



ELSEVIER

# Vacunas

[www.elsevier.es/vac](http://www.elsevier.es/vac)


## Revisión

# Vacuna frente a influenza H1N1 con adyuvante AS03 y su efecto desencadenante de narcolepsia

A. Boquete Castro\* y J.M. Cortés Mejía

Máster en Medicina Dental del Sueño, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2020

Aceptado el 25 de septiembre de 2020

#### Palabras clave:

Narcolepsia  
Influenza A  
Pandemia  
Cataplejía

#### Keywords:

Narcolepsy  
Influenza A  
Pandemic  
Cataplexy

### R E S U M E N

La vacunación frente a la epidemia de influenza A-H1N1 que se aplicó durante la pandemia de 2009 ha demostrado tener una asociación positiva con la aparición de narcolepsia y/o cataplejía concomitante. La narcolepsia es una hipersomnia que afecta de manera importante la calidad de vida de quien la padece. El presente trabajo es una revisión bibliográfica actualizada acerca de la evidencia disponible en este sentido. La literatura revisada demuestra una relación positiva entre la vacuna frente a la influenza A-H1N1 y la aparición de narcolepsia, si bien el mecanismo etiopatogénico es aún desconocido, por lo que se hacen necesarios más estudios, especialmente en el momento actual, en que algunos autores apuntan a que la vacuna frente a SARS COVID-19 podría causar efectos similares que es necesario minimizar.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Adjuvanted AH1N1 influenza vaccine precipitating the appearance of narcolepsy

#### A B S T R A C T

The vaccination against influenza A-H1N1 applied during the pandemic of 2009 demonstrated a positive association with the appearance of narcolepsy and/or concomitant cataplexy. Narcolepsy is a hypersomnia that affects greatly quality life of people that suffer from it. The present manuscript is an updated literature review regarding scientific evidence in this field. Reviewed scientific literature shows a positive relation between A-H1N1 vaccine and appearance of narcolepsy cases, however, etiopathogenic aspects are still unknown, so more studies are necessary, especially in the current moment, were some authors stipulate that a vaccine against SARS COVID-19 could cause similar effects that is crucial to minimize them.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [boket\\_odo@hotmail.com](mailto:boket_odo@hotmail.com) (A. Boquete Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.09.006>

1576-9887/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La vacunación reporta importantes beneficios para la salud, sin embargo, el miedo a los posibles efectos secundarios negativos ha desanimado a muchas personas a vacunarse, lo que ha resultado en el resurgimiento de enfermedades hasta ahora controladas, como el sarampión, la tosferina y la difteria. Este miedo se ha amplificado aún más por múltiples estudios epidemiológicos que confirmaron el enlace de una vacuna contra la influenza pandémica con adyuvante AS03 utilizada en Europa durante la pandemia de gripe H1N1 2009 A (H1N1) con el efecto secundario de desarrollo de narcolepsia en niños y adolescentes<sup>1</sup>. Es importante destacar que los adyuvantes como el AS03 actúan aumentando la inmunogenicidad de las vacunas, lo que las hace más atractivas para ser utilizadas en el desarrollo de futuras vacunas<sup>2</sup>.

La narcolepsia es un síndrome de hipersomnia crónica caracterizado por somnolencia diurna excesiva, patrón de sueño alterado y parasomnias del sueño REM, como alucinaciones hipnagógicas y parálisis de sueño. Según la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3), la enfermedad se divide en dos subcategorías diferentes: narcolepsia tipo 1 y tipo 2. La narcolepsia tipo 1 (NT1) es probablemente una enfermedad inmunomediada causada por la destrucción de neuronas productoras de hipocretina en el hipotálamo lateral, resultando en deficiencia de dicha hormona en el sistema nervioso central. Más del 98% de pacientes con NT1 tienen antecedentes genéticos predisponentes, positividad para el alelo HLA DQB1\*06:02 y cataplejía (pérdida repentina de tono muscular desencadenada por emociones). En la narcolepsia tipo 2 (NT2), los niveles de hipocretina son normales y la cataplejía está ausente. Dentro de la etiología de NT1 diferentes estudios muestran una asociación con la vacunación frente a influenza H1N1. La etiología de NT2 actualmente no se conoce<sup>3</sup>.

