

Relación entre mielitis transversa y vacunas: actualización y revisión de la literatura

Martínez T. Jesús ¹, Pineda Ch. Milagro ¹, Ojeda Daniel ^{1,2}

¹Estudiante de pregrado, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ²Médico Cirujano, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ³Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas-Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete".

RESUMEN

La mielitis transversa (MT) es un síndrome clínico caracterizado por una inflamación y desmielinización aguda de la médula espinal. Esta entidad tomó relevancia pública en septiembre de 2020 cuando fueron suspendidos los ensayos clínicos de la vacuna ChAdOx1 para SARS-CoV-2, desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford, por casos de MT en tres participantes. Al respecto, esta investigación se plantea recopilar la información disponible que relacione casos de MT con vacunas a nivel mundial. En este sentido, se llevó a cabo una investigación descriptiva, con diseño documental, donde se efectuó la revisión sistemática de publicaciones disponibles en las bases de datos: "PubMed", "Redalyc" y "SciELO", desde el 01/2000 al 04/2021, que presentan casos clínicos de MT pos-vacunación. Se estudiaron 49 casos de MT posterior a la vacunación contra diferentes virus y bacterias, 81,8 % de los mismos sucedieron en el primer mes. Se argumenta que los antígenos de las vacunas o sus adyuvantes pueden propiciar complicaciones autoinmunes que explican este fenómeno. Sin embargo, los análisis estadísticos no encuentran relación causal clara, mientras que existe evidencia que sugiere que las vacunas pueden contribuir a que se manifieste un trastorno autoinmune subyacente. El riesgo de MT pos-vacunación parece ser muy pequeño o depender del azar, mientras que el beneficio derivado de la vacunación está demostrado, incluso para disminuir los trastornos autoinmunitarios. No obstante, es importante notificar y estudiar estos

casos para la realización de estimaciones certeras en el futuro, contribuyendo al desarrollo de la medicina de precisión y personalizada.

Palabras clave: Mielitis Transversa; Vacunas; Post-Vacunación; Autoinmunidad; Series de Casos; COVID-19.

SUMMARY

Transverse myelitis (TM) is a clinical syndrome characterized by acute inflammation and demyelination of the spinal cord. This entity gained public relevance in September 2020 when clinical trials of the ChAdOx1 vaccine for SARS-CoV-2, developed by AstraZeneca and the University of Oxford, were suspended due to possible cases of MT in three participants. For this reason, this research aims to compile the available information that relates MT cases to vaccinations worldwide. In this sense, a descriptive research with documentary design was carried out through a systematic review of the publications available in the databases "PubMed", "Redalyc" and "SciELO" that presented clinical cases of post-vaccination TM from 01/2000 to 04/2021. We studied 49 cases of post-vaccination MT for different viruses and bacteria, 81.8 % of which occurred in the first month. In this sense, It's argued that vaccine antigens or their adjuvants may promote autoimmune complications that explain this phenomenon. However, statistical analyses find no certain causal relationship, while there is evidence to suggest that vaccines may contribute to the development of an underlying autoimmune disorder. The risk of post-vaccination MT appears to be very small or dependent on chance, whereas the benefit derived from vaccination is certain, including in decreasing autoimmune disorders. However, it is important to report and study these cases for accurate estimates in the future, contributing to the development of precise and personalized medicine.

Key words: Transverse Myelitis; Vaccines; Post-Vaccination; Autoimmunity; Case Series; COVID-19.

Responsable: Dr. Jesús Martínez.

ORCID: 0000-0003-1865-8460¹

ORCID: 0000-0002-5856-5421²

ORCID: 0000-0003-3839-3703³

Correo electrónico: jesusmartinez201298@gmail.com.

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 17-10-2021. Aceptado en su

versión final: 17-12-2021. Publicado On-line: 30-01-2022.

DOI: 10.54868/BVI.2021.32.2.2.

INTRODUCCIÓN

La mielitis transversa (MT) es el síndrome que resulta de un proceso inflamatorio y desmielinizante focal de la médula espinal, se caracteriza por la instauración aguda o subaguda de disfunción medular expresada en diversos grados de alteraciones bilaterales motoras, sensitivas y autonómicas. A su vez, estas alteraciones pueden presentarse en distintas configuraciones de acuerdo a la ubicación segmentaria de la noxa, su extensión longitudinal y el compromiso transversal de las vías neurales de la médula¹. No obstante, se manifiesta frecuentemente en forma de paresia, nivel sensitivo bien definido y disfunciones esfinterianas por debajo del nivel de la lesión².

Con la pandemia por COVID-19 se ha gestionado una paulatina actualización de la literatura disponible en diferentes áreas afines. Luego de la suspensión temporal de los estudios clínicos de la vacuna experimental ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contra el virus SARS-CoV-2, desarrollada por la empresa farmacéutica AstraZeneca y la Universidad de Oxford, se generó una controversia social luego de que se especulara, y posteriormente se confirmara, que la causa fue la aparición de síntomas compatibles con MT en un participante sano luego de recibir la segunda dosis de dicha vacuna, reportándose posteriormente otros dos casos de MT posiblemente relacionados con la vacuna³. Estos sucesos reformularon incógnitas referentes a la vacunación, su seguridad y riesgos.

Por lo antes expuesto, esta investigación tiene como objetivo principal recopilar y analizar la información disponible que relacione casos clínicos de MT con la administración de vacunas a nivel mundial. Asimismo, se realiza una revisión sistemática de los estudios existentes que buscan la posible relación causal entre MT y vacunas.

