Plot de la Varianza Inversa en el modelo de Efectos Aleatorios con la unidad de medida en Odds Ratio



**Nota:** IV hace referencia a Varianza Inversa; Random, efectos aleatorios; CI, intervalos de confianza; Favours Non-Event, favorece el no evento; Study, estudio y Favours Event, favorece el evento.

**Análisis por subgrupos**

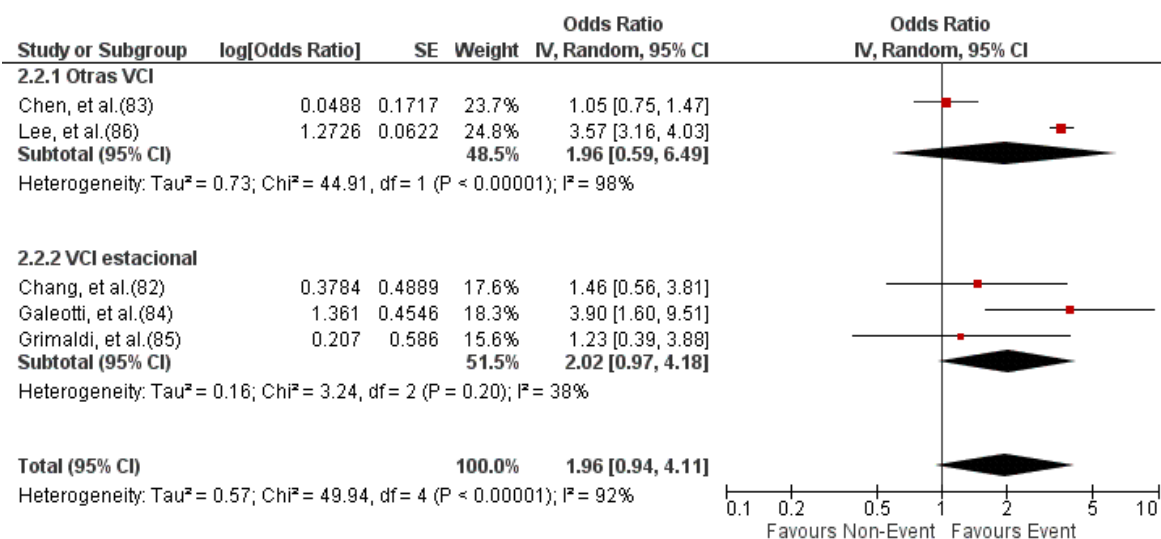
**Tipo de vacuna:**

No fue posible generar un subgrupo para los estudios de Chen, et al.(83) y Lee, et al.(86) debido a que no reportan el tipo de VCI usado en su estudio.

*Uso de la VCI estacional:*

Los estudios de Chang, et al.(82) y Galeotti, et al.(84) evaluaron la VCI estacional como único resultado principal y, por su parte, Grimaldi, et al.(85) presenta un subanálisis específico para la VCI estacional. El resultado meta-analítico del subgrupo obtenido muestra una heterogeneidad del 38% y un OR del 2,02 (IC al 95%: 0,97 - 4,18).

**Gráfico 3.** Forest Plot según tipo de vacuna



**Nota:** IV hace referencia a Varianza Inversa; Random, efectos aleatorios; CI, intervalos de confianza; Favours Non-Event, favorece el no evento; Study or Subgroup, estudio o subgrupo y Favours Event, favorece el evento.

### Origen de la población:

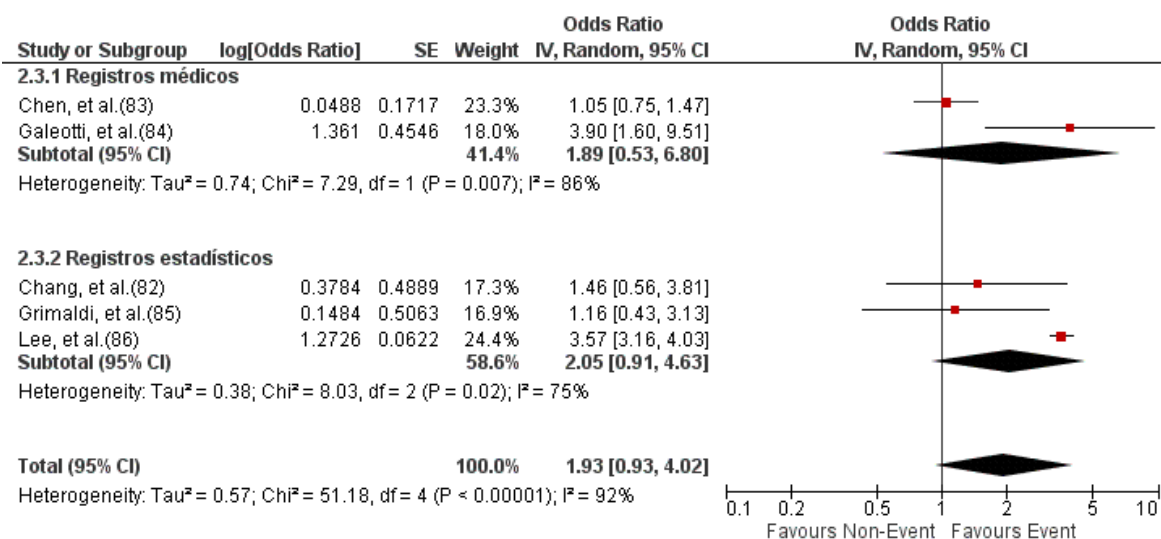
#### *Poblaciones obtenidas de registros médicos:*

Chen, et al.(83) y Galeotti, et al.(84) fueron agrupados por el uso de registros médicos para la búsqueda de su población en estudio, donde la heterogeneidad persistente con un 86%, un OR de 1,89 (IC al 95%: 0,53 - 6,80).

#### *Poblaciones obtenidas de registros estadísticos nacionales:*

Chang, et al.(82), Grimaldi, et al.(85) y Lee, et al.(86) obtuvieron los sujetos de su estudio de las bases de datos estadísticas generales. El subgrupo obtuvo una heterogeneidad del 75%, un OR de 2,05 (IC al 95%: 0,91 - 4,63).

**Gráfico 4.** Forest Plot según origen de la población



**Nota:** IV hace referencia a Varianza Inversa; Random, efectos aleatorios; CI, intervalos de confianza; Favours Non-Event, favorece el no evento; Study or subgroup, estudio o subgrupo y Favours Event, favorece el evento.