La narcolepsia es una enfermedad rara que afecta aproximadamente a 20-50/100.000 personas<sup>4</sup>. Sin embargo, durante el primer año después de la vacunación frente a H1N1, el riesgo relativo de narcolepsia parece aumentar.

## Antecedentes

La pandemia más reciente (previa a la actual COVID-19) fue la llamada «gripe porcina», causada por un virus de influenza A tipo H1N1 reagrupado. Apareció por primera vez en México y Estados Unidos en marzo de 2009. El número de casos confirmados por laboratorio aumentó rápidamente y el virus se propagó a muchos otros países. En junio de 2009, la OMS ya había declarado que una nueva pandemia había comenzado.

En 2009, un estudio observacional en México indicó que el 6,5% de 900 pacientes H1N1 hospitalizados con infección estaban gravemente enfermos y, de ellos, el 41% murió. La mortalidad era especialmente elevada en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas. Por lo tanto, esta primera pandemia del siglo XXI parecía ser muy grave y había una necesidad sustancial de desarrollar rápidamente una vacuna eficaz contra la pandemia<sup>3</sup>.

## Administración de vacuna frente a H1N1

Se aplicaron 8 vacunas antipandémicas diferentes en Europa sobre un total de al menos 46 millones de personas. Cinco de estas vacunas no tenían adyuvante, mientras que 2 vacunas incluían MF59 como adyuvante y otras vacunas, concretamente Pandemrix<sup>®</sup> y Arepanrix<sup>®</sup>, tenían AS03 como adyuvante.

Los adyuvantes aumentan la inmunogenicidad de antígenos, lo que permite el uso de menores cantidades de inmunógenos en las vacunas para la inducción eficiente de inmunidad protectora. Pandemrix<sup>®</sup> fue la vacuna más utilizada en Europa con más de 30,5 millones de dosis administradas<sup>5</sup>.

## Factores desencadenantes de la narcolepsia

Thebault et al.<sup>6</sup> reportaron en 2013 un dramático aumento de las tasas de narcolepsia en niños de diferentes países europeos tras ser vacunados con adyuvante y concluyeron que existe una fuerte asociación entre narcolepsia y vacunación frente a H1N1. Si bien, otros estudios han mostrado resultados ambiguos.

Un estudio realizado en Taiwán analizó la narcolepsia tras vacunas frente a H1N1 sin adyuvante AS03 o con un adyuvante diferente. Los autores no encontraron una asociación sustancial entre el adyuvante y la aparición de narcolepsia inducida por el mismo; apuntaron a que el propio virus podía ser el desencadenante de la misma<sup>7</sup>. En este sentido, Weibel et al.<sup>2</sup> llevaron a cabo un extenso estudio observacional retrospectivo en 6 países distintos (Argentina, Canadá, España, Suiza, Taiwán y Países Bajos) concluyendo que había aumentado la incidencia de narcolepsia únicamente en Suecia y en Taiwán, si bien, en este último, el aumento había sido previo a la vacunación, por lo que la causa de su aparición había de ser otra diferente. Un estudio similar de Kim et al.<sup>8</sup> llevado a cabo en Corea del Sur analizó los casos de narcolepsia tras aplicar vacunas frente a la H1N1 con adyuvante MF59. Los autores no encontraron un aumento de los casos de narcolepsia tras la campaña de vacunación. Tesoriero et al.<sup>9</sup> infectaron ratones intranasalmente con el virus de la influenza A-H1N1 y observaron que en las 4 semanas postinfección sus patrones de sueño-vigilia se veían alterados, dejando abierta la posibilidad de que la infección produzca alteraciones neuronales causantes de los cuadros de narcolepsia. Por su parte, Habarubio et al.<sup>10</sup> hablan de la narcolepsia como una patología autoinmune, cuya aparición podría verse propiciada por la vacunación H1N1 en individuos susceptibles.

Por otra parte, Montplaisir et al.<sup>11</sup> analizaron la incidencia de narcolepsia en la población de Quebec mediante un estudio retrospectivo. Concluyeron que existía un riesgo aumentado en individuos vacunados con adyuvante AS03, aunque se trataba de unas conclusiones débiles, que precisaban seguir investigando en esta línea.

