

# Complicaciones neurológicas post-vacuna COVID

## *Neurological complications post-COVID vaccine*

Emilio Martínez-Maruri MD,<sup>1</sup> Germán Mauricio Azcárraga-Hurtado MD<sup>2</sup>

### Resumen

Las complicaciones neurológicas post-vacuna SARS-CoV-2 son infrecuentes. No obstante, debido a la pandemia del SARS-CoV-2, se ha realizado una vacunación masiva mundial, por lo que hemos visto un mayor reporte de efectos adversos neurológicos post vacunales.

Presentamos 4 casos, que tras recibir la vacuna SARS-CoV-2 presentaron 4 patologías neurológicas distintas en el Hospital Comarcal de Vinaroz durante el año 2021.

Se observa una relación entre la vacunación y el inicio de los síntomas neurológicos. Tres pacientes presentaron manifestaciones clínicas en relación con la vacuna BNT162b2. La primera paciente tras la administración de la primera dosis de la vacuna BNT162b2 presentó diplopía y ptosis palpebral, cuadro compatible con Miastenia gravis ocular. El segundo paciente tuvo un cuadro de polineuropatía motora axonal sensitiva aguda tras la tercera dosis. La tercera paciente, que tras la tercera dosis de BNT162b2 presentó encefalopatía letárgica. La cuarta paciente presenta un cuadro compatible meningitis aséptica después de la vacunación AZD1222 y mRNA-1273

Debido a la campaña de vacunación masiva a nivel mundial están surgiendo informes de complicaciones neurológicas relacionadas accidentalmente o vinculadas causalmente. Estas son muy variadas, podrían estar en relación con mecanismos inmunológicos y/o tóxicos. Los médicos debemos estar atentos a estos posibles efectos adversos y descartar otras causas. Se deben realizar estudios que nos permitan poder esclarecer los mecanismos patológicos en relación con las complicaciones post vacunales.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, Polineuropatía, Miastenia, Encefalopatía, Meningitis

### Abstract

Post-vaccine SARS-CoV-2 neurological complications are rare. However, due to the SARS-CoV-2 pandemic, massive vaccination has been carried out worldwide, which is why we have seen a greater report of post-vaccination neurological adverse effects.

We present 4 cases, which after receiving the SARS-CoV-2 vaccine presented 4 different neurological pathologies at the Hospital Comarcal de Vinaroz during the year 2021.

A relationship between vaccination and the onset of neurological symptoms is observed. Three patients presented clinical manifestations in relation to the BNT162b2 vaccine. The first patient after administration of the first dose of the BNT162b2 vaccine presented diplopia and palpebral ptosis, a condition compatible with ocular Myasthenia gravis. The second patient had symptoms of acute sensory motor axonal polyneuropathy after the third dose. The third patient, who after the third dose of BNT162b2 presented lethargic encephalopathy. The fourth patient presented symptoms compatible with aseptic meningitis after AZD1222 and mRNA-1273 vaccination.

Due to the worldwide mass vaccination campaign, reports of accidentally related or causally linked neurological complications are emerging. These are very varied; they could be related to immunological and/or toxic mechanisms. Physicians must be aware of these possible adverse effects and rule out other causes. Studies should be carried out that allow us to clarify the pathological mechanisms in relation to post-vaccination complications.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Polyneuropathy, Myasthenia, Encephalopathy, Meningitis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 2, 2023

<sup>1</sup>Neurólogo. Hospital Comarcal de Vinaroz, Castellón, España.

<sup>2</sup>Médico de familia. Hospital Comarcal de Vinaroz, Castellón, España.

Correspondencia:

Emilio Martínez-Maruri MD

Departamento de Neurología. Hospital Comarcal de Vinaròs, Avinguda Gil d'Atrosillo, s/n, 12500 Vinaròs, Castellón, España.

Teléfono +34657328899

E-mail: emiliomartinez72@hotmail.com

## Introducción

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que afecta los seres humanos provocando predominantemente daño pulmonar e hipoxia. El primer caso de SARS-CoV-2, en Wuhan, China, se informó el 8 de diciembre de 2019. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por SARS-CoV-2 como pandemia el 11 de marzo de 2020. Al inicio del 2021 se han comercializado vacunas contra el SARS-CoV-2 con el objetivo de reducir la propagación del virus y la morbi-mortalidad de este. La OMS y los gobiernos a nivel mundial han organizado campañas de vacunación masiva para frenar la pandemia de la SARS-CoV-2. Aunque las complicaciones neurológicas son infrecuentes, dada la gran cantidad de personas vacunadas vemos más pacientes con complicaciones neurológicas en relación con estas terapias. Se podrían atribuir al mimetismo molecular produciendo reacciones inmunológicas aberrantes o neurotoxicidad.<sup>1,2</sup>

A continuación, presentamos 4 casos, cada uno con un espectro diferente de complicaciones neurológicas después de la vacunación de SARS-CoV-2.