**Periodos estudiados:**

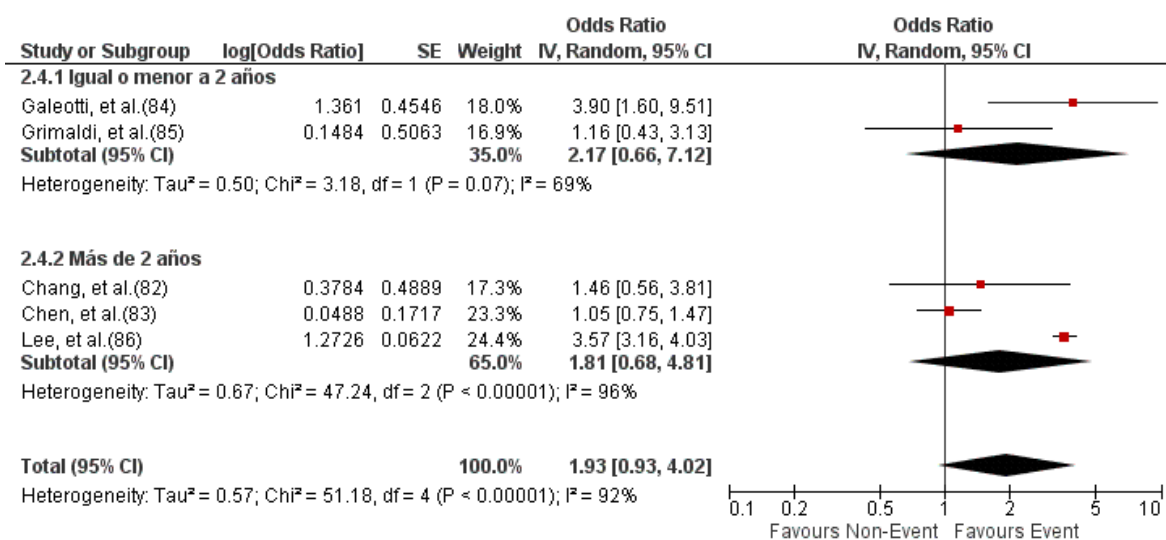
*Periodos de tiempo de 2 o menos años:*

Galeotti, et al.(84) y Grimaldi, et al.(85) fueron agrupados para realizar la búsqueda de casos y controles, expuestos y no expuestos a la VCI, en un periodo máximo de 2 años. La heterogeneidad obtenida fue del 69%, donde el OR es 2,17 (IC al 95%: 0,66 - 7,12).

*Periodos de tiempo de más de 2 años:*

Chang, et al.(82), Chen, et al.(83) y Lee, et al.(86), a diferencia del subgrupo anterior, realizaron una búsqueda de casos y controles en más de 2 años, donde la heterogeneidad para este subgrupo es del 96%, con un OR de 1,81 (IC al 95%: 0,68 - 4,81).

**Gráfico 5.** Forest Plot según periodos estudiados

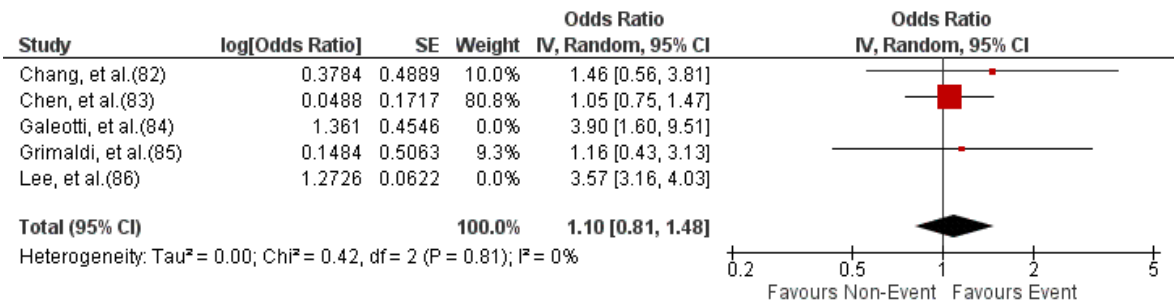


**Nota:** IV hace referencia a Varianza Inversa; Random, efectos aleatorios; CI, intervalos de confianza; Favours Non-Event, favorece el no evento; Study or subgroup, estudio o subgrupo y Favours Event, favorece el evento.

### **Análisis de sensibilidad**

La exclusión de los estudios de Galeotti, et al.(84) y Lee, et al.(86) generó una reducción de la heterogeneidad al 0% y un OR de 1,10 (IC al 95%: 0,81 - 1,48).

**Gráfico 6.** Forest Plot del análisis de sensibilidad



**Nota:** IV hace referencia a Varianza Inversa; Random, efectos aleatorios; CI, intervalos de confianza; Favours Non-Event, favorece el no evento; Study, estudio y Favours Event, favorece el evento.

## VI. DISCUSIÓN

El resultado principal muestra un OR de 1,93 (IC al 95%: 0,93 - 4,02) en presencia de  $I^2$  del 92%, albergando la unidad en su IC y, consecuentemente, no es posible establecer la asociación de la VCI como factor predisponente del SGB.

Para el subgrupo de VCI estacional, se encontró heterogeneidad del 38% y no asociación de la VCI como factor predisponente del SGB. Por su parte, el análisis de los otros subgrupos muestra persistencia de heterogeneidad superior al 40% y no asociación entre la administración de la VCI como factor predisponente del SGB. Consecutivamente, el análisis de sensibilidad realizado redujo la heterogeneidad al 0% y reafirmó la no existencia de asociación entre la administración de la VCI como factor predisponente del SGB.

Este resultado es similar al obtenido por Petrás, et al.(22), donde se encontró un tamaño de efecto no significativo de 1,15 (IC al 95%: 0,97 - 1,35) y un nivel de heterogeneidad del 40,5%. Este estudio analizó 22 estudios observacionales con resultados cuyas medidas de efectos fueron muy variados; adicionalmente, utilizaron la herramienta NOS con un criterio de sumatoria de puntos para incluir únicamente estudios con 7 o más estrellas y aplicaron como método estadístico el de DerSimonian-Laird para la combinación de los resultados en su meta-análisis.

En contraste, este resultado difiere de lo hallado por Martín-Arias, et al.(19), donde el riesgo estimado fue de 1,22 (IC al 95%: 1,01 - 1,48) en presencia de heterogeneidad del 54% para la VCI estacional y 1,84 (IC al 95%: 1,36 - 2,50) con heterogeneidad del 64% para la VCI A/H1N1. Particularmente, los autores han realizado una síntesis de múltiples estudios observacionales que poseen diferentes unidades de medida aplicando la varianza inversa en un modelo de efectos aleatorios; también, han preferido los resultados específicos en cada

estudio y realizaron duplicación de resultados para su análisis; y, especialmente, el estudio no estableció una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Particularmente, Yin, et al.(90), demostró en su meta-análisis de ensayos clínicos que no existen casos de SGB presentes en la población vacunada puesta en estudio. Sin embargo, esta investigación tuvo como finalidad la de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la VCI A/H1N1 del 2009.