Así, son diversos los estudios que, a nivel mundial, han analizado la posible acción de la vacuna frente a H1N1 como desencadenante de narcolepsia; si bien, es preciso hacer más estudios que puedan arrojar conclusiones más certeras.

En la situación actual de pandemia de SARS COVID-19, diversos equipos tratan de encontrar una vacuna que proteja

a la población. Dados los antecedentes de la posible asociación de la narcolepsia con la vacuna frente a H1N1, se hace más relevante que nunca dilucidar si son las vacunas y/o sus adyuvantes los que inducen la narcolepsia, o si es el propio virus el que causa su aparición en individuos genéticamente predisuestos<sup>12</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento sintomático de la narcolepsia asociada a la administración de vacunas con adyuvante AS03 coincide con el tratamiento de la narcolepsia idiopática mediante la administración de modafinilo, metilfenidato y oxibato de sodio, entre otros. El tratamiento inmunomodulador no ha demostrado ser efectivo<sup>3</sup>.

Un informe reciente de Viste et al. sugirió que la inmunoterapia temprana combinada con metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede generar un resultado positivo en el alivio de los síntomas, pero los resultados deben tomarse con cautela ya que el curso natural de la narcolepsia es muy heterogéneo<sup>13</sup>.

Dauvilliers et al. observaron la normalización de los niveles de hipocretina y la remisión de la somnolencia y la cataplejía tras el tratamiento de un paciente con IgIV. Los hallazgos de los autores apuntan a la importancia del diagnóstico precoz de la narcolepsia, ya que el tratamiento temprano o inmediato puede revertir o evitar el déficit permanente de hipocretina, aunque queda por documentar el pronóstico a largo plazo con y sin IgIV<sup>14</sup>.

Por su parte, Lecendreux et al.<sup>15</sup> concluyeron que, en general, los síntomas de narcolepsia no se redujeron significativamente por IgIV. Sin embargo, en pacientes con síntomas basales altos, un subconjunto de pacientes tratados con IgIV logró la remisión más rápidamente que los pacientes de control. Igualmente, el estudio de Sarkanen et al. establece que el tratamiento con IgIV no produjo ningún beneficio en los individuos que desarrollaron narcolepsia tras la vacuna con Pandemrix<sup>®3</sup>.

Con base en la incapacidad que provoca la narcolepsia en quien la padece y en la frecuencia de múltiples vacunaciones existentes a nivel mundial, y más aún, teniendo en cuenta la pandemia que actualmente enfrentamos contra SARS COVID-19, ante la que diversos grupos de investigación están buscando una vacuna, se planteó el presente trabajo con el objetivo de realizar una revisión sistemática acerca de los casos de narcolepsia inducida por vacuna H1N1.

## Material y métodos

La pregunta formulada para llevar a cabo la presente revisión de la literatura fue la siguiente: ¿induce la vacuna frente a influenza A-H1N1 con coadyuvante AS03 la aparición de casos de narcolepsia, en comparación con individuos que no han sido vacunados o que han sido vacunados sin coadyuvante?

### Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: estudios poblacionales, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos.

- Idioma: artículos publicados en inglés.
- Año de publicación: artículos publicados en los últimos 10 años.
- Temática: artículos que reportasen análisis poblacional de individuos que precisaron vacunación preventiva frente a influenza A-H1N1 en quienes ha aparecido narcolepsia y posible cataplejía concomitante.

### Criterios de exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos publicados en un idioma distinto al inglés.
- Artículos con más de 10 años de antigüedad.
- Reportes de casos.
- Revisiones de la literatura.
- Estudios en animales.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos Medline y Embase en enero de 2020. Se emplearon los descriptores Mesh: «influenza vaccines», «narcolepsy». Los descriptores y palabras clave se combinaron entre sí mediante el operador AND. Adicionalmente, se hizo una búsqueda manual para tratar de localizar alguna publicación relacionada con la temática de estudio.

### Síntesis de datos

La **tabla 1** resume los principales datos de los artículos analizados: primer autor y año de publicación, país donde se realizó el estudio, vacuna administrada, población a la que fue administrada la vacuna, casos de narcolepsia reportados, aparición de cataplejía concomitante a la narcolepsia y conclusiones más destacables de cada estudio.