ANTECEDENTES

La mielitis, entendida como un término genérico que hace referencia a la inflamación de la medula espinal, puede clasificarse en función del área afectada⁴:

Mielitis transversa (MT); donde están lesionados uno o dos segmentos, especialmente de la materia blanca, pudiendo abarcar o no toda la latitud de los mismos.

Mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE); cuando la lesión abarca más de tres segmentos consecutivos, pudiendo igualmente abarcar o no todo el ancho de los mismos.

Poliomielitis; caracterizada por la afectación de

los cuernos anteriores de la materia gris.

Mieloradiculitis; se refiere a cuando la lesión compromete tanto la materia blanca como las raíces de los nervios espinales.

El presente trabajo abordará en específico a la MT y MTLE (usando MT indistintamente para ambos casos), que difieren solo en la extensión longitudinal de la lesión.

Se estima que la incidencia de la MT es entre 1,3 y 4,6 casos nuevos por millón de habitantes al año. No existe predisposición familiar, étnica, sexual ni variación geográfica descrita. Además, puede afectar a pacientes de todas las edades, pero se evidencian picos entre los 10-19 años y 30-39 años⁵. Por otro lado, puede presentarse en varias configuraciones clínicas, bien sea como un trastorno primario o como parte de trastornos multifocales como la esclerosis múltiple (EM) y la neuromielitis óptica (NMO), o de trastornos inflamatorios sistémicos como el lupus, síndrome de Sjögren, síndromes antifosfolípidos, neurosarcoidosis, entre otros².

No siempre se puede diferenciar con claridad a la MT de otros síndromes desmielinizantes del sistema nervioso central (SDSNC), sobre todo en sus albores. Esto es debido a que forman parte de un espectro continuo que varía desde aquellos con afectación focal, como la MT o la neuritis óptica (NO), hasta los multifocales o diseminados como EM, NMO y la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)⁶.

Con respecto a la EM, esta de hecho puede debutar en forma de MT idiopática, por lo que solo el seguimiento a lo largo del tiempo puede develar otras manifestaciones de ella. Aunque existen ciertos hallazgos que pueden indicar una mayor probabilidad de desarrollar EM en la siguiente década⁷. Por su parte, la NMO o síndrome de Devic, es un trastorno que consiste en focos de desmielinización en la médula espinal y/o los nervios ópticos, que también puede presentarse como MT aislada. Sin embargo, la NMO tiene anticuerpos específicos (Anti-acuaporina-4) y criterios diagnósticos distintos⁸.

Con el propósito de reducir la confusión diagnóstica y unificar la terminología, el Transverse Myelitis Consortium Working Group en 2002 propuso criterios diagnósticos para MT⁷ (Tabla 1), lo que resultó útil incluso para lograr una mejor distinción de sus diagnósticos diferenciales, tales como otros SDSNC, síndrome de Guillain-Barré (SGB), compresión medular por tumores y mielopatía aguda de origen vascular.

Se considera que la MT primaria posee un componente autoinmune importante en su patogenia, de forma tal, que se suele lesionar la

sustancia blanca y gris medular por mecanismos inflamatorios diversos, con infiltraciones de monocitos y linfocitos T en la lesión, además de una activación astrogliar y microglial⁹. Por su parte, se estima que en la etiología desencadenante de este proceso inflamatorio están implicados una serie de

factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Las infecciones tienen gran relevancia dentro de los factores ambientales descritos, puesto que, en cerca de la mitad de los casos se puede identificar un antecedente cercano de infección⁵.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Mielitis Transversa Idiopática Aguda

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Disfunción motora, sensitiva o autonómica atribuible a la médula espinal	Historia de la radiación previa a la columna vertebral en los últimos 10 años
Signos y/o síntomas bilaterales (no necesariamente simétricos)	Déficit clínico consistente con una trombosis de la arteria espinal anterior
Nivel sensitivo claramente definido	Vacíos de flujo anormal en la superficie de la médula espinal consistentes con MAV
Exclusión de la etiología compresiva por RM o mielografía	Enfermedad del tejido conectivo (sarcoidosis, lupus, síndrome de Bechet, entre otras)*
Progresión al nadir entre 4 horas y 21 días después de la aparición de los síntomas	Anomalías en la RM del cerebro que sugieren EM o historial de neuritis óptica aparente*
Evidencia de inflamación medular por pleocitosis del LCR, producción intratecal de IgG o hipercaptación de gadolinio	Manifestaciones en el SNC de sífilis, enfermedad de Lyme, micoplasma o infecciones virales*

EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; MAV: malformación arteriovenosa; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

*No excluye la mielitis transversa aguda asociada a la enfermedad particular.

Versión tomada de: Transverse Myelitis Consortium Working Group (2002)⁷

Entre los microorganismos que se han asociado a MT se encuentran bacterias como *Treponema pallidum* o *Borrelia burgdorferi* y, con más frecuencia, virus como el del sarampión, la influenza, hepatitis B (VHB), rubéola, citomegalovirus e incluso el SARS-CoV-2¹⁰. Por lo general, el trastorno suele manifestarse tiempo después de haberse resuelto el cuadro infeccioso (la mayoría dentro de 1 mes) y pocas veces es posible detectar a los microorganismos en el sistema nervioso, lo que representa un argumento a favor del componente autoinmune de la MT¹¹.

A pesar de los múltiples agentes causales de MT descritos entre un 10 %-45 % de casos, no se puede precisar un agente etiológico luego de una laboriosa búsqueda diagnóstica, por lo que estos se catalogan como idiopáticos⁵.

La descripción de casos de MT donde se proponen como agentes causales a diferentes vacunas ocurre desde mediados del siglo XX⁷. En efecto, resulta factible una relación entre vacunas y trastornos inmunomediados (en un pequeño número de pacientes predispuestos genéticamente), puesto que las mismas contienen antígenos de microorganismos asociados con estos trastornos, así como adyuvantes químicos cuya función es potenciar la respuesta inmune¹².