La validez interna del estudio fue garantizada por la evaluación de calidad realizada a cada estudio, donde la herramienta NOS permitió garantizar la ausencia de sesgo en los estudios observacionales incluidos para el meta-análisis. Los estudios con calidad baja y moderada fueron excluidos de la síntesis meta-analítica del trabajo de investigación realizado.

La primera limitación encontrada fue la falta de estudios observacionales con resultados medidos con una misma escala. Seguidamente, no fue posible acceder a otras bases de datos, como lo fue EMBASE, por tanto, el número de estudios recabados puede variar y, adicionalmente, tampoco se realizó búsqueda de la literatura gris. No obstante, estas limitaciones no quitan validez al resultado obtenido. Además de ello, la información de ensayos clínicos sobre el tema fue limitada por la implicancia de los valores éticos que conllevan.

El resultado principal posee una heterogeneidad del 92%, implicando que los estudios incluidos son diferentes unos de otros. El análisis por subgrupos muestra una heterogeneidad del 38% para el subgrupo en el cual se aplicó la VCI estacional, un tipo de vacuna inactivada y poseedora de al menos 3 tipos de cepas en su composición, lo cual puede indicar que el tipo de vacuna es causa de

heterogeneidad entre los estudios. La evaluación de heterogeneidad por los componentes constitutivos para cada VCI administrada no fue posible.

El análisis de sensibilidad reafirma el resultado principal obtenido donde se evidencia una reducción sustancial de la heterogeneidad al excluir al estudio de Lee, et al.(86), el cual realizó una búsqueda de casos en un periodo de 12 años (desde el 2005 hasta el 2017) de las bases de datos del VAERS, donde cualquier tipo de usuario reportó el efecto adverso sin verificación de diagnóstico y presentó ausencia de verificación de presencia o ausencia del SGB; y, el de Galeotti, et al.(84), donde se realizó la inclusión del Síndrome de Miller-Fisher como variante del SGB en base a los CCB.

Consecuentemente, el resultado principal, el análisis por subgrupos y el análisis de sensibilidad presentan armonía en el cuerpo de evidencia inferencial generado por cada uno y, consecuentemente, se incrementa el valor de la evidencia científica obtenida en este estudio.

Finalmente, se infiere que no se evidencia asociación entre la VCI como factor predisponente del SGB (OR: 1,93; IC al 95%: 0,93 - 4,02). En los estudios revisados, fue imposible identificar la composición de la VCI y su asociación como factor predisponente del SGB. Asimismo, la VCI estacional no muestra asociación como factor predisponente del SGB (OR: 2,92; IC al 95%: 0,97 - 4,18).

Con todo ello, es recomendable realizar nuevos estudios sobre posibles factores intervinientes entre la asociación de la VCI como factor predisponente del SGB.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yuki N y Hartung HP. Guillain-Barré Syndrome. N. Engl. J. Med. [Internet]. 2012 [2020 Nov. 01]; 366: 2294-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1114525>
2. Hughes R y Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet [Internet]. 2005 [2020 Nov. 01]; 366 (9497): 1653-66. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9)
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M y Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology [Internet]. 2011 [2020 Nov. 05]; 36 (2): 123-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000324710>
4. Ropper AH y Desforges JF. The Guillain-Barré syndrome. N. Engl. J. Med. [Internet]. 1992 [2020 Nov. 05]; 326: 1130-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261706>
5. Palmezano JM, Rodríguez RM, Rangel DA, Galvis SJ, Camargo WA, Figueroa CL, et al. Perfil Clínico de Pacientes con Síndrome de Guillain-Barré en un Hospital Universitario en Colombia. Archivos de Medicina [Internet]. 2017 [2020 Nov. 08]; 13 (4): 1-6. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/322567684\\_Perfil\\_Clinico\\_de\\_Pacientes\\_con\\_Sindrome\\_de\\_Guillain\\_Barre\\_en\\_un\\_Hospital\\_Universitario\\_en\\_Colombia](https://www.researchgate.net/publication/322567684_Perfil_Clinico_de_Pacientes_con_Sindrome_de_Guillain_Barre_en_un_Hospital_Universitario_en_Colombia)
6. Mao Z y Hu X. Clinical characteristics and outcomes of patients with Guillain-Barré and acquired CNS demyelinating overlap syndrome: a cohort study based on a literature review. Neurological Research [Internet]. 2014

- [2020 Nov. 02]; 36 (12): 1106-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000400>
7. Olivé JM, Castillo C, Castro R y de Quadros CA. Epidemiologic Study of Guillain-Barré Syndrome in Children <15 years of Age in Latin America. J. Infect. Dis. [Internet]. 1997 [2020 Nov. 02]; 175 (1): S160-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1093/infdis/175.supplement\\_1.S160](https://doi.org/10.1093/infdis/175.supplement_1.S160)
  8. Mateo SY. Situación Epidemiológica del Síndrome de Guillain-Barré CDC-MINSA 2019-SE 9 [Internet]. Lima (Perú); 2020 [2020 Nov. 18]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2020/SE092020/03.pdf>
  9. Munayco CV, Soto MG, Reyes MF, Arica JA y Napanga O. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica [Internet]. 2019 [2020 Nov. 05]; 36 (1): 10-6. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3729>
  10. Leite A, Andrews NJ y Thomas SL. Near real-time vaccine safety surveillance using electronic health records-a systematic review of the application of statistical methods. PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY [Internet]. 2016 [2020 Nov. 05]; 25 (3): 225-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.3966>
  11. Organización Panamericana de la Salud. Acerca de la vacuna contra la influenza [Internet]. [2020 Nov. 18]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6207:about-the-influenza-vaccine&Itemid=4322&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6207:about-the-influenza-vaccine&Itemid=4322&lang=es)

12. Wise ME, Viray M, Sejvar JJ, Lewis P, Baughman AL, Connor W, et al. Guillain-Barré Syndrome During the 2009-2010 H1N1 Influenza Vaccination Campaign: Population-based Surveillance Among 45 Millions Americans. *Am. J. Epidemiol.* [Internet]. 2012 [2020 Nov. 20]; 175 (11): 1110-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kws196>
13. Haber P, Moro PL, Cano M, Vellozzi C, Lewis P, Woo EJ, et al. Post-licensure surveillance of trivalent live attenuated influenza vaccine in adults, United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2005-June 2012. *Vaccine* [Internet]. 2015 [2020 Nov. 20]; 4 (3): 205-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piu034>
14. Haber P, Moro PL, McNeil MM, Lewis P, Woo EJ, Hughes H, et al. Post-licensure surveillance of trivalent live attenuated influenza vaccine in adults, United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2005-June 2013. *Vaccine* [Internet]. 2014 [2020 Nov. 20]; 32 (48): 6499-504. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.018>
15. Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B y Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine* [Internet]. 2015 [2020 Nov. 20]; 33 (16): 1987-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.080>
16. Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Sturkenboom M, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barré Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines\*. *Vaccine* [Internet]. 2013 [2020 Nov. 10]; 31 (40): 4448-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.032>