## Resultados

La búsqueda inicial dio lugar a 147 resultados. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y tras realizar un completo *screening* de los *abstracts* por parte de los dos autores, finalmente 7 artículos fueron analizados a texto completo e incluidos en esta revisión, ya que se centran en la evaluación de la aparición de casos de narcolepsia y su posible relación causal con la vacunación frente a influenza H1N1 con vacunas que incluían el adyuvante AS03. Todos los estudios incluidos en la revisión eran estudios que analizaban datos centrados específicamente en un país. Los estudios que englobaban y/o resumían datos de diversos países no fueron incluidos en esta revisión. Cinco de los estudios incorporados estudiaron la asociación entre narcolepsia y vacunación frente a influenza A-H1N1 en Europa (Reino Unido, Finlandia, Irlanda, Francia y Noruega) y 2 de ellos en Canadá.

Un total de 398 casos de narcolepsia fueron reportados por los estudios incluidos en esta revisión sistemática acerca de la narcolepsia inducida por la vacunación frente a influenza A-H1N1, de los cuales 191 presentaron cataplejía concomitante a la narcolepsia (**tabla 1**), lo que representa un 47,98% de la muestra de casos con narcolepsia.

**Tabla 1 – Síntesis de los principales datos aportados por los estudios incluidos en la presente revisión sistemática**

| Autor y año              | País        | Individuos    | Vacuna administrada       | Casos narcolepsia                    | Edad de aparición  | Cataplejía concomitante | Conclusiones principales  |
|--------------------------|-------------|---------------|---------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------|---|
| Nohynek et al., 2012     | Finlandia   | 2,76 millones | Pandemrix® AS03           | 71                                   | 4-19 años  | 51 (71,8%)              | Riesgo 12,7 veces mayor de narcolepsia en los 8 meses posteriores a la vacunación con Pandemrix® en comparación con individuos no vacunados   |
| Dauvilliers et al., 2013 | Francia     | 4,1 millones  | Pandemrix® AS03           | 85                                   | Edad promedio 15,3 años (5-51 años); 35 (56,5%) tenían < 18 años | No especificado         | La vacunación contra H1N1 estuvo fuertemente asociada con mayor riesgo de narcolepsia-cataplejía en niños y adultos.  |
| Heier et al., 2013       | Noruega     | 470.000       | Pandemrix® AS03           | 58                                   | 4-19 años  | 44 (75,8%)              | Durante los 3 años posteriores a la vacunación, riesgo significativamente mayor de narcolepsia con cataplejía ( $p < 0,0001$ ) y niveles reducidos de hipocretina en LCR en vacunados |
| O'Flanagan et al., 2014  | Irlanda     | 946.795       | Pandemrix® AS03           | 32                                   | Niños/adolescentes 24 (75%) de 5 a 19 años y adultos             |                         | Confirma asociación entre Pandemrix® y narcolepsia. Se necesitan más estudios para explorar el mecanismo inmunogenético de la narcolepsia   |
| Harris et al., 2014      | Canadá      | 1.604         | Arepanrix® AS03           | 53 con sintomatología de narcolepsia | 4-29 años  | 0                       | Los autores concluyen que ningún caso puede ser considerado como narcolepsia  |
| Montplaisir et al., 2014 | Canadá      | -             | Vacuna con adyuvante AS03 | 24                                   | Edad media 24 años   | 16                      | Mayor riesgo de narcolepsia en individuos vacunados menores de 20 años  |
| Winstone et al., 2014    | Reino Unido | 363.004       | Pandemrix® AS03           | 75                                   | 4 a 18 años  | 56 (74,66%)             | Algunos síntomas de narcolepsia, incluyendo cataplejía, fueron más comúnmente descritos en pacientes vacunados que no vacunados   |

Todos los estudios europeos y un estudio realizado en Canadá encontraron una asociación positiva entre la administración de Pandemrix® y la aparición de narcolepsia. El único estudio incluido en esta revisión que no confirma ningún caso de narcolepsia, a pesar de encontrar 53 individuos con manifestaciones clínicas sugestivas de dicho cuadro, fue realizado en Canadá y administró Arepanrix® a los individuos (tabla 1).

