

Vacuna Influenza estacional beneficio y seguridad

Autor: QF. Adiel Saldaña Vidal

Revisores: Dr. Rodrigo Vásquez De Kartzow/QF. María Francisca Aldunate González

La vacuna Influenza estacional, es un producto farmacéutico que, en los últimos 70 años, se ha administrado a cientos de millones de personas en el mundo, con el fin de prevenir las consecuencias de la influenza¹⁻³.

Para entender de mejor manera la relevancia de la inmunización contra la influenza, a continuación se resumen las principales características de dicha enfermedad, su etiología, sintomatología y complicaciones.

INFLUENZA ESTACIONAL

La influenza estacional es una infección respiratoria aguda viral, causada por el virus influenza, que circula a nivel global y se propaga fácilmente de persona a persona, a través de pequeñas gotas y aerosoles de secreciones respiratorias que producen las personas infectadas al toser, estornudar o hablar. Aunque en menos frecuencia, también es posible contraer influenza si se toca una superficie o un objeto contaminado con el virus y luego se toca la boca, la nariz o los ojos¹⁻⁴.

La infección tiene una duración aproximada de una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea y malestar general importante, tos seca, dolor de garganta y rinitis, presentando complicaciones, que en los casos más graves puede llevar a generar hospitalización y muerte¹⁻³.

Hay cuatro tipos de virus influenza estacional: A, B, C y D, siendo los tipos A y B los principales virus circulantes, dado que son los que pueden llegar a causar brotes epidémicos o epidemias estacionales de la enfermedad; fuera de la estación, ocasionalmente causan algunos casos o brotes. La cepa C posee un bajo impacto en salud pública, dado que suele generar infecciones leves de baja frecuencia, y el tipo D afecta principalmente al ganado y no parece ser causa de infección o enfermedad en el ser humano¹⁻⁵.

De acuerdo con los informes de circulación de los virus respiratorios publicados por el Instituto de Salud Pública (ISP)⁶, en Chile, durante el periodo 2017-2019, se ha detectado una mayor circulación de virus Influenza, principalmente tipo A, en los meses de junio-julio, y un segundo aumento en septiembre – octubre, principalmente del tipo B.

Los grupos que presentan mayor riesgo de complicaciones, como hospitalización y muerte, tras la infección con virus Influenza, son: los adultos mayores, los niños menores de 5 años y, principalmente, los menores de 2 años, mujeres embarazadas, y personas con condiciones crónicas y/o inmunosuprimidos^{3,4}.

La edad es un factor determinante en la mortalidad; es así como, en Estados Unidos, en el periodo 1976-2007, el 90% de las muertes por influenza fueron en adultos de 65 años o más, mientras que datos en Singapur mostraron que las muertes asociadas a influenza fueron hasta 11,3 veces más probables en adultos mayores de 65 años, que en otros grupos etarios⁴.

En niños menores de 2 años, una revisión global del año 2008 estimó que, de un total de 8 millones de casos de influenza en este grupo etario, 1-2 millones fueron asociados con infección aguda severa de las vías respiratorias bajas, alcanzando hasta 111.500 muertes, la mayoría de ellas, presentadas en países en vías de desarrollo^{4,8}.

En mujeres embarazadas infectadas con el virus influenza se describen complicaciones como: muerte del feto, muerte neonatal, partos de pre-término y un bajo peso al nacer, además de defectos en el tubo neural y otros defectos en la gestación del bebé. El riesgo de infección severa en embarazadas puede verse exacerbado por la presencia de comorbilidades como asma, diabetes mellitus y obesidad⁴.

VACUNA INFLUENZA

La vacunación es la forma más efectiva de prevenir la influenza y sus complicaciones. Estimula la producción de anticuerpos, los que aparecen aproximadamente dos semanas después de la vacunación. Estos anticuerpos brindan protección contra la infección de los virus incluidos en la vacuna.

La inmunidad desarrollada en una temporada, no proporciona necesariamente inmunidad en las próximas temporadas, esto, principalmente, por los cambios de las cepas, variación antigénica e inmunidad debilitada. Es por ello que la OMS, en base a los datos de la red de vigilancia global, realiza recomendaciones para la formulación de vacunas influenza, dos veces en el año, en base a las cepas que se prevé circularán en el invierno de cada hemisferio. Así, para contar con vacunas efectivas, en febrero se publican las recomendaciones para actualizar las formulaciones de las vacunas para el hemisferio norte y en septiembre para las usadas en el hemisferio sur²⁻⁸.