17. Lee H, Kim HJ, Choe YJ y Shin JY. Signals and trends of Guillain-Barré syndrome after the introduction of live-attenuated vaccines for influenza in the US and South Korean adverse event reporting systems. *Vaccine* [Internet]. 2020 [2020 Nov. 10]; 38 (34): 5464-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.038>
18. Shaikh AG, Termsarasab P, Nwankwo C, Rao-Frisch A y Katirji B. Atypical forms of Guillain-Barré syndrome and H1N1-influenza vaccination. *Vaccine* [Internet]. 2012 [2020 Nov. 11]; 30 (22): 3251-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.013>
19. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C y Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2015 [2020 Nov. 11]; 33 (31): 3773-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.013>
20. Wachira VK, Peixoto HM y Fernandes MR. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 2018 [2020 Nov. 12]; 24 (2): 132-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.13181>
21. Sanz R, Martín Arias L, Molina-Guarneros JA, Jimeno N, García P. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: current evidence. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 [2020 Nov. 14]; 32 (4): 288-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719653/>
22. Petráš M, Králová I, Dáňová J y Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* (Basel)

- [Internet]. 2020 [2020 Nov. 12]; 8 (2): 150. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020150>
23. Perez-Vilar S, Wernecke M, Arya D, Lo A-C, Lufkin B, Hu M, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among U.S. Medicare beneficiaries during the 2017-2018 season. Vaccine [Internet]. 2019 [2020 Nov. 12]; 37 (29): 3856-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.041>
24. Santa María LA. Intervenciones en salud pública: bases conceptuales para la determinación de objetivos y evaluación. Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica [Internet]. 2018 [2020 Nov. 04]; 35 (2): 312-5. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.2967>
25. Suárez FE, Ortiz GI, Mogollón JP, Clavijo L, Ortíz PA, Hernán J, et al. Minimización de costos: inmunoglobulina IV vs. Plasmaféresis en síndrome de Guillain-Barré. Acta Neurol. Colomb. [Internet]. 2016 [2020 Nov. 21]; 32 (3): 184-9. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/2422402295>
26. Organización Panamericana de la Salud. SÍNDROME Guillain-Barré [Internet]. 2017 [2020 Nov. 21]. Disponible en: [https://www.paho.org/nic/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=vigilancia-de-la-salud-publica&alias=724-boletin-informativo-de-guillain-barre&Itemid=235](https://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-de-la-salud-publica&alias=724-boletin-informativo-de-guillain-barre&Itemid=235)
27. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews [Internet]. 2015 [2022 Feb. 12]; 4 (1): 1-9. Disponible en:

<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>

28. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration [Internet]. 2021 [2022 Feb. 12]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
29. National Center for Biotechnology Information. Influenza Vaccines [Internet]. 2005 [2021 Jun. 03]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007252>
30. National Center for Biotechnology Information. Guillain-Barre Syndrome [Internet]. 2000 [2021 Jun. 03]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68020275>
31. Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Bruno R y Mattick RP. Parental Supply of Alcohol in Childhood and Risky Drinking in Adolescence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2017 [2020 Nov. 21]; 14 (3): 187. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph14030287>
32. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome With Vaccinations. *Clin. Infect. Dis* [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 57 (2): 197-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cit222>
33. Tokars JI, Lewis P, DeStefano F, Wise M, Viray M, Morgan O, et al. The Risk of Guillain-Barré Syndrome Associated with Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine and 2009-2010 Seasonal Influenza Vaccines: Results from Self-Controlled Analyses. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* [Internet].

- 2012 [2022 Feb. 01]; 21 (5): 546-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.3220>
34. Greene SK, Rett MD, Vellozzi C, Li L, Kulldorff M, Marcy SM, et al. Guillain-Barré Syndrome, Influenza Vaccination, and Antecedent Respiratory and Gastrointestinal Infections: A Case-Centered Analysis in the Vaccine Safety Datalink, 2009-2011. PLOS ONE [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 8 (6): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067185>
35. Tse A, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R, et al. Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012-2013 season. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. [Internet]. 2014 [2022 Feb. 01]; 23 (5): 548-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.3575>
36. Perez S, Wernecke M, Arya D, Lo AC, Lufkin B, Hu M, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among U.S. Medicare beneficiaries during the 2017-2018 season. Vaccine [Internet]. 2019 [2022 Feb. 01]; 37 (29): 3856-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.041>
37. Arya DP, Said MA, Izurieta HS, Perez S, Zinderman C, Wernecke M, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after 2015-2016 and 2016-2017 influenza vaccination of Medicare beneficiaries. Vaccine [Internet]. 2019 [2022 Feb. 01]; 37 (43): 6543-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.045>
38. Perez S, Hu M, Weintraub E, Arya D, Lufkin B, Myers T, et al. Guillain-Barré Syndrome After High-Dose Influenza Vaccine Administration in the United

- States, 2018-2019 Season. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021 [2022 Feb. 01]; 223 (3): 416-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa543>
39. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Lee C, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré Syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 Influenza Vaccines. N. Engl. J. Med [Internet]. 1998 [2022 Feb. 01]; 339: 1797-802. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199812173392501>
40. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R y Gulliford M. No Association Between Immunization and Guillain-Barré Syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. Arch. Intern. Med. [Internet]. 2006 [2022 Feb. 01]; 166 (12): 1301-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.12.1301>
41. Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, Li R, Yin R, Weintraub ES, et al. Near Real-Time Surveillance for Influenza Vaccine Safety: Proof-of-Concept in the Vaccine Safety Datalink Project. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2010 [2022 Feb. 01]; 171 (2): 177-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp345>
42. Greene SK, Rett M, Weintraub ES, Li L, Yin R, Amato AA, et al. Risk of Confirmed Guillain-Barré Syndrome Following Receipt of Monovalent Inactivated Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza Vaccines in the Vaccine Safety Datalink Project, 2009-2010. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2012 [2022 Feb. 01]; 175 (11): 1100-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kws195>
43. Wise ME, Viray M, Sejvar JJ, Lewis P, Baughman AL, Connor W, et al. Guillain-Barré Syndrome During the 2009-2010 H1N1 Influenza Vaccination Campaign: Population-based Surveillance Among 45 Million Americans.