### Caso 1

Varón de 88 años con antecedentes de Linfoma folicular en remisión hace 8 años, espondiloartrosis, autónomo e independiente para la vida diaria. Se vacunó para la tercera dosis de SARS-cov2 el 7/11/21, 14 días después comenzó a presentar alteración de la marcha con caídas, motivo por el cual el paciente ingresó en nuestro servicio.

En la exploración neurológica, fuerza muscular (FM) en extremidades superiores 5/5, en extremidades inferiores a nivel proximal -3/5 y distal -4/5, los reflejos osteotendinosos estaban ausentes todos, hipoestesia en calcetín, marcha imposible.

La analítica general fue normal, los anticuerpos anti-gangliósidos fueron negativos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenció proteinorraquia 330 mg/dL, células 2/mm, glucosa 70mg/dL. Serologías negativas, PCR SARS-CoV2 negativo. Resonancia magnética (RM) medular objetivo: espondiloartropatía difusa.

ENG-EMG 21 días después del inicio: Evidenció SNAP Y CMAP disminuidos con velocidades de conducción normales, ondas F levemente retrasadas compatible polineuropatía axonal de predominio sensitivo, axonal y distal de grado grave para fibras sensitivas con mayor afectación en miembros inferiores.

Tras el resultado de LCR, se orientó como síndrome de Guillain-Barre variante neuropatía axonal motora sensitiva aguda (AMSA). Los criterios electrodiagnósticos actuales para AMSA son: ausencia de evidencia de desmielinización, amplitud de CMAP distal <80 % del límite inferior normal (como en AMAN) y reducción de la amplitud del potencial de acción del nervio sensorial (SNAP) <50 % de límites inferiores de lo normal en al menos dos nervios.<sup>3</sup>

Se inició tratamiento con gammaglobulinas 0,5gxKgx5 días. Tras una semana de tratamiento el paciente comenzó a mejorar la fuerza nivel de extremidades inferiores y la aparición de los reflejos a nivel de extremidades superiores.

El paciente fue visitado en nuestra consulta 6 semanas después del alta, presentando paraparesia -3/5 proximal +4/5 distal con recuperación de reflejos, excepto los aquileos. Deambulación de algunos pasos con ayuda bilateral.

EMG 6 semanas después: Datos sugestivos de polineuropatía axonal de grado grave con escasos signos de denervación aguda.

### Caso 2

Mujer de 18 años, sin antecedentes patológicos conocidos. En la primera semana de junio del 2021 había recibido la segunda dosis de vacuna AZD1222 (ChAdOx1) SARS-Cov 2. Dos semanas después presentó con fiebre de 39.5°C, cefalea retrocular y holocraneal, fono-fotofobia y postración.

En la exploración neurológica se detectó rigidez de nuca, resto de exploración normal.

En la analítica anemia con un hematocrito de 29%, Hemoglobina 9,9mg/d, Proteína C Reactiva 11mg/dL, resto de analítica normal. El LCR con glucosa 61 mg/dl, proteínas 36 mg/dl, células 70/μl (81% mononucleares y 19% polimorfonucleares). Cultivos, serologías para agentes microbiológicos, PCR SARS-CoV2 negativos.

RM cerebral: normal, incluido el estudio venoso, que descartó trombosis.

Se trata de un cuadro clínico de cefalea con signos meníngeos y pleocitosis con cultivos y serologías negativos. Cumplía criterios de meningitis aséptica, se trató de forma sintomática. Al cabo de 4 días dada la buena evolución de la paciente se dio de alta.

### Caso 3.

Mujer de 73 años con antecedentes de ictus en territorio carotídeo izquierdo con recuperación completa, hipertensión arterial, trastorno delirante. La paciente presentó de forma aguda obnubilación con lenguaje incoherente, 48 horas tras recibir la tercera dosis de la vacuna de BNT162b2. La paciente tuvo empeoramiento de nivel de consciencia por lo que fue llevada a urgencias e ingresada.

En la exploración neurológica el Glasgow 10/15, disartria parética, leve claudicación en extremidad superior derecha, resto normal

En la analítica tanto el hemograma como la bioquímica fueron normales.

La RM observó infarto antiguo en cerebelo derecho, atrofia cortico-subcortical con lesiones hipóxico-ischémicas crónicas.