Antes que una vacuna sea autorizada para ser comercializada en el país, se debe evaluar su seguridad, calidad y eficacia, a través de la realización de estudios clínicos, la revisión de antecedentes por la autoridad

reguladora durante el proceso de registro sanitario, apoyada por un comité de expertos, y el control de serie. Una vez iniciada su utilización en el mercado, se realiza la vigilancia de post comercialización, a modo de asegurar que el beneficio de la vacuna sea mayor al riesgo de producir algún evento adverso^{8,11-13}.

Las vacunas influenza son usadas y recomendadas tanto para adultos, como para adultos mayores, niños, embarazadas, y grupos especiales. En Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL), cada año revisa estas recomendaciones y actualiza los grupos objetivo a los cuales se dirigirá la campaña de vacunación; esta información se distribuye a toda la red asistencial pública y privada, a través de los lineamientos técnicos operativos de la campaña influenza, los que además se publican en la página web del MINSAL¹⁴.

En general, las vacunas influenza son vacunas trivalentes y tetravalentes que contienen una mezcla de las cepas de virus influenza tipos A y B, que se proyecta que serán las con mayor probabilidad de estar en circulación en la estación venidera, sin embargo, también han sido producidas vacunas monovalentes contra cepas que podrían ser candidatas a generar pandemia^{5,8}.

Las vacunas influenza pueden clasificarse en: vacunas en base a virus vivos atenuados, vacunas inactivadas y vacunas recombinantes^{3, 13-16}. En Chile, durante el periodo 2015-2020¹⁴, las campañas de vacunación de influenza han utilizado vacunas de tipo virus inactivado de tres componentes (trivalentes), adicionándose, el año 2020, vacunas tetravalentes, dada la alta demanda de la vacunación en contexto de la pandemia COVID-19, logrando, al 9 junio 2020, un 94,5% de cobertura total de los grupos objetivo, siendo ésta la cobertura más alta alcanzada en los últimos años a nivel país^{14,16-18}.

La vacuna influenza inactivada es fabricada en base a virus que se cultivan en huevos, método utilizado durante más de 70 años, el cual consiste en inyectar al huevo de gallina fertilizado la selección de virus que han sido recomendados (tipo A y B), los que posteriormente se cosechan y se inactivan.

Uno de los métodos de inactivación utilizados es la remoción de glicoproteínas de superficie a través de la aplicación de solvente orgánico, lo que permite reducir la reactogenicidad de la vacuna. La vacuna influenza inactivada contiene 15 ug de cada antígeno por 0,5mL de dosis de las tres o cuatro cepas de las vacunas seleccionadas^{5,18}.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LA VACUNA INFLUENZA ESTACIONAL?

La vacuna influenza estacional es la mejor forma de protegerse frente a esta enfermedad. Se ha demostrado que la vacunación logra reducir el riesgo de enfermedad por influenza, las hospitalizaciones, e incluso el riesgo de muerte pediátrica relacionados con esta infección. Por ejemplo, en Estados Unidos, durante el periodo 2017-2018, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) realizó un estudio que mostró que la vacunación contra la Influenza previno, en promedio, 6,2 millones de casos de Influenza, 3,2 millones de consultas médicas, 91.000 hospitalizaciones y 5.700 muertes asociadas dicha enfermedad¹⁹.

Como ya se explicó anteriormente, existen algunos grupos de riesgo que son especialmente vulnerables a las complicaciones causadas por la influenza, en los cuales el beneficio de la vacunación es disminuir tanto el riesgo de hospitalizaciones como sus complicaciones, por ejemplo, en embarazadas se consigue prevenir efectos como defectos en el tubo neural y otros defectos en la gestación del bebé¹⁹.

SEGURIDAD DE LA VACUNA INFLUENZA

La vacuna Influenza estacional es utilizada cada año por millones de personas. En nuestro país, en el periodo Marzo-Junio 2020, se administraron 7.643.204 dosis¹⁸, las que fueron recibidas por personas de diferentes grupos etarios, incluyendo

personas sanas o con comorbilidades, embarazadas, entre otros¹⁴. Esta amplia variedad de usuarios exige, en la práctica clínica, como requisito previo a su uso, cumplir con altos estándares de seguridad, tanto en la fase pre-registro sanitario, como en la post comercialización; en esta última se incluye la vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)¹².

La vacuna influenza, como cualquier otra vacuna, puede provocar ESAVI, dentro de los cuales se distinguen principalmente dos grupos: las reacciones leves y moderadas, y las serias.

Las leves y moderadas son aquellas que:

- se resuelven espontáneamente o requieren tratamiento ambulatorio
- son conocidas en su mayoría desde la fase de estudios clínicos
- poseen una frecuencia de aparición que va desde muy común ($\geq 10\%$) a no comunes ($<1\% - \geq 0,1\%$).