## Discusión

Más de 1.300 casos de narcolepsia asociada a la vacuna frente a H1N1 han sido informados a nivel mundial en la última década. Las primeras señales del aumento del número de

casos de narcolepsia después de las campañas de vacunación contra la gripe H1N1 se observaron en Finlandia, Suecia y Francia. Más tarde se encontró una mayor incidencia de narcolepsia en Noruega, Reino Unido, Irlanda y Alemania.

Desde octubre de 2009 hasta enero de 2010, aproximadamente 470.000 niños y adolescentes en Noruega, de 4 a 19 años, se vacunaron con Pandemrix® frente a la gripe A (subtipo H1N1). La cobertura de vacunación en esta cohorte de edad fue aproximadamente del 50%<sup>16</sup>. En Finlandia, la cobertura de vacunación fue del 75% poblacional<sup>17</sup>.

El aumento de la incidencia de narcolepsia se ha relacionado con el adyuvante AS03 de la vacuna fabricada en Europa, la cual fue distribuida a más de 30,5 millones de personas<sup>1</sup>. La asociación narcolepsia-vacuna se observó por primera vez

en niños y adolescentes, y más tarde también en adultos jóvenes<sup>5</sup>.

El mecanismo inmunogenético de la narcolepsia y cómo la vacuna Pandemrix<sup>®</sup> contribuye a su desarrollo es aún incierto y requiere ser estudiado en profundidad para ser entendido por completo. Diversos estudios de países europeos han demostrado un incremento de casos de narcolepsia y su relación con la vacuna Pandemrix<sup>®</sup>, pero no así con la vacuna Arepanrix<sup>®</sup>, del mismo laboratorio, por lo que es preciso seguir investigando para poder comprender el proceso patológico que influye en el desencadenamiento de la narcolepsia<sup>18</sup>. En este sentido, Harris et al.<sup>19</sup> analizaron datos de la población de Ontario para evaluar la relación entre la vacuna Arepanrix<sup>®</sup> y la aparición posterior de narcolepsia. Un total de 1.604 vacunas fueron administradas entre 2009 y 2010. Hubo 53 individuos que cumplían varios factores para ser considerados que padecían episodios de narcolepsia; tenían todos entre 4 y 29 años. Sin embargo, los autores indicaron que solo uno de estos casos parecía estar relacionado con la administración de la vacuna y finalmente concluyeron que ninguno de los casos reportados se diagnosticó como narcolepsia. Los autores concluyeron que es necesario seguir investigando la relación de la vacuna y un posible desarrollo posterior de narcolepsia.

Heier et al.<sup>16</sup> analizaron a 470.000 niños y adolescentes noruegos de 4 a 19 años que recibieron la vacuna Pandemrix<sup>®</sup> frente a la influenza A (subtipo H1N1) entre octubre de 2009 y enero de 2010. Diagnosticaron 58 casos de narcolepsia entre los individuos vacunados. Todos los casos presentaban SED y 46 de ellos presentaron cataplejía; 37 casos presentaron positividad tipo HLA DQB1\*0602, resultando este alelo un factor de susceptibilidad a la narcolepsia. Además, aparecieron 10 casos de narcolepsia en individuos no vacunados. Los autores concluyeron que la vacuna incrementa de manera estadísticamente significativa el riesgo de aparición de narcolepsia con cataplejía ( $p < 0,0001$ ). Esto coincide con los resultados de Harris et al., quienes establecieron que la aparición de narcolepsia tras la administración de la vacuna parece deberse a un efecto inmunomodulador de la vacuna y al estrecho vínculo entre la narcolepsia y el alelo HLA DQB1\*0602. Los autores concluyeron que este alelo es el doble de común en individuos del norte de Europa que del sur<sup>19</sup>.

Con el continuo desarrollo de tecnologías sofisticadas y herramientas informáticas, la capacidad para identificar epítomos de reacción cruzada en vacunas que conducen a eventos adversos raros en individuos susceptibles mejorará. Esto aumentará el refinamiento de estas vacunas para evitar riesgos potenciales como la narcolepsia y maximizar los beneficios que ofrece la vacunación. En el caso de la vacuna contra la gripe (donde se ha identificado un epítomo de reacción cruzada a partir de nucleoproteína de influenza con alta similitud con el receptor humano de hipocretina implicado en la narcolepsia), podría eliminarse este epítomo de reacción cruzada aplicando pasos de purificación de subunidades que se sabe que minimizan efectivamente la cantidad total de la nucleoproteína de la gripe que se transfiere a la vacuna final<sup>1</sup>.