- American Journal of Epidemiology [Internet]. 2012 [2022 Feb. 1]; 175 (11): 1110-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kws196>
44. Sandhu SK, Hua W, MaCurdy TE, Franks RL, Avagyan A, Kelman J, et al. Near real-time surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2010/11 to 2013/14. Vaccine [Internet]. 2017 [2022 Feb. 01]; 35 (22): 2986-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.087>
45. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, et al. GUILLAIN-BARRE SYNDROME FOLLOWING VACCINATION IN THE NATIONAL INFLUENZA IMMUNIZATION PROGRAM, UNITED STATES, 1976-1977. American Journal of Epidemiology [Internet]. 1979 [2022 Feb. 01]; 110 (2): 105-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112795>
46. Sipilä JOT y Soilu-Hänninen M. The incidence and triggers of adult-onset Guillain-Barré syndrome in southwestern Finland 2004-2013. European Journal of Neurology [Internet]. 2014 [2022 Feb. 01]; 22 (2): 292-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.12565>
47. Geier MR, Geier DA y Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome☆. Clinical Immunology [Internet]. 2003 [2022 Feb. 01]; 107 (2): 116-21. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1521-6616\(03\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S1521-6616(03)00046-9)
48. Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M, et al. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. BMJ [Internet]. 2011 [2022 Feb. 01]; 343: d3908. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3908>

49. Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, McGeer A, Ducharme R, et al. Simulation Study of the Effect of Influenza and Influenza Vaccination on Risk of Acquiring Guillain-Barré Syndrome. *Emerg. Infect. Dis.* [Internet]. 2015 [2022 Feb. 01]; 21 (2): 224-31. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2102.131879>
50. Leite A, Thomas SL y Andrews NJ. Implementing near real-time vaccine safety surveillance using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Vaccine* [Internet]. 2017 [2022 Feb. 01]; 35 (49): 6885-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.022>
51. Sandhu SK, Hua W, MaCurdy TE, Franks RL, Avagyan A, Chillarige Y, et al. Comparison of alpha-spending plans for near real-time monitoring for Guillain-Barré Syndrome after influenza vaccination during the 2010/11 influenza season. *Vaccine* [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 38 (9): 2221-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.032>
52. Kim C, Rhie S, Suh M, Kang DR, Choi YJ, Bae GR, et al. Pandemic influenza A vaccination and incidence of Guillain-Barré syndrome in Korea. *Vaccine* [Internet]. 2015 [2022 Feb. 01]; 33 (15): 1815-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.035>
53. Forshee RA, Hu M, Arya D, Perez S, Anderson SA, Lo AC, et al. A simulation study of the statistical power and signaling characteristics of an early season sequential test for influenza vaccine safety. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* [Internet]. 2019 [2022 Feb. 01]; 28 (8): 1077-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.4807>
54. Persson I, Granath F, Askling J, Ludvigsson JF, Olsson T y Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy,

- after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. JIM [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 275 (2): 172-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.12150>
55. Greenstreet RL. Estimation of the Probability That Guillain-Barre Syndrome was Caused by the Swine Flu Vaccine: US Experience (1976-77). Med. Sci. Law [Internet]. 1984 [2022 Feb. 01]; 24 (1): 61-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/002580248402400110>
56. Breman JG y Hayner NS. GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP TO SWINE INFLUENZA VACCINATION IN MICHIGAN, 1976-1977. American Journal of Epidemiology [Internet]. 1984 [2022 Feb. 01]; 119 (6): 880-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113810>
57. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N y Victor M. AN EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL EVALUATION OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME REPORTED IN ASSOCIATION WITH THE ADMINISTRATION OF SWINE INFLUENZA VACCINES. American Journal of Epidemiology [Internet]. 1984 [2022 Feb. 01]; 119 (6): 841-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113809>
58. Safranek TJ, Lawrence DN, Kuriand LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the Association between Guillain-Barré Syndrome and Receipt of Swine Influenza Vaccine in 1976-1977: Results of a Two-State Study. American Journal of Epidemiology [Internet]. 1991 [2022 Feb. 01]; 133 (9): 940-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115973>

59. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kulldorff M, Fireman BH, et al. H1N1 and Seasonal Influenza Vaccine Safety in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am. J. Prev. Med.* [Internet]. 2011 [2022 Feb. 01]; 41 (2): 121-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.04.004>
60. Hansen J, Goddard K, Timbol J, Zhang L, Lewis N, Dunkle L, et al. Safety of Recombinant Influenza Vaccine Compared to Inactivated Influenza Vaccine in Adults: An Observational Study. *Open Forum Infect. Dis.* [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 7 (6): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa179>
61. Luo C, Jiang Y, Du J, Tong J, Huang J, Lo Re III V, et al. Prediction of post.vaccination Guillain-Barré syndrome using data from a passive surveillance system. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* [Internet]. 2021 [2022 Feb. 01]; 30 (5): 602-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.5196>
62. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, et al. Guillain-Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults. A Population-Based Study. *Arch. Intern. Med.* [Internet]. 2006 [2022 Feb. 01]; 166 (20): 2217-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.20.2217>
63. Stowe J, Andrews N, Wise L y Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With Influenza Vaccine and Influenzalike Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2009 [2022 Feb. 01]; 169 (3): 382-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn310>
64. Huang WT, Yang HW, Liao TL, Wu WJ, Yang SE, Chih YC, et al. Safety of Pandemic (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines in Taiwan: A Self-Controlled

- Case Series Study. PLOS ONE [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 8 (3): 1-7.  
Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058827>
65. Gensicke H, Datta AN, Dill P, Schindler C y Fischer D. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome after surgery. European Journal of Neurology [Internet]. 2012 [2022 Feb. 01]; 19 (9): 1239-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03730.x>
66. Yih WK, Lee GM, Leiu TA, Ball R, Kulldorff M, Rett M, et al. Surveillance for Adverse Events Following Receipt of Pandemic 2009 H1N1 Vaccine in the Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System, 2009-2010. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2012 [2022 Feb. 01]; 175 (11): 1120-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kws197>
67. Kamath A, Maity N y Nayak MA. Facial Paralysis Following Influenza Vaccination: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System Database. Clin. Drug. Investig. [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 40: 883-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00952-0>
68. Layton JB, McGrath LJ, Sahrman JM, Ma Y, Dharnidharka VR, O'Neil C, et al. Comparative safety of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. Vaccine [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 38 (33): 5178-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.020>
69. Leite A, Thomas SL y Andrews NJ. Do delays in data availability limit the implementation of near real-time vaccine safety surveillance using the Clinical Practice Research Datalink?. Pharmacoepidemiol. Drug Saf.