Por su parte, las serias son aquellas que:

- generan o prolongan la hospitalización
- provocan secuelas permanentes o incapacidad
- ponen en riesgo la vida y/o generan desenlace fatal
- se detectan mayoritariamente en la fase post comercialización
- en términos de frecuencia, la mayoría se caracteriza por ser clasificadas como raras ($<1\% - \geq 0,1\%$) ó muy raras ($<0,01\%$)

A continuación, se detallan ESAVI leves y moderadas, detectadas en el contexto de estudios clínicos abiertos, no controlados, realizados como requerimiento de actualización anual de las cepas de la vacuna influenza. Estos estudios incluyeron, al menos: 50 adultos entre los 18 y 60 años de edad y 50 adultos mayores de 61 años, y se registraron los síntomas presentados en los primeros tres días, los cuales se detallan en la tabla 11⁶.

Tabla 1:

ESAVI leves y moderados asociados a vacuna influenza estacional trivalente inactivada¹⁶.

ESAVI leves y moderados asociados a vacuna influenza	
Descripción	Frecuencia
Cefalea* (dolor de cabeza)	<1% - ≥0,1%
Dolor en el sitio de inyección	
Eritema en el sitio de inyección	
Fatiga	
Fiebre	
Hinchazón en el sitio de inyección	
Malestar	

*Generalmente desaparece sin tratamiento después de 1-2 días.

En cuanto a los ESAVI serios, en su mayoría son reacciones que se presentaron en la fase post comercialización; para algunos existen estudios o análisis para establecer algún grado de plausibilidad entre la vacuna y los eventos, y, para otros, sólo existen sospechas de ESAVI, presentando, hasta el momento, sólo una relación temporal que no se ha confirmado y que aún requiere mayor evidencia que permita establecer si existe o no una relación causal.

Dentro de los ESAVI serios que se han estudiado y poseen algún grado de plausibilidad con la vacuna Influenza, se encuentran: Anafilaxia, Síndrome de Guillain Barré y Síndrome Óculo Respiratorio.

Vacuna Influenza y Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción aguda, sistémica y que puede poner en riesgo la vida del paciente, e involucra múltiples sistemas orgánicos. En Estados Unidos, la tasa de casos por cualquier alérgeno es mayor a 100 casos 100.000 habitantes²⁰.

La vacuna influenza, como otros medicamentos, contiene diferentes componentes que podrían generar en raras ocasiones reacciones anafilácticas. El Instituto de medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés), revisó ocho estudios para evaluar el riesgo de anafilaxia después de la administración de la vacuna Influenza, de los cuales se descartaron siete que provenían de vigilancia pasiva y no poseían comparación con población no vacunada, por considerarse que carecían de fuerza en la evidencia epidemiológica. El estudio controlado restante (Greene *et al.*, 2010) carecía de validez y precisión para evaluar la relación entre anafilaxia y vacuna influenza. Sin embargo, al analizar la asociación de la evidencia mecanicista de 22 casos individuales cuya relación temporal y síntomas clínicos eran consistentes con anafilaxia, IOM señaló que existiría un “fuerte poder de asociación” entre la vacuna Influenza y la anafilaxia²¹.

Por otra parte, la literatura describe que en raras ocasiones se ha descrito anafilaxias en personas alérgicas al huevo²².

Aunque las reacciones anafilácticas son raras después de la vacunación, dado que ponen en riesgo la vida y son de inicio inmediato, se requiere que en los lugares donde se administran las vacunas, tanto el establecimiento como el personal de salud, cuenten con los requisitos necesarios para su tratamiento²².

Vacuna Influenza y Síndrome de Guillain-Barré

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica de inicio agudo y caracterizada por un rápido desarrollo de la debilidad motora. Se estima una incidencia de 0,4 a 4 casos por 100.000 personas por año. Aunque su etiología y fisiopatología no son completamente entendidas, se piensa que la enfermedad es de origen inmune, en la cual se formarían anticuerpos en respuesta a una variedad de estímulos como infecciones virales y bacterianas. En aproximadamente dos tercios de los casos, se reportan antecedentes de infecciones previas, siendo más frecuentes las infecciones gastrointestinales y respiratorias. Se ha descrito que el riesgo de desarrollar SGB, durante los 2 meses que siguen al episodio sintomático de la infección con *Campylobacter jejuni*, es aproximadamente 100 veces mayor que el riesgo de la población general en desarrollar SGB. Otros agentes infecciosos vinculados al desarrollo de SGB son: Virus de la Influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, Virus de la Inmunodeficiencia humana, Virus Epstein-Barr y Citomegalovirus, entre otros^{21,23,25}.