En un análisis previo se recolectaron 37 casos de MT relacionada con la vacunación desde 1970 a 2009. En el 73 % de los casos, los síntomas comenzaron en el primer mes posterior a la vacunación. La mayoría de los casos fueron consecutivos a la vacuna contra la hepatitis B (13 casos), seguido por la triple viral (SRP), triple bacteriana (DPT), antirrábica, antipolio oral, influenza, entre otras¹¹.

Por su parte, otra revisión encontró 71 casos reportados de SDSNC post-vacunación entre 1979 y 2013. La presentación más destacada fue la neuritis óptica que se presentó en 38 casos, la desmielinización diseminada multifocal en 30, la mielitis en 24 y encefalitis en 17. Igualmente, la media de tiempo entre la vacunación y el SDSNC fue de 14,2 días. La vacuna involucrada con mayor frecuencia fue la del virus de la influenza con 21 casos, seguida de las vacunas de los virus del papiloma humano (VPH), hepatitis A (VHA) y VHB, rabia, sarampión y rubéola⁴.

En la última década se ha acrecentado el interés por este tema luego de la descripción de casos de MT (y otros trastornos relacionados) posterior al uso de las relativamente noveles vacunas contra el VPH¹³ y contra la cepa pandémica de influenza A¹⁴, al igual que la presentación de nuevos casos

de vacunas previamente implicadas. Aunado a esto, durante la pandemia por el SARS-CoV-2 se ha reagudizado esta inquietud luego de los casos posteriores al uso de la ChAdOx1 nCoV-19³. Cabe destacar que décadas de experiencia han demostrado que la vacunación es un acto seguro para la población general. Por lo tanto, estos informes de casos deben considerarse con precaución, ya que es posible que dos eventos ocurrieran en estrecha proximidad sólo por casualidad. En tal sentido, se investigó al respecto actualizando la información relevante en cuanto al tema.

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, con diseño documental, en forma de revisión sistemática con la finalidad de examinar los casos reportados de pacientes con MT pos-vacunación descritos en la bibliografía existente. Se seleccionaron como fuentes de información las bases de datos electrónicas “PubMed”, “Redalyc” y “SciELO”. La estrategia de búsqueda se desarrolló estipulando un período entre 01/1948 y 04/2021, se utilizaron los descriptores (Transverse Myelitis) AND (Vaccin*) para PubMed, (Mielitis Transversa) AND (vacunación) para SciELO y (Mielitis Transversa) para Redalyc.

Se estudiaron los resúmenes de los artículos potencialmente validos en función del título encontrados con la estrategia de búsqueda y,

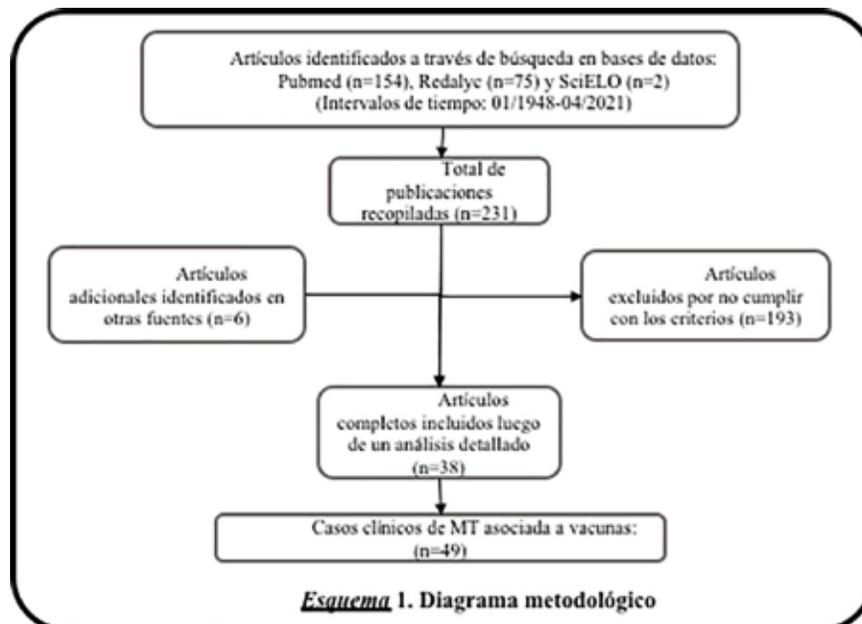
luego de un análisis de la información aportada en los resúmenes, se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para esta revisión:

- Publicaciones realizadas entre 01/2000 (debido a la falta de uniformidad de criterios diagnósticos de las publicaciones anteriores a la fecha) y 04/2021.
- Investigaciones publicadas en inglés o español.
- Reportes de casos clínicos, series de casos y revisiones que presenten casos clínicos de MT (o MTLE) posterior a vacunación.

Se incluyeron los casos de MT asociada a NMO debido que la MT forma parte del mismo síndrome y con frecuencia no se puede diferenciarlos claramente, sobretodo antes del consenso sobre criterios diagnósticos para NMO en 2015⁸.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda inicial nos permitió obtener un total de 231 publicaciones (154 en PubMed, 75 en Redalyc y 2 en SciELO), sin embargo, una vez aplicados los criterios de inclusión y llevado a cabo el proceso de selección se redujeron a 32 artículos que, junto a 6 casos citados en la bibliografía de los resultados de la búsqueda, representa un total de 38 publicaciones, a texto completo, en las cuales se presentan 49 casos clínicos de MT relacionada a la aplicación de vacunas (Esquema 1).