- [Internet]. 2017 [2022 Feb. 01]; 27 (1): 25-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.4356>
70. Baxter R, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Caspard H y Ambrose CS. Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2-39 years. Vaccine [Internet]. 2017 [2022 Feb. 01]; 35 (9): 1254-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.062>
71. Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L y Haberg SE. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. European Journal of Epidemiology [Internet]. 2016 [2022 Feb. 01]; 31: 67-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0047-0>
72. Prestel J, Volkens P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung HP y Keller B. Risk of Guillain-Barré syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. [Internet]. 2014 [2022 Feb. 01]; 23 (11): 1192-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.3638>
73. Vellozzi C, Iqbal S, Stewart B, Tokars J y DeStefano F. Cumulative Risk of Guillain-Barré Syndrome Among Vaccinated and Unvaccinated Populations During the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. Am. J. Public Health [Internet]. 2014 [2022 Feb. 01]; 104 (4): 696-701. Disponible en: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301651>
74. Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Sturkenboom M, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barré Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines ☆. Vaccine

- [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 31 (40): 4448-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.032>
75. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect.* [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 13 (9): 769-76. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70104-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70104-X)
76. Bardage C, Örtqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF y Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* [Internet]. 2011 [2022 Feb. 01]; 343: 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5956>
77. Fujimori M, Hasegawa S, Sasaoka S, Iguchi K y Nakamura M. A study of the association between seasonal influenza vaccines and the increased risk of Guillain-Barré syndrome using Vaccine Adverse Event Reporting System, 2018-2019. *Int. j. pharm. Sci.* [Internet]. 2021 [2022 Feb. 01]; 76 (9): 437-43. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2021/00000076/0000009/art00007;jsessionid=j5me6efockoa.x-ic-live-02>
78. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB y Holman RC. Guillain-Barré Syndrome and the 1978-1979 Influenza Vaccine. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1981 [2022 Feb. 01]; 304: 1557-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM198106253042601>
79. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES y Schonberger LB. Guillain-Barré Syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. *JAMA*

- [Internet]. 1982 [2022 Feb. 01]; 248 (6): 698. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330060038030>
80. Marks JS y Halpin TJ. Guillain-Barré Syndrome in Recipients of A/New Jersey Influenza Vaccine. JAMA [Internet]. 1980 [2022 Feb. 01]; 243 (24): 2490-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03300500016019>
81. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following H1N1 Influenza Vaccination in Quebec. JAMA [Internet]. 2012 [2022 Feb. 01]; 308 (2): 175-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7342>
82. Chang KH, Lyu RK, Lin WT, Huang YT, Lin HS y Chang SH. Guillain-Barre Syndrome After Trivalent Influenza Vaccination in Adults. Front. Neurol. [Internet]. 2019 [2022 Feb. 01]; 10: 768. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00768>
83. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y y Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. European Journal of Epidemiology [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 35: 363-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00596-1>
84. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. European Journal of Epidemiology [Internet]. 2013 [2022 Feb. 01]; 28: 433-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9797-8>
85. Grimaldi L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset JM, Papeix C, et al. Guillain-Barré Syndrome, Influenza-like Illnesses, and Influenza Vaccination During Seasons With and Without Circulating A/H1N1 Viruses. American



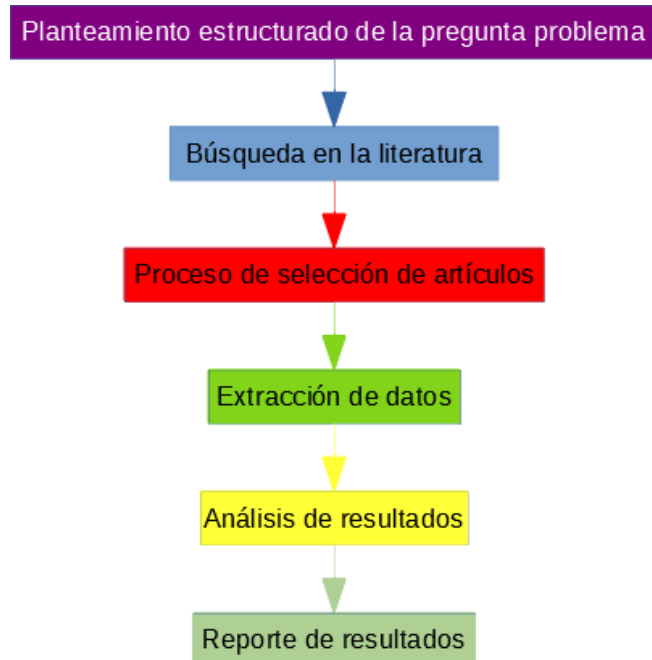
- Journal of Epidemiology [Internet]. 2011 [2022 Feb. 01]; 174 (3): 326-35.  
Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr072>
86. Lee H, Kim HJ, Choe YJ y Shin JY. Signals and trends of Guillain-Barré syndrome after the introduction of live-attenuated vaccines for influenza in the US and South Korean adverse event reporting systems. Vaccine [Internet]. 2020 [2022 Feb. 01]; 38 (34): 5464-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.038>
87. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine [Internet]. 2011 [2022 Feb. 28]; 29 (3): 599-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>
88. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. [Internet]. 2010 [2022 Feb. 28]; 59 (21): 657-61. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5921a3.htm>
89. Stowe J, Andrews N, Wise L y Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. Am. J. Epidemiol. [Internet]. 2009 [2022 Feb. 28]; 169 (3): 382-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn310>
90. Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I y Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir. Viruses

[Internet]. 2011 [2022 Feb. 11]; 5 (5): 299-305. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00229.>

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1.

#### DISEÑO GRÁFICO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA



## Anexo 2.

### GENERACIÓN DEL ALGORITMO DE BÚSQUEDA EN BASE A LOS ENCABEZADOS DE TÉRMINOS MÉDICOS

Generación del Algoritmo de Búsqueda	
Guillain-Barre Syndrome	Influenza Vaccines
<p><b><i>guillain AND barre:</i></b></p> <p>Guillain-Barre Syndrome            Guillain Barre Syndrome            Syndrome, Guillain-Barre            Guillain-Barré Syndrome            Guillain Barré Syndrome            Guillain-Barré Syndromes            Syndrome, Guillain-Barré            Syndromes, Guillain-Barré            Landry-Guillain-Barre Syndrome            Landry Guillain Barre Syndrome            Syndrome, Landry-Guillain-Barre            Guillain-Barre Syndrome, Familial            Familial Guillain-Barre Syndrome            Familial Guillain-Barre Syndromes            Guillain Barre Syndrome, Familial            Guillain-Barre Syndromes, Familial            Syndrome, Familial Guillain-Barre            Syndromes, Familial Guillain-Barre</p>	<p><b><i>influenza AND vaccine:</i></b></p> <p>Influenza Vaccine            Vaccine, Influenza            Influenza Virus Vaccine            Vaccine, Influenza Virus            Virus Vaccine, Influenza            High-Dose Trivalent Influenza Vaccine            High Dose Trivalent Influenza Vaccine            Monovalent Influenza Vaccine            Influenza Vaccine, Monovalent            Vaccine, Monovalent Influenza            Trivalent Influenza Vaccine            Influenza Vaccine, Trivalent            Vaccine, Trivalent Influenza            Universal Influenza Vaccine            Influenza Vaccine, Universal            Vaccine, Universal Influenza            Intranasal Live-Attenuated Influenza            Vaccine</p>
<p><b><i>guillaine AND barre:</i></b></p> <p>Guillaine-Barre Syndrome            Guillaine Barre Syndrome            Syndrome, Guillaine-Barre</p>	<p>Intranasal Live Attenuated Influenza            Vaccine            Trivalent Live Attenuated Influenza            Vaccine            Quadrivalent Influenza Vaccine            Influenza Vaccine, Quadrivalent            Vaccine, Quadrivalent Influenza</p>
<p><b><i>acute AND autoimmune AND neuropathy:</i></b></p> <p>Acute Autoimmune Neuropathy            Autoimmune Neuropathy, Acute</p>	<p><b><i>influenza AND vaccines:</i></b></p> <p>Influenza Vaccines            Influenza Virus Vaccines            Monovalent Influenza Vaccines</p>