Electroencefalograma (EEG): Afectación difusa de actividad bioeléctrica cerebral con mayor afectación en área frontocentral izquierda. Se realizó punción lumbar

siento la presión de apertura 140 mm H<sub>2</sub>O, células 1, proteínas 40, glucosa 80, cultivos negativos.

Después de 48 horas de su ingreso la paciente comenzó a mejorar su nivel de consciencia, se descartaron patologías vasculares, inflamatorias, epileptógenas, infecciosas o tóxicas, el tratamiento fue sólo sintomático. Al alta la paciente con Glasgow 15/15, sin déficit cognitivo ni motor. Tras 6 semanas de seguimiento no se han objetivado recidivas ni alteraciones cognitivas.

#### Caso 4

Mujer de 69 años en noviembre de 2020 presentó neumonía por COVID-19. Tras recibir la primera vacuna BNT162b2 el 9/4/21, 10 días después empezó a notar visión borrosa vespertina, cuando leía refería visión doble. Tras segunda dosis el 30/4/21 tuvo empeoramiento presentando diplopía binocular y ptosis palpebral derecha.

En la exploración neurológica se objetiva ptosis palpebral derecha, paresia de ambos rectos superiores que mejora con test de Tensilon. La tomografía cerebral y de tórax fueron normales. Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (anti-ACRH) > 20,00mmol/L(0,00-0,50).

Ante un cuadro de diplopía fluctuante, con anti-ACRH positivos a títulos altos, test de Tensilon positivo se diagnosticó Miastenia Gravis (MG) forma ocular se inició tratamiento con piridostigmina, observándose mejoría clínica, persistiendo diplopía cuando forzaba la visión, se añade prednisona a dosis de 30 mg diarios, obteniéndose mejoría total tras 14 días. El EMG 6 semanas después fue normal.

#### Discusión

En todo el mundo, muchas personas se han infectado con el SARS-CoV-2, lo que ha producido un enorme impacto en la asistencia sanitaria y en la sociedad en general.<sup>2</sup> La vacunación contra el SARS-CoV-2 es importante para reducir la propagación del virus y las tasas de mortalidad. La información sobre complicaciones neurológicas después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 está aumentando con un espectro muy variado, desde reacciones leves como cefalea, mialgias, ansiedad, síncope, mareo, hasta otras más importantes como parálisis de Bell, trombosis venos cerebral, síndrome de Guillain-Barré (SGB), meningitis aséptica, encefalomiелitis diseminada, encefalitis, miastenia gravis entre otras.<sup>1</sup>

Nuestro primer caso se trata de un paciente con un cuadro clínico de paraparesia con arreflexia generalizada y déficit sensitivo leve, LCR con disociación albuminocelular. EL ENG-EMG polineuropatía axonal de predominio sensitivo, axonal y distal de grado grave para fibras sensitivas con mayor afectación en miembros inferiores, compatible con SGB variante tipo AMSA, esta variante está en relación con anti-gangliósidos que en nuestro caso fueron negativos. La variante AMSAN se asocia más comúnmente con la infección por COVID-19

en Asia. En Europa con pandemia también se han visto formas axonales. Un estudio de Toscano et al<sup>3</sup> mostró cinco pacientes, tres con un tipo axonal de GBS y dos con neuropatía desmielinizante.

El SGB y sus variantes han sido reportados como complicaciones después de recibir la vacuna SARS-CoV-2. Dalwadi reportó una mujer de 86 años con AMSAN después de la segunda dosis de vacunación SARS-COV2 (mRNA-1273).<sup>4</sup> Luca notificó un caso de polineuropatía axonal inflamatoria sensitiva pura crónica en una mujer de 82 años tras 6 semanas de recibir la segunda dosis de vacuna SARS-COV2.<sup>5,6</sup>

El mecanismo de AMSAN sería similar al del SGB. Se trata de un proceso inflamatorio-autoinmune post-infeccioso (o vacunal) donde existe un mimetismo molecular; en las formas axonales la diana es la célula de Schwann.