Una vez realizado el análisis completo de los casos fueron descartados 4 de los mismos debido a la falta de datos clínicos y diagnósticos de los pacientes, entre estos se encuentran 1 relacionado con la vacuna para influenza¹⁵, 1 con la del VPH¹⁶ y 2 para la vacuna contra *Borrelia*¹⁷. Paralelamente, se encontró que dos artículos diferentes describían el mismo caso clínico^{14,18}.

Entre los restantes 44 casos de MT tras vacunaciones (Tabla 2) se informan 11 relacionados con la vacuna de la influenza, 7 de los cuales incluyeron a los antígenos de la cepa pandémica de influenza A H1N1 (A/California/7/2009); 6 casos relacionados con la vacuna del VPH; 6 con la vacuna contra la hepatitis B; 4 con la vacuna de la fiebre amarilla, 2 con la novel vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) y con vacunas para meningococo (MCC), sarampión-parotiditis-rubeola (SPR), poliovirus (VPO), neumococo, fiebre tifoidea, rabia y encefalitis japonesa B se reportó un caso tras la utilización de cada una. Además, se informaron 7 casos de MT tras la utilización simultánea de múltiples vacunas (Gráfico 1).

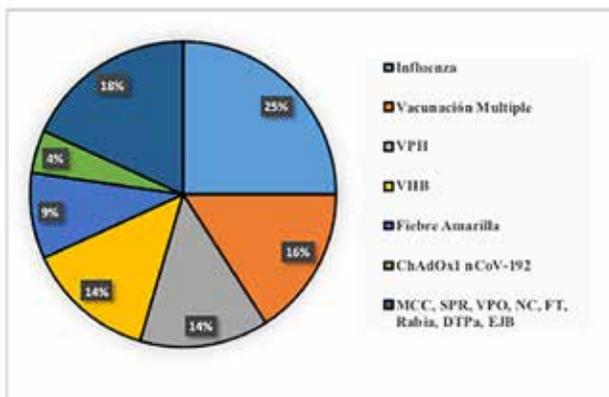


Gráfico 1. Porcentaje de casos por vacuna.

Al analizar los resultados obtenidos encontramos una proporción igual de hombres (49 %) y mujeres (51 %) entre los pacientes reportados, que a su vez tenían una media de edad de $29,4 \pm 20,6$ años, con un rango de entre 6 meses y 87 años. Igualmente, destacamos que 36 casos (81,8 %) sucedieron durante el primer mes posterior a la vacunación, variando dicho periodo en entre 2 días y 9 meses (Gráfico 2).

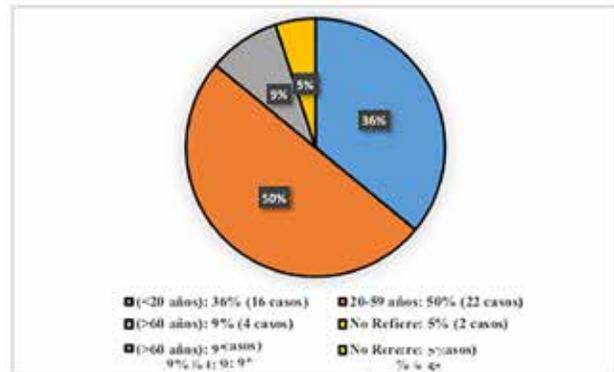


Gráfico 2. Distribución de casos por grupos etarios.

Por su parte, también se analizó la extensión del proceso inflamatorio en la médula espinal determinada a través de RM; en efecto, tenemos que 23 casos (52,3 %) fueron identificados como MTLE, entre los cuales se encuentran: 1 descrito como MTLE hemorrágica y 1 con características confusas entre poliomielitis y MTLE. Igualmente, 12 casos fueron descritos como MT propiamente dicha (27,3 %), 2 referidos como mielitis difusas y 1 como mielorradiculitis. Mientras que, en 2 casos no encontraron lesión en las RM y otros 4 no precisaron datos al respecto (Tabla 2).

Adicionalmente, tenemos que 9 de los casos de MT fueron clasificados dentro del espectro de la NMO debido a que estuvieron asociados con cuadros de NO y/o cumplieron con los criterios diagnósticos para dicho trastorno⁸. Aunado a esto, 3 casos fueron diagnosticados como EM luego del seguimiento de los pacientes^{3,13}, mientras que, otros 2 reportes plantean la sospecha de EM como patología subyacente, sin poder confirmar esa presunción¹⁹.

Asimismo, se encontró que 17 casos (38,6 %) presentaron secuelas clínicas durante todo el seguimiento médico referido posterior a la resolución del cuadro agudo de MT, las cuales variaron de entre leves sensaciones de parestesias²³ hasta cuadros graves de paraparesia²⁴ o cuadriparesia³⁴.

RELACIÓN ENTRE MIELITIS TRANSVERSA Y VACUNAS

Tabla 2. Casos reportados de mielitis transversa relacionados a vacunas (2000-2021)