Neuropathy, Acute Autoimmune	Influenza Vaccines, Monovalent Vaccines, Monovalent Influenza Universal Influenza Vaccines
<p><b><i>acute AND autoimmune AND neuropathies:</i></b></p> <p>Acute Autoimmune Neuropathies Autoimmune Neuropathies, Acute Neuropathies, Acute Autoimmune</p>	<p><b><i>flu AND vaccine:</i></b></p> <p>Flu Vaccine Vaccine, Flu Universal Flu Vaccine Flu Vaccine, Universal Vaccine, Universal Flu</p>
<p><b><i>acute AND inflammatory AND polyneuropathy:</i></b></p> <p>Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Inflammatory Polyneuropathy Acute Polyneuropathy Acute, Inflammatory Acute Inflammatory Polyneuropathy Inflammatory Polyneuropathy, Acute Polyneuropathy, Inflammatory Demyelinating, Acute Polyneuropathy, Acute Inflammatory</p>	
<p><b><i>acute AND inflammatory AND polyneuropathies:</i></b></p> <p>Acute Inflammatory Polyneuropathies Inflammatory Polyneuropathies, Acute Polyneuropathies, Acute Inflammatory</p>	<p><b><i>flu AND vaccines:</i></b></p> <p>Flu Vaccines Universal Flu Vaccines</p>
<p><b><i>acute AND inflammatory AND polyradiculoneuropathy:</i></b></p> <p>Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Polyradiculoneuropathy, Acute Inflammatory Acute Inflammatory Polyradiculoneuropathy Polyradiculoneuropathy, Acute Inflammatory Demyelinating Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, Acute</p>	<p><b><i>LAIV AND vaccine:</i></b></p> <p>LAIV Vaccine Vaccine, LAIV</p>

Demyelinating Polyradiculoneuropathy, Acute Inflammatory	
<b>acute AND inflammatory AND polyradiculoneuropathies:</b> Inflammatory Polyradiculoneuropathies, Acute Polyradiculoneuropathies, Acute Inflammatory Acute Inflammatory Polyradiculoneuropathies	<b>Influenzavirus AND vaccine:</b> Vaccine, Influenzavirus Influenzavirus Vaccine
<b>acute AND infectious AND polyneuritis:</b> Acute Infectious Polyneuritis Infectious Polyneuritis, Acute Polyneuritis, Acute Infectious	<b>Influenzavirus AND vaccines:</b> Influenzavirus Vaccines
<b>Síntesis Inicial del Algoritmo de Búsqueda</b>	
<b>(guillain OR guillaine) AND barre:</b> guillain AND barre guillaine AND barre	<b>... AND (vaccine OR vaccines):</b> ... AND vaccine ... AND vaccines
<b>acute AND (autoimmune OR inflammatory OR infectious) AND (neuropathy OR neuropathies OR polyneuropathy OR polyneuropathies OR polyradiculoneuropathy OR polyradiculoneuropathies OR polyneuritis)</b> acute AND autoimmune AND neuropathy acute AND autoimmune AND neuropathies acute AND inflammatory AND polyneuropathy acute AND inflammatory AND polyneuropathies acute AND inflammatory AND polyradiculoneuropathy acute AND inflammatory AND polyradiculoneuropathies	<b>(influenza OR flu OR LAIV OR influenzavirus) AND...:</b> influenza AND ... flu AND ... LAIV AND ... influenzavirus AND ...  <b>(influenza OR flue OR LAIV OR influenzavirus) AND (vaccine or vaccines):</b> influenza AND vaccine influenza AND vaccines flu AND vaccine flu AND vaccines LAIV AND vaccine influenzavirus AND vaccine influenzavirus AND vaccines

acute AND infectious AND polyneuritis	
<b>Síntesis Final del Algoritmo de Búsqueda</b>	
<p><b>1. (influenza OR flu OR LAIV OR influenzavirus) AND (vaccine OR vaccines) AND (guillain OR guillaine) AND barre</b></p> <p><b>2. (influenza OR flu OR LAIV OR influenzavirus) AND (vaccine OR vaccines) AND acute AND (autoimmune OR inflammatory OR infectious) AND (neuropathy OR neuropathies OR polyneuropathy OR polyneuropathies OR polyradiculoneuropathy OR polyradiculoneuropathies OR polyneuritis)</b></p>	

### Anexo 3.

## ALGORITMOS DE BÚSQUEDA ESPECÍFICOS POR CADA BASE DE DATOS

Algoritmos de búsqueda específicos
<b>PubMed</b>
<p><i>("influenza s"[All Fields] OR "influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields] OR "influenzae"[All Fields] OR "influenzas"[All Fields] OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "flu"[All Fields]) OR "LAIV"[All Fields] OR ("orthomyxoviridae"[MeSH Terms] OR "orthomyxoviridae"[All Fields] OR "influenzavirus"[All Fields])) AND ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields] OR ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields])) AND ("guillain"[All Fields] OR "guillaine"[All Fields]) AND "barre"[All Fields]</i></p>



("influenza s"[All Fields] OR "influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields] OR "influenzae"[All Fields] OR "influenzas"[All Fields] OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "flu"[All Fields]) OR "LAIV"[All Fields] OR ("orthomyxoviridae"[MeSH Terms] OR "orthomyxoviridae"[All Fields] OR "influenzavirus"[All Fields])) AND ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields] OR ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields])) AND ("acute"[All Fields] OR "acutely"[All Fields] OR "acutes"[All Fields]) AND ("autoimmune"[All Fields] OR "autoimmunity"[MeSH Terms] OR "autoimmunity"[All Fields] OR "autoimmunities"[All Fields] OR "autoimmunization"[All Fields] OR "autoimmunizing"[All Fields] OR ("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields]) OR ("infectious"[All Fields] OR "infectiousness"[All Fields])) AND ("neuropathies"[All Fields] OR "neuropathy"[All Fields] OR ("neuropathies"[All Fields]