Nohynek et al.<sup>17</sup> realizaron un estudio sobre población finlandesa a través de un registro nacional de vacunaciones para

analizar su relación con las narcolepsias ocurridas entre 2009 y 2010. Del total de 2,76 millones de vacunas administradas durante el período de estudio, se seleccionaron 1.000 individuos al azar. Se detectaron 67 nuevos casos de narcolepsia en individuos de 4 a 19 años. Los autores observaron una relación 9:100.000 en individuos vacunados frente a 0,7:100.000 en no vacunados. Según los autores, la vacuna no es el único factor causal de la narcolepsia, pero actúa como factor de riesgo incrementando su aparición, junto con otros factores medioambientales, psicológicos o sociales.

O'Flanagan et al.<sup>18</sup> analizaron el riesgo de narcolepsia en una población irlandesa sometida a una vacuna pandémica entre noviembre de 2009 y marzo de 2010 frente a aquellos que no recibían la vacuna. Las personas que analizaban los casos sospechosos de narcolepsia desconocían si el individuo había sido o no vacunado previamente. Se identificaron 32 casos de narcolepsia. Todos los individuos presentaban el alelo HLA DQB1\*0602. El tiempo medio entre la vacuna y la aparición del primer síntoma fue de 4,1 meses. Los autores concluyeron que existe un riesgo significativo de desarrollo de narcolepsia en niños y adolescentes que han recibido Pandemrix<sup>®</sup> comparado con aquellos que no reciben dicha vacuna, siendo la proporción de 5:100.000, resultados similares a los obtenidos en otros estudios europeos<sup>17</sup>.

Un estudio de Dauvilliers et al.<sup>14</sup> analizó datos de 14 centros franceses. Los autores encontraron una asociación positiva entre la administración de la vacuna y la aparición de narcolepsia con cataplejía, siendo la *odds ratio* de 6,5 para menores de 18 años y de 4,7 para mayores de 18 años.

Winstone et al.<sup>20</sup> obtuvieron una incidencia de 0,42:100.000 en la población inglesa. Si bien, las estimaciones de riesgo atribuibles a la vacuna oscilaron entre 1:16.000 según estudios finlandeses (7). Para los autores noruegos<sup>13</sup> el riesgo poblacional se estimó en 1,1 por cada 100.000 sujetos. Montplaisir et al.<sup>11</sup> reportaron una incidencia de 1,5 por cada millón de sujetos, es decir, mucho menor que la reportada en Europa. Los autores indicaron la necesidad de analizar no solo el efecto del adyuvante AS03, sino otros posibles factores de riesgo, como el aumento de la respuesta autoinmune. Otros autores, como Han et al.<sup>7</sup>, han encontrado poco probable el aumento de casos de narcolepsia y su asociación con la vacunación frente a H1N1.

En 2010, la narcolepsia inducida por la vacunación frente a influenza A-H1N1 era algo desconocido para la mayoría de los padres e incluso para los médicos de atención primaria y había cierta reticencia a creer que existiese una relación entre ambas<sup>17</sup>. Desde entonces, son diversos los estudios que han evidenciado esta relación, si bien el período de tiempo para un mayor riesgo aún no está claro. En este sentido, estudios finlandeses y suecos han informado que la ventana de tiempo de mayor riesgo de aparición de narcolepsia se extiende hasta 2 años después de la vacunación con Pandemrix<sup>®</sup>. El riesgo relativo de narcolepsia durante el primer año después de la vacunación varió de 2 a 25 en niños y adolescentes y de 2 a 9 en adultos.

En un metaanálisis reciente Sarkanen et al.<sup>5</sup> encontraron un riesgo de 5 a 14 veces mayor de narcolepsia relacionada con Pandemrix<sup>®</sup> en niños y adolescentes, y un riesgo de 2 a 7 veces mayor en adultos. Los estudios existentes sugieren

que Pandemrix® podría haber acelerado un proceso que el individuo ya presentaba «de base»<sup>17</sup>.