Autor y año	Vacuna	Edad/ Sexo	Tiempo desde la vacunación	Tipo de Lesión según RM	Asociación	Secuelas
Voysey et al., 20213 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)	27/NR	14 días	MT	Ninguna	No	
	Meningococo-ACWY	NR	10 días	NR	EMA	No
		NR	68 días	NR	Ninguna	No
Paredes et al., 202020 VPH	14/F	1 mes	MTLE	Sinusitis	Sí	
Esmanhotto et al., 202021 FA	26/M	2 semanas	MTLE	NMO	No	
Bartol et al., 201922 FAB + DTPa + MCC + FT	35/M	1 mes	MTLE	IRS leve	No	
Cho et al., 201923 Influenza	38/F	3 días	MTLE	NMO (sin NO)C	Sí	
El Nawar et al., 201824 FA	61/M	18 días	Mielorradiculitis	InfluenzaD	Sí	
Schöberl et al., 201725 FA	23/M	4 meses	MT12	NMO	Sí	
Chandra et al., 201726 SPR + Influenza	38/M	10 días	MTLE	Ninguna	NR	
Wu et al., 201627 Influenza	33/F	2 semanas	MTLE (H)	Ninguna	Sí	
Austin et al., 201512 Influenza (A)E	41/M	2 meses	MT difusa	Psoriasis/artritis	No	
Heekin et al., 201528 Hepatitis B + DTPa	28/M	11 días	MTLE	NMO	No	
Kozic et al., 201429 VPO	7/M	20 días	MTLE/PoliomielitisF	Ninguna	No	
Vieira et al., 201230 Influenza (A)E	52/F	1 semana	MT	Ninguna	NR	
Kitazawa et al., 201231 Pneumococo	87/M	"Pocos días"	MTLE	NMO	Sí	
Menge et al., 201216 VPH	17/F	4 meses	MTLE	NMOC	NR	
		14/F	5 meses: NO			
9 meses: MTG	MTLE	NMOC	NR	NR	NMO	NR
		13/F				
Arcondo et al., 201114 y Docampo et al., 2011 18 Influenza (A)E	37/F	4 días	MT	Ninguna	No	
Korn-Lubetzki et al., 201132 Influenza (A)E	44/M	1 mes	MT	Ninguna	No	
Álvarez-Soria et al., 201113 VPH	27/F	1 mes	MT	EMH	No	
		26/F	1 mes	MT	EMI	Sí
Gui et al., 201133 Influenza (A)E	13/M	6 días	MTLE	Ninguna	Sí	
Sato et al., 201034 Influenza / (A)J	77/F	1 mes / 1 díaJ	MTLE	Ninguna	Sí	
Akkad et al., 201035 Influenza (A)E	27/F	4 días	MTLE	Ninguna	No	
Chaves et al., 200936 FAB	56/M	45 días	MTLE	Ninguna	No	
Bir et al., 200737 Rabia	25/M	2 meses	MT en el cono	Sd. de Bechet	No	
Das, 200738 FT	19/M	5 días	MTLE	Ninguna	NR	
Kelly, 200639 VPOK + DPta + HphB	6mL/M	7 días	Sin lesión (RM)	Ninguna	Sí	
Riel-Romero, 200540 DPta	7mL/M	17 días	MTLE	IRS	Sí	
Cizman et al., 200541 DT + VPO	7/M	23 días	NR	Ninguna	Sí	
	DT + VPO + rubeola	14/F	8 días	MTLE	VEBM	Sí
Lim et al., 2004 42 Sarampión + rubeola	9/F	16 días	MTLE	Ninguna	No	
Fonseca et al., 200343 Hepatitis B	9/M	8 días	MTLE	IRS	Sí	
Nakamura et al., 200344 Influenza	70/M	7 días	MTLE	Artritis y DM	Sí	
Zanoni et al., 200245 SPR + DTPa	1/F	21 días	Sin lesión (RM)	Ninguna	NR	
Matsui et al., 200246 Encefalitis japonesa B	4/F	14 días	MT difusa	Ninguna	Sí	
Karaali-Savrun et al., 200119 Hepatitis B	42/F	6 semanas	MT	Ninguna	No	
		33/M	4 semanas	MT	Ninguna	No
		40/F	3 semanas	MT	Posible EM	No
		42/F	3 meses	MT	Posible EM	No
Larner & Farmer, 200047 Influenza	42/M	2 días	MTLE	Posible NMON	Sí	
Iñiguez et al., 200048 Hepatitis B	15/F	7 días	MTLE	Ninguna	No	

A. Investigación posterior reveló una EM preexistente, pero no reconocida previamente

B. Se presentaron anticuerpos en LCR específicos para este virus

C. Diagnosticado dentro del espectro de la NMO debido a la presencia de anti-AQP4

D. Positivo a influenza en una prueba rápida

E. La vacuna incluía a los antígenos de la cepa pandémica de influenza A H1N1

F. No estaba claro si se trataba de MT pos-vacunación o poliomieltis vacunal

G. Presento NO 5 meses después de la vacunación y MT 3 meses después

H. Diagnosticada con EM 18 meses después

I. Diagnosticada con EM durante el análisis retrospectivo

J. Recibió una vacuna para la influenza estacional 1 mes antes del cuadro y otra para la influenza A 1 día antes

K. Se aislaron cepas de poliovirus (PV3) en heces; negativos cultivos bacterianos y virales del LCR

L. Meses de edad

M. Serología positiva para VEB en ausencia de síntomas y cambios hematológicos

N. Historial sugestivo de NMO, pero fue descartado por los autores según evidencias coetáneas

M: Masculino; F: Femenino; DTPa: difteria-tétanos-tosferina acelular; DM: diabetes mellitus; DT: difteria-tétanos; EM: esclerosis múltiple; FA: fiebre amarilla; FT: fiebre tifoidea; (H): hemorrágica; HpbB: Haemophilus B; IRS: infección respiratoria superior; MCC: meningococo; MT: mielitis transversa; MTLE: mielitis transversa longitudinal extensa; NMO: neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; NR: no refiere; RM: resonancia magnética; SPR: sarampión-parotiditis-rubeola; VEB: virus Epstein-Barr; VPH: virus del papiloma humano; VPO: vacuna del polio oral.