El segundo caso se trata de un paciente con meningitis aséptica. La meningitis aséptica es un cuadro que puede ser desencadenado por fármacos y vacunas tipo sarampión, parotiditis y varicela. Puede aparecer en vacunas como la parotiditis entre 15-35 días. Lee reportó un caso de meningitis aséptica en un adolescente 3 semanas después de recibir la vacuna SARS-CoV-2 con recuperación completa.<sup>1</sup> Saito comunicó una meningitis aséptica después de vacunación BNT162b2 ARN en una mujer de 42 años.<sup>7</sup>

El tercer caso se presenta con un deterioro de nivel de consciencia, neuroimagen normal. EEG con afectación difusa lo compatible con una encefalopatía aguda reversible. El LCR fue normal, sin embargo, la encefalopatía post-vacuna ha sido reportada, en estos casos los estudios de LCR han sido normales o ha mostrado pleocitosis leve.<sup>8</sup> Baldelli publicó un caso de encefalopatía hiperaguda reversible en cual se evidenció un aumento de citocinas en LCR, después de 1 día de recibir la primera dosis de vacuna SARS-COV2 AZD1222 (ChAdOx1).<sup>9,10</sup>

El cuarto caso, tras 10 días después de recibir la primera vacuna BNT162b2 presenta diplopía vespertina, que luego de la segunda dosis empeora, añadiéndose ptosis palpebral derecha, que mejora con test de Tensilon. Con diagnóstico de Miastenia Gravis ocular se inició tratamiento con piridostigmina y prednisona con lo cual se resuelve el cuadro. Existen casos reportados de MG de nueva aparición tras la Covid-19, con una latencia máxima de 56 días. Watad ha publicado recientemente una serie de 27 casos de brotes de enfermedades inmunomediadas tras la administración de vacuna mRNA.<sup>11</sup> A su vez, Tagliaferri et al ha publicado un caso de crisis miasténica que requirió intubación endotraqueal y ventilación asistida tras la vacunación con mRNA-1273.<sup>12</sup> En este último caso, dado la relación temporal, es más probable que el desencadenante de la clínica sea la vacunación.

Se ha observado un incremento en la incidencia de las complicaciones neurológicas como miastenia gravis, encefalopatía y meningitis aséptica, y AMSAN; la cual puede

ser atribuida por su relación temporal a la administración de las vacunas SARS CoV-2, con varios mecanismos patogénicos, como mimetismo molecular, neurotoxicidad directa y reacciones inmunes aberrantes. El mimetismo molecular, nos explica que el epítipo del microorganismo comparte una estructura similar al antígeno del huésped. La reacción cruzada entre el epítipo y el autoantígeno activa los linfocitos B y la activación del espectador de las células T, lo que induce la respuesta inmunitaria. Este mecanismo parece ser la explicación de la vacuna con adyuvantes de antígenos virales, que podrían mediar en las respuestas inmunitarias dirigidas a la médula espinal. En la tabla 1 se describe la correlación temporal entre la administración de la vacuna y el inicio de los síntomas.

### Conclusión

Se puede decir que las complicaciones neurológicas relacionadas con la vacunación SARS-CoV-2 son infrecuentes, pero dado la masiva vacunación, se ha observado un aumento de la incidencia de estas, por lo que es necesario realizar más estudios para determinar la causalidad directa de las mismas; sin embargo, el beneficio de la vacunación supera el riesgo de sus efectos adversos.

### Referencias

- Lee JK, Aseptic Meningitis Following the second dose of Comirnaty Vaccination in an adolescent patient. *The pediatric infectious disease journal*. 2022;41:172-174. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003385>
- Oonk N, Rozemarijn R, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related neurological complications. *Neurological Sciences*. 2022; Enero. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05898-z>
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Síndrome de Guillain-Barré asociado con SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2020; 382 :2574–76. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
- Dalwadi V, Hancock D, Ballout A A, et al. Axonal-Variant Guillain-Barre Syndrome Temporally Associated With mRNA-Based Moderna SARS-CoV-2 Vaccine. *Cureus* 2021, Septiembre; 13(9): e18291. <http://doi.org/10.7759/cureus.18291>
- Luca A, Squillaci R, et al. Pure sensitive chronic inflammatory axonal polyneuropathy following Pfizer COVID-19 vaccine. *Neurological Sciences* 2022; 43:1431–1433. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05696-z>
- Antonino Uncini, Satoshi Kuwabara. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: A critical revision and the need for an update *Clinical Neurophysiology* 123-2012 pag 1487-1495. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.025>
- Saito K, Shimizu T, et al. Aseptic meningitis after vaccination of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Neurological Sciences* 2021; 42:4433–4435. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05543-1>
- Contreras J, Reyes P, et al. Meningitis aguda posterior a vacuna tetraviral. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (6): 774-777. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600774>
- Baldelli L, Amore G, et al. Hyperacute reversible encephalopathy related to cytokine storm following COVID-19 vaccine. *Journal of Neuroimmunology* 2021; 358; 577661. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577661>
- Sriwastava S, Shrestha A, et al. Spectrum of Neuroimaging Findings in Post-COVID-19 Vaccination: A Case Series and Review