La investigación de Duffy et al.<sup>21</sup> llevada a cabo en Estados Unidos con vacunas sin adyuvantes obtuvo una incidencia de narcolepsia muy baja. Los autores sugieren que puede haber una doble explicación: por un lado, en su estudio utilizaron vacunas sin adyuvantes. Más aún, los autores hacen referencia a que los individuos caucásicos tienen mayor presencia del alelo HLA DQB1\*0602, fuertemente ligado a la aparición de narcolepsia, lo que podría explicar una mayor incidencia de la misma en individuos europeos.

Con base en la literatura revisada, resulta necesario seguir investigando los mecanismos etiopatogénicos de la narcolepsia. Además, resulta deseable una colaboración continua entre investigadores, fabricantes de vacunas y agencias reguladoras para mantener la confianza pública en la seguridad de las vacunas.

## Conclusiones

La literatura revisada parece evidenciar un posible efecto de la vacunación con adyuvante AS03 frente a la influenza A-H1N1 como potenciador o acelerador de la aparición de casos de narcolepsia. Sin embargo, existen ciertos aspectos aún desconocidos, por lo que resulta apremiante analizar en detalle esta relación, así como su mecanismo etiopatogénico e inmunológico, con el fin de establecer unos protocolos preventivos y terapéuticos ante tan incapacitante trastorno del sueño.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL, Steinman L. The safety of adjuvanted vaccines revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:216–20.
- Weibel D, Sturkenboom M, Black S, de Ridder M, Dodd C, Bonhoeffer J, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines - Multi-country assessment. *Vaccine*. 2018;36:6202–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.008>.
- Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, Partinen M. Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Current Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:43.
- Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A population-based study. *Sleep*. 2002;25:197–202.
- Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:177–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.006>.
- Thebault S, Vincent A, Gringras P. Narcolepsy and H1N1 vaccination: a link? *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:587–93, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328365af97>.
- Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011;70:410–7, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22587>.
- Kim WJ, Lee SD, Lee E, Namkoong K, Choe KW, Song JY, et al. Incidence of narcolepsy before and after MF59-adjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccination in South Korean soldiers. *Vaccine*. 2015;33:4868–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.055>.
- Tesoriero C, Codita A, Zhang MD, Cherninsky A, Karlsson H, Grassi-Zucconi G, et al. H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E368–77, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1521463112>.
- Haba-Rubio J, Rossetti AO, Tafti M, Heinzer R. Narcolepsie avec cataplexie après vaccination anti-H1N1 [Narcolepsy with cataplexy associated with H1N1 vaccination]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167:563–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.04.003>.
- Montplaisir J, Petit D, Quinn MJ, Ouakki M, Deceuninck G, Desautels A, et al. Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One*. 2014;9:e108489, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108489>.
- Fernández F-X, Flygare J, Grandner MA. Narcolepsy and COVID-19: sleeping on an opportunity? *J Clin Sleep Med*. 2020;16:1415.
- Viste R, Soosai J, Vikin T, Thorsby PM, Nilsen KB, Knudsen S. Long-term improvement after combined immunomodulation in early post-H1N1 vaccination narcolepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;7:e389.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca-Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. 2013;136:2486–96.
- Lecendreux M, Berthier J, Corny J, Bourdon O, Dossier C, Delclaux C. Intravenous immunoglobulin therapy in pediatric narcolepsy: a nonrandomized, open-label, controlled, longitudinal observational study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:441–53.
- Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med*. 2013;14:867–71.
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7:e33536.
- O'Flanagan D, Barret AS, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, et al. Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009–December 2010. *Euro Surveill*. 2014;19:15–25.
- Harris T, Wong K, Stanford L, Fediurek J, Crowcroft N, Deeks SL. Did narcolepsy occur following administration of AS03-adjuvanted A(H1N1) pandemic vaccine in Ontario, Canada? A review of post-marketing safety surveillance data. *Euro Surveill*. 2014;19:20900.
- Winstone AM, Stellitano L, Verity C, Andrews N, Miller E, Stowe J, et al. Clinical features of narcolepsy in children vaccinated with AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine in England. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:1117–23.
- Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F. Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology*. 2014;83:1823–30, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000987>.