DISCUSIÓN

Las vacunas son consideradas uno de los más grandes avances de la humanidad en la prevención de la morbi-mortalidad asociada a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, a pesar de que en general son seguras, pueden causar efectos adversos graves en raras ocasiones. Entre estos se ha propuesto que pueden desencadenar, en individuos predispuestos genéticamente, reacciones y enfermedades autoinmunes bien definidas, como los SDSNC⁴⁹.

Esto ha generado una controversia entre quienes apoyan y quienes desestiman el vínculo entre la inmunización y diversos trastornos autoinmunes. Los argumentos que apoyan esta relación causal se basan en hechos tales como:

- Numerosos casos reportados de enfermedades autoinmunes asociadas temporalmente con diferentes vacunas⁵⁰.
- La factibilidad teórica que tienen los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar el vínculo entre autoinmunidad y los antígenos microbianos, adyuvantes y/o conservantes de las vacunas⁵⁰.
- Modelos animales que han mostrado la inducción de reacciones autoinmunes por la inmunización. Como un caso de MT pos-vacunación en un macaco⁵¹.
- Evidencia de causalidad demostrada eventos particulares, siendo el más representativo el brote del síndrome de Guillain-Barré en 1976 vinculado a una vacuna anti-influenza (A/New Jersey/8/1976). Aunque aún no existe un consenso al respecto⁵⁰.

Por su parte, otros autores destacan que la mayoría de las asociaciones entre las vacunas y los síndromes desmielinizantes graves se basan principalmente en casos anecdóticos, estudios observacionales no controlados y revisiones que no son concluyentes o que tratan sobre vacunas que han sido remplazadas por versiones más seguras (Ej. OPV, rabia, DTP). Por otro lado, refieren que no se encuentra evidencia clara de causalidad cuando se realizan estudios sistemáticos bien diseñados, lo cual indica que estas asociaciones temporales podrían ser mejor explicadas por el azar, las cuales no son de extrañar debido a la enorme proporción de la población mundial que es vacunada⁵².

Existen pocos estudios epidemiológicos que hayan tratado la posible relación causal entre vacunas y MT, esto debido a las dificultades que presentan estas investigaciones, como el limitado número de casos reportados, la pobre

caracterización de los mismos y las diferentes clasificaciones diagnósticas (sobre todo antes de 2002).

Se analizaron 41 casos clínicos reportados a nivel mundial entre 2000 y 2021. En los mismos se ha propuesto como causa probable inmunizaciones previas, bajo argumentos tales como: relaciones temporales estrictas (83 % en el primer mes), la exclusión de otras etiologías, la plausibilidad biológica de dicho vínculo y la consistencia con otros casos de MT pos-vacunación.

Se argumenta que los mecanismos etiopatológicos posibles que pueden explicar una reacción autoinmune pos-vacunación son similares a los que explican dicha reacción luego de una infección microbiana, esto fundamentado en que las vacunas poseen antígenos similares a las bacterias y, sobre todo, virus involucrados en estos trastornos. Entre estos mecanismos se encuentran: el mimetismo molecular entre los antígenos infecciosos y los antígenos propios, activación policlonal de linfocitos C o B autoreactivos, activación de transeúntes y la propagación de epítomos⁵³. Igualmente, en vacunas con virus atenuados, como la VPO, se han descrito reactivación del potencial patógeno del virus, siendo posible en estos casos un daño directo sobre la medula espinal²⁹.

Un análisis centrado en casos que consideró el seguimiento pos-aplicación de 64 millones de dosis de vacunas, en un periodo entre los 5 a 28 días posteriores, encontró 7 casos de MT y 8 de EMDA. La MT no se asoció con ninguna de las vacunas administradas, mientras que se encontró una asociación significativa entre la EMDA y la vacuna DTPa (OR, 15,8; IC 95 %, 1,2-471,6) con un exceso de riesgo calculado de solo 0,38 casos (IC del 95 %, 0,04 a 1,16) por millón de dosis. Sin embargo, los autores advierten que la asociación se basó en sólo 2 casos expuestos (uno de los cuales recibió múltiples vacunas), por lo que estimaron que el resultado podría deberse únicamente al azar⁵⁴.

Un estudio de casos y controles que consideró a 780 pacientes incidentes de SDSNC (entre ellos, 122 casos de MT) y 3 885 controles, estudió el historial de vacunaciones en los 3 años anteriores al diagnóstico. Este estudio no encontró asociación entre ningún trastorno desmielinizante y cualquier vacunación 3 años antes en la población total del estudio (OR, 1,03; IC del 95 %, 0,86-1,22). No obstante, el riesgo de padecer de padecer cualquier trastorno de este tipo aumentó en los 30 días después de cualquier tipo de vacunación en los individuos menores de 50

años (OR, 2,32; IC del 95 %, 1,18-4,57), mientras que esta asociación desapareció después de los 30 días en todos los grupos.

A partir de estos hallazgos, los autores concluyen que las vacunas pueden ser potenciadores que colaboren a acelerar la transición de la autoinmunidad subclínica a la manifiesta en pacientes con enfermedad existente. Sin embargo, no encuentran evidencia que apoye una relación causal entre las vacunas actuales y el riesgo de cualquier trastorno desmielinizante del SNC⁵⁵. Evidencias que respaldarían los casos anecdóticos reportados, pero sin sugerir algún cambio en la política de vacunación.

MT y Vacuna Contra el Sars-Cov-2 de AstraZeneca/Oxford³

El Informe de Seguridad y Eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), publicado en enero del 2021, mostró los resultados interinos de los ensayos aleatorizados, ciegos y controlados realizados en Brasil, Sudáfrica y Gran Bretaña, donde hubo 11 636 participantes (5 807 en el grupo experimental y 5 829 en el grupo control). En el mismo se informa de la aparición de tres casos de MT potencialmente relacionados con la vacunación.