OR "neuropathy"[All Fields]) OR ("polyneuropathies"[MeSH Terms] OR "polyneuropathies"[All Fields] OR "polyneuropathy"[All Fields]) OR ("polyneuropathies"[MeSH Terms] OR "polyneuropathies"[All Fields] OR "polyneuropathy"[All Fields]) OR ("polyradiculoneuropathy"[MeSH Terms] OR "polyradiculoneuropathy"[All Fields] OR "polyradiculoneuropathies"[All Fields]) OR ("polyradiculoneuropathy"[MeSH Terms] OR "polyradiculoneuropathy"[All Fields] OR "polyradiculoneuropathies"[All Fields]) OR ("neuritis"[MeSH Terms] OR "neuritis"[All Fields] OR "polyneuritis"[All Fields]))

**Scopus (TITLE-ABS-KEY)**

( ( influenza OR flu OR laiv OR influenzavirus ) AND ( vaccine OR vaccines ) AND ( guillain OR guillaine ) AND barre )

( ( influenza OR flu OR laiv OR influenzavirus ) AND ( vaccine OR vaccines ) AND acute AND ( autoimmune OR inflammatory OR infectious ) AND ( neuropathy OR neuropathies OR polyneuropathy OR polyneuropathies OR polyradiculoneuropathy OR polyradiculoneuropathies OR polyneuritis ) )

**Web of Science (All Fields)**

((influenza OR flu OR LAIV OR influenzavirus) AND (vaccine OR vaccines) AND (guillain OR guillaine) AND barre)

((influenza OR flu OR LAIV OR influenzavirus) AND (vaccine OR vaccines) AND acute AND (autoimmune OR inflammatory OR infectious) AND (neuropathy OR neuropathies OR polyneuropathy OR polyneuropathies OR polyradiculoneuropathy OR polyradiculoneuropathies OR polyneuritis))

**Anexo 4.**

**HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE CALIDAD: ESCALA DE  
NEWCASTLE-OTTAWA PARA ESTUDIOS DE COHORTE**

<b>NOS – Estudio de Cohorte</b>			
<b>Selección</b>			
<u>1. Representatividad de la cohorte expuesta</u>			
*Representatividad real de la media de "algo" en la comunidad	*Algo representativo de la media de "algo" en la comunidad	Grupo selectivo de participantes o voluntarios	No hay descripción de dónde deriva la cohorte
<u>2. Selección de la cohorte no expuesta</u>			
*Se obtuvo de la misma comunidad que la cohorte expuesta	Obtenido de un origen diferente a la cohorte expuesta		No hay descripción del origen de la cohorte no expuesta
<u>3. Comprobación de la exposición</u>			
*Registro seguro y confiable	*Intervención estructurada	Autoreporte escrito	Sin descripción
<u>4. Demostración de que el resultado de interés no se encontraba al inicio del estudio</u>			
*Si		No	
<b>Comparabilidad</b>			
<u>1. Comparabilidad de las cohortes en la base del diseño o análisis</u>			

*Estudio de controles por “factor más importante”		*Estudio de controles por cualquier “factor adicional” (factores secundarios o adicionales)	
<b>Resultado</b>			
<u>1. Evaluación del resultado</u>			
*Evaluación con ciego independiente	*Enlace de registro	Autoreporte	Sin descripción
<u>2. Fue el seguimiento lo suficientemente largo para que ocurran los resultados</u>			
*Si (periodo de seguimiento adecuado)		No	
<u>3. Seguimiento adecuado de las cohortes</u>			
*Seguimiento completo de todos los sujetos	*Pérdida de sujetos que no producirán sesgo (se describe la pérdida de sujetos %)	Porcentaje de sujetos que fueron seguidos, sin descripción de los sujetos perdidos	No se menciona

**Nota:** En la sección de Comparabilidad se puede obtener un máximo de 2 estrellas.

**Referencia:** Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M y Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospita [Internet; citado 2021 Ago. 7]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)

**Anexo 5.**

**HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE CALIDAD: ESCALA DE  
NEWCASTLE-OTTAWA PARA ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES**

<b>NOS – Estudio de Casos y Controles</b>		
<b>Selección</b>		
<u>1. Es la definición del caso adecuada?</u>		
*Sí, con validación independiente	Sí, por ejem. registros históricos o basado en auto-reportes	Sin descripción
<u>2. Representatividad de los casos</u>		
*Consecuente o evidente representatividad de los casos	Riesgo potencial de sesgo de selección o no es mencionado	
<u>3. Selección de los controles</u>		
*Controles de la comunidad	Controles hospitalarios	Sin descripción
<u>4. Definición de controles</u>		
*Sin historia de la enfermedad	Sin descripción del origen	
<b>Comparabilidad</b>		
<u>1. Comparabilidad de los casos y controles en base al diseño o análisis</u>		
*Estudio de controles por “factor más importante”	*Estudio de controles por cualquier “factor adicional” (factores secundarios o adicionales)	
<b>Exposición</b>		
<u>1. Comprobación de la exposición</u>		

*Registro comprobable	*Entrevista estructurada con estado de ciego para casos/controlados	Intervención sin cegamiento de casos/controlados	Auto-reporte escrito o únicamente registro de médico	Sin descripción
<u>2. Mismo método de comprobación para casos y controles</u>				
*Si		No		
<u>3. Porcentaje de no respuesta</u>				
*Mismo porcentaje para ambos grupos	Se describió el porcentaje de no respuesta	Porcentaje diferente y no designado		

**Nota:** En la sección de Comparabilidad se puede obtener un máximo de 2 estrellas.

**Referencia:** Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M y Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital [Internet; citado 2021 Ago. 7]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)

## Anexo 6.

### MODELO DE INTERPRETACIÓN DE LA ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA

Interpretación de la NOS			
Calificación	Selección	Comparabilidad	Resultado/Exposición
<b>Bajo riesgo</b>	3 o 4 estrellas	Y 1 o 2 estrellas	Y 2 o 3 estrellas
<b>Moderado riesgo</b>	2 estrellas	Y 1 o 2 estrellas	Y 2 o 3 estrellas
<b>Alto riesgo</b>	0 o 1 estrella	O 0 estrellas	O 0 o 1 estrellas

**Nota:** Sólo serán aceptados los estudios que obtengan una calificación de “Bajo riesgo”.

**Referencia:** Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Bruno R, Mattick RP. Parental Supply of Alcohol in Childhood and Risky Drinking in Adolescence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2017 Mar. 09 [citado 2020 Nov. 21]; 14(3): 187. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph14030287>