Se han realizado varios estudios del riesgo de SGB relacionado con la vacuna influenza. Los resultados han sido variables entre temporadas y tipo de vacunas.²¹⁻²⁶ En la mayoría de los estudios, se estableció que el riesgo de padecer esta enfermedad, luego de la vacunación contra influenza estacional, se ha estimado en 1-2 casos por cada millón de dosis administradas, pudiendo presentarse dentro de los 42 días siguientes a la exposición²¹⁻²⁷.

Estudios realizados en Canadá²⁸ y Reino Unido²⁷, señalan que el riesgo de padecer SGB luego de contraer influenza es mayor al riesgo de presentar este

síndrome tras la administración de la vacuna influenza. El estudio canadiense aplicó el modelo self-controlled, en el periodo 1993-2011, en el cual se utilizó vacuna influenza inactivada trivalente. Por su parte, el estudio realizado en Reino Unido utilizó la base de datos de práctica general (GPRD, una de las bases de datos más grandes a nivel mundial), en el periodo 1990-2005 y validándose tanto el diagnóstico clínico como la administración de la vacuna, aunque no se especificó el tipo de vacuna utilizada. No obstante el método utilizado, ambos estudios sugieren que es 17 veces más probable que se desarrolle un SGB al contagiarse de influenza que tras la administración de la vacuna influenza estacional.

En Chile se realizó una revisión de casos de SGB reportados mediante notificación pasiva al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre enero 2013 y junio 2018, estimándose que la tasa de SGB anual no sobrepasa, en ninguno de los años estudiados, los 0,6 casos por millón de dosis administradas, siendo el promedio 0,4 casos de SGB por millón de dosis administradas³⁰.

Vacuna Influenza y Síndrome Óculo-Respiratorio

El Síndrome Óculo-Respiratorio (SOR) se caracteriza por una variedad de síntomas que incluyen ojos rojos bilaterales, tos, sibilancias, opresión en el pecho, dificultad para respirar, dolor de garganta y dificultad para tragar o hinchazón facial, que ocurren dentro de las 2 a 24 horas posteriores a la vacunación contra la influenza y generalmente se resuelven dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas (Skowronski *et al.*, 2003). Los síntomas generalmente son leves y se resuelven rápidamente sin un tratamiento específico (National Advisory Committee on Immunization 2001, CDC 2010). El SOR se describió por primera vez después del uso de la vacuna contra la influenza en Canadá y se ha relacionado con mayores proporciones de microagregados de viriones no divididos en la vacuna. Se desconoce la patogénesis del SOR y no se cree que se deba direc-

tamente a la hipersensibilidad de tipo I a la vacuna. Basado en cuatro estudios controlados (De Serres *et al.*, 2004; Hambidge *et al.*, 2006; Scheifele *et al.*, 2003; Skowronski *et al.*, 2003) y teniendo en cuenta la evidencia mecanicista, el Comité del IOM (2011) manifestó tener un grado moderado de confianza en la evidencia que sugiere un mayor riesgo de una relación causal entre SRO y dos vacunas particulares utilizadas en Canadá^{5,21}.

En cuanto a los ESAVI serios notificados en la fase post comercialización, de los cuales sólo se menciona una relación temporal, sin estudios que establezcan plausibilidad, se encuentran: trombocitopenia transitoria, linfadenopatía y encefalomiелitis^{5,16,17}.

Precauciones^{16,17,22,30}

Dentro de las precauciones descritas para la vacuna Influenza, se describen:

- En pacientes que han padecido de SGB en una ventana de riesgo de 6 semanas posterior a la vacunación anterior de Influenza, la decisión de administrar nuevamente la vacuna debe estar basada en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.
- En lugares donde se administra la vacuna se debe contar con tratamiento y supervisión médica apropiada ante la posibilidad de presentar reacciones anafilácticas.
- Pacientes con inmunosupresión endógena o iatrogénica pueden presentar una respuesta inmunológica disminuida.

Contraindicaciones^{16,17,22}

Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna Influenza.

Es importante tener presente, que a pesar de los ESAVI, precauciones y contraindicaciones antes descritos, la vacunación sigue siendo la mejor forma de prevenir la influenza y sus complicaciones severas, incluyendo el riesgo de muerte²⁶⁻²⁹.

REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Influenza. [Internet]. Génova: WHO; c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/en/>
2. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A, Influenza. BMJ. [Internet] 2016; [citada 8 junio 2020] 355(i6258). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5141587/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. [Internet]. Atlanta; CDC; 2019. [actualizada 5 septiembre 2019; citada 12 junio 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>
4. Organización Mundial de la Salud. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 Weekly Epidemiological Record [Internet] 2012; [citada 12 junio 2020] 87(47):461-476. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
5. Organización Mundial de la Salud. Vaccine safety [Internet]. Génova: WHO; c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1
6. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de virus respiratorios. [Internet]. Santiago:ISP; 2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/virusrespiratorios>
7. Instituto de Salud Pública. Listado histórico de informes de circulación de virus respiratorios. [Internet]. Santiago:ISP;2019 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020], Disponible en: <http://www.ispch.cl/listadoinformescirculacionvirusrespiratorios2019>
8. Konndrich J, Rosenthal M, Influenza in Children. Curr Opin Pediatr. [Internet] 2017; [citada 8 junio 2020] 29(3):297-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346272/>

9. Centers for Disease Control and Prevention. Virus de la influenza: variaciones antigénicas menores y mayores. [Internet]. Atlanta: CDC; 2019 [actualizada 15 octubre 2019; citada 8 junio 2020] Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
10. Organización Mundial de la Salud. Influenza, Vaccine viruses [Internet]. Génova: WHO;c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/consultation202009/en/>
11. Trombetta C, Giancchetti E and Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. Hum Vaccin Immunother. [Internet] 2018; [citada 8 junio 2020]14(3): 657–670. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297746/>
12. Saldaña A. Seguridad de Vacunas. Boletín de farmacovigilancia de vacunas [Internet] 2015; [citada 8 junio 2020] (1): 1-5. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/farmacovigilancia_vacunas/boletines/boletin1
13. Ortiz de Lejarazu L, Tamames Gómez S. La gripe y las vacunas frente a la gripe: presente y futuro. Rev. Pediatr. Aten Primaria. [Internet] 2014; [citada 8 junio 2020] 16 (63): 253-258. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000400013&lng=es.
14. Ministerio de Salud de Chile. [Internet] Lineamientos Técnico Operativos de campaña Influenza 2020. [citada 8. Junio. 2020] Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/lineamientos-tecnico-operativos-de-campana-influenza-2020/>
15. Plotkin S. The Influenza Vaccine Mess. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society [Internet] 2018; [citada 8 junio 2020] 7(3):178–80. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy057>
16. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-1007 [citada 8 junio 2020]
17. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2547 [citada 8 junio 2020]
18. Departamento de Estadísticas e Información de Salud Información. Cobertura de vacunación, campaña influenza 2020 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2020 [actualizada 8 junio 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: https://deis.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/Dashboard_Influenza_2020.html
19. Centers for Disease Control and Prevention. Virus de la influenza: variaciones antigénicas menores y mayores [Internet]. Atlanta: CDC; [actualizada 3 diciembre 2020; citada 8 junio 2020] Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-benefits.htm>
20. McNeil M. Vaccine-Associated Anaphylaxis, Curr Treat Options Allergy [Internet] 2019; [citada 8 junio 2020] 6(3):297-308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815089/>
21. Institute of Medicine. Adverse Effects of vaccines evidence and causality. Washigthon, D.C: The National Academies Press; 2012.
22. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. MMWR Recomm Rep [Internet] 2019; [citada 8 junio 2020] 68(No. RR-3):1–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6803a1>
23. McGrogan A, Madle G, Seaman H, De Vries C. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. Neuroepidemiology. [Internet] 2009; [citada 8 junio 2020] 32(2):150-63. doi: 10.1159/000184748.
24. 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; [citada 8 junio 2020] 29(3):599–612. DOI:10.1016/j.
25. McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré Syndrome following Infection with Campylobacter Jejuni. Am J Epidemiol. [Internet] 2001; [citada 8 junio 2020] 153(6): 610-614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257070/>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Guillain Barre Syndrome. [Internet] Atlanta: CDC; 2019 [actualizada 28 junio 2019; citada 8 junio 2020] Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
27. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With. Am J Epidemiol. [Internet] 2009; [citada 8 junio 2020] 169:382–388. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033158/>

28. Kwong J, Vasa P, Campitelli M, Hawken S, Wilson K, Rossella L. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2013; [citada 12 junio 2020] 13(9):769-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810252/>
29. Vellozzi C, Iqbal Sh, Broder K. Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2014; [citada 12 junio 2020] 58(8):1149-55. doi: 10.1093/cid/ciu005.
30. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución exenta N°4971/2018. Actualiza folletos de información a profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen vacuna anti influenza. [publicada 31 agosto 2018; citada 12 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2018/09/Resoluci%C3%B3n%20exenta%20N%C2%B04971%2031.08.2018%20.pdf>.