Un caso de MT 14 días después de la segunda dosis, descrito como un cuadro de “desmielinización idiopática de la médula espinal de segmento corto” por el comité neurológico independiente.

Un caso 10 días después de una primera dosis de la vacuna, que se evaluó inicialmente como posiblemente relacionado, pero posteriormente se consideró improbable cuando la investigación reveló una EM preexistente, pero no reconocida previamente.

Un tercer caso, referido a un participante del grupo control, que se notificó 68 días después de la vacuna conjugada meningocócica (MenACWY). Aunque el investigador del centro lo consideró posiblemente relacionado en el momento de la notificación, el panel independiente de expertos en neurología lo consideró improbable.

Por estos motivos, la evaluación del grupo de expertos independientes determinó que era improbable que dos de estos casos estuvieran relacionados con la vacunación, mientras que, se estipuló que la relación entre la vacuna y el primer caso (del grupo experimental) seguía siendo posible.

El informe interino no proporcionó más detalles acerca del sexo, edad, manifestaciones clínicas o estudios complementarios de los participantes. Mientras que refirió que “todos los participantes se

han recuperado, se encuentran en una condición estable o mejorando”. Por lo demás, la evidencia recogida en este informe dista mucho de la necesaria para poder relacionar causalmente esta vacuna con la MT, por lo que estos casos no repercuten en su seguridad.

CONCLUSIONES

La evidencia es bastante clara en lo que respecta a la eficiencia y seguridad de la vacunación. El propósito de estudiar los posibles efectos adversos raros de la inmunización, como la MT, reside en proporcionar a la comunidad científica y al público en general la información objetiva y actualizada concerniente a los eventos documentados y al riesgo estudiado hasta la fecha. Esto a raíz de las recientes controversias en torno a la seguridad luego de casos de MT posterior a las recientes vacunas contra la Influenza, VPH y a la ChAdOx1 contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha comprobado un vínculo causal entre los antígenos, adyuvantes o conservantes de estas vacunas y los fenómenos desmielinizantes del SNC.

En tal sentido, aunque se propone que la relación puede ser puramente aleatoria, los casos reportados y las hipótesis actuales apuntan a que, de existir un riesgo, este solo sería importante para un número muy pequeño de pacientes con una predisposición o enfermedad autoinmune de base. Mientras tanto, están claramente demostrada la asociación entre todo tipo de trastornos autoinmunes y diferentes infecciones por microorganismos prevenibles por las vacunas.

Finalmente, aunque la evidencia no respalda un cambio en las políticas de vacunación por estos trastornos, es importante promover la notificación responsable de efectos adversos raros pos-vacunación, debido a que esto contribuirá a realizar los estudios pertinentes para dilucidar las incógnitas existentes en este tema. Se debe tomar en cuenta que la meta a largo plazo es conseguir una medicina de precisión y personalizada, quizás a través de la vaccinómica y adversómica, para poder prevenir incluso las reacciones idiosincráticas de los pacientes predispuestos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos

los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

- Martínez C, Mena A, Moreno-Cortes E, Muriel A, Ocampo-Chaparro J. Mielitis Transversa Análisis Clínico y Revisión de Caso. *Rev Méd Risaralda*. 2018;24(2):139-142.
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013;31(1):79-138.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):215-224.
- Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A395-9.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, and neuromyelitis optica. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19:944-967.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59(4):499-505.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
- Tavasoli A, Tabrizi A. Acute transverse myelitis in children, literature review. *Iran J Child Neurol*. 2018;12(2):7-16.
- Roman GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653-786. Published 2021 Apr 26. doi:10.3389/fimmu.2021.653786
- Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: A multi-analysis. *Lupus*. 2009;18(13):1198-1204.
- Austin A, Tincani A, Kivity S, Arango MT, Shoenfeld Y. Transverse Myelitis Activation Post-H1N1 Immunization: A Case of Adjuvant Induction?. *The Israel Medical Association Journal*. IMAJ. 2015;17(2):120-122.
- Álvarez Soria MJ, Hernández González A, Carrasco García de León S, del Real Francia MÁ, Gallardo Alcañiz MJ, López Gómez JL. Trastornos neurológicos desmielinizantes y vacunación del papilomavirus humano. *Rev Neurol*. 2011;52(08):472-476.
- Arcondo F, Wachs A, Zylberman M. Mielitis transversa relacionada con vacunación anti-influenza A(H1N1). *Medicina (Buenos Aires)*. 2011;71(2):161-164.
- Lieberman A, Curtis L. HSV2 reactivation and myelitis following influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):572-573.
- Menge T, Cree B, Saleh A, Waterboer T, Berthele A, Kalluri SR, et al. Neuromyelitis optica following human papillomavirus vaccination. *Neurology*. 2012;79(3):285-287.
- Marks DH. Neurological complications of vaccination with outer surface protein A (OspA). *Int J Risk Saf Med*. 2011;23(2):89-96.
- Docampo J, Mariluis C, Castillo M, Bruno C, Morales C. Mielitis transversa asociada a vacunación antigripal. *Rev Argent Radiol / Argent J Radiol*. 2011;75(1):15-18.
- Karaali-Savrun F, Altıntaş A, Saip S, Siva A. Hepatitis B vaccine related-myelitis? *Eur J Neurol*. 2001;8(6):711-715.
- Cho JH, Park Y, Woo N. A case of neuromyelitis optica spectrum disorder following seasonal influenza vaccination. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:110-113.
- El Nawar R, Bayle P, Girbovan A, Marque SJ, Servan J, Pico F. Meningomyelorradiculitis following yellow fever 17D vaccination: A case report. *J Neurovirol*. 2018;24(5):642-646.
- Sato N, Watanabe K, Ohta K, Tanaka H. Acute transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy developed after vaccinations against seasonal and 2009 A/H1N1 influenza. *Intern Med*. 2011;50(5):503-507.
- Paredes L, Villegas S, Bravo L. Mielitis transversa en adolecente. *Rev Científ INSPILIP*. 2020;2(3):1-13.
- Esmahotto BB, Rocha IM, Vilar CRL, Haluch RF, Valença TP. Neuromyelitis optica associated with yellow fever vaccination. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(2):567-569.
- Bartol KD, Aguirre JL, Labruzzo SV, Henriët RP. Transverse myelitis associated with yellow fever vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2019;32(2):283-285.
- Schöberl F, Csanadi E, Eren O, Dieterich M, Kümpfel T. NMOSD triggered by yellow fever vaccination - An unusual clinical presentation with segmental painful erythema. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:43-44.
- Chandra A. Vaccine induced acute transverse myelitis: Case report. *J Neurol Stroke*. 2017;6(2):1-2.
- Wu CY, Riangwiwat T, Nakamoto BK. Hemorrhagic longitudinally extensive transverse myelitis. *Case Rep Neurol Med*. 2016:159-164.
- Heekin R, Gandhi C, Robertson D. Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder following exposure to hepatitis B vaccination. *Case Rep Neurol*. 2015;7(1):78-83.
- Kozic D, Turkulov V, Bjelan M, Petrovic K, Popovic-Petrovic S, Vanhoenacker FM. Extensive myelitis after oral polio vaccination: MRI features. *JBR-BTR*. 2014;97(6):358-360.
- Vieira MA da C e. S, Costa CHN, Vieira CP de B, Cavalcanti M do AS, Ferreira-Filho SP. Transverse myelitis with Brown-Séquard syndrome after H1N1 immunization. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(7):555.
- Kitazawa Y, Warabi Y, Bando M, Takahashi T, Matsubara S. Elderly-onset neuromyelitis optica which developed after the diagnosis of prostate adenocarcinoma and relapsed after a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *Intern Med*. 2012;51(1):103-107.
- Korn-Lubetzki I, Dano M, Raveh D. H1N1 vaccine-related acute transverse myelitis. *The Israel Medical Association Journal*: IMAJ. 2011;13(4):249-250.
- Gui L, Chen K, Zhang Y. Acute transverse myelitis following vaccination against H1N1 influenza: A case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(3):312-314.

35. Akkad W, Salem B, Freeman JW, Huntington MK. Longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination with nasal attenuated novel influenza A(H1N1) vaccine. *Arch Neurol*. 2010;67(8):1018-1020.
36. Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. *J Neurovirol*. 2009;15(4):348-350.
37. Bir LS, Eşmeli FO, Cenikli U, Erdoğan C, Değirmenci E. Acute transverse myelitis at the conus medullaris level after rabies vaccination in a patient with Behçet's disease. *J Spinal Cord Med*. 2007;30(3):294-296.
38. Das R, Jaykumar J. Acute transverse myelitis following typhoid vaccination. *Ulster Med J*. 2007;76(1):39-40.
39. Kelly H. Evidence for a causal association between oral polio vaccine and transverse myelitis: A case history and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(4):155-159.
40. Riel-Romero RMS. Acute transverse myelitis in a 7-month-old boy after diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Spinal Cord*. 2006;44(11):688-691.
41. Cizman M, Pokorn M, Osredkar D. Re: transverse myelitis after measles and rubella vaccination. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(8):460.
42. Lim S, Park SM, Choi HS, Kim DK, Kim HB, Yang BG, et al. Transverse myelitis after measles and rubella vaccination. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(9-10):583-584.
43. Fonseca LF, Noce TR, Teixeira MLG, Teixeira AL Jr, Lana-Peixoto MA. Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2A):265-268.
44. Nakamura N, Nokura K, Zettsu T, Koga H, Tachi M, Terada M, et al. Neurologic complications associated with influenza vaccination: Two adult cases. *Intern Med*. 2003;42(2):191-194.
45. Zanoni G, Nguyen TMD, Destefani E, Masala L, Nardelli E, Tridente G. Transverse myelitis after vaccination. *Eur J Neurol*. 2002;9(6):696-697.
46. Matsui M, Kawano H, Matsukura M, Otani Y, Miike T. Acute transverse myelitis after Japanese B encephalitis vaccination in a 4-year-old girl. *Brain Dev*. 2002;24(3):187-189.
47. Larner AJ, Farmer SF. Myelopathy following influenza vaccination in inflammatory CNS disorder treated with chronic immunosuppression. *Eur J Neurol*. 2000;7(6):731-733.
48. Iñíguez Martínez C, Mauri Llerda JÁ, Larrodé Pellicer P, López del Val LJ, Jericó Pascual I, Morales Asín F. Mielitis transversa aguda secundaria a la vacunación de la hepatitis B. *Rev Neurol*. 2000;31(05):430-432. PMID: 12497406 DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3105.2000145>
49. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol anse Res*. 2015;100:190-209.
50. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):648-652.
51. Sarfaty AE, Fulbright RK, Compton SR, Asher JL, Zeiss CJ. Transverse myelitis following measles vaccination in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*. 2020;49(2):103-106.
52. De Martino M, Chiappini E, Galli L. Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(2):283-290.
53. Blackburn KM, Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-17.
54. Baxter R, Lewis E, Goddard K, Fireman B, Bakshi N, DeStefano F, et al. Acute demyelinating events following vaccines: A case-centered analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1456-1462.
55. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1506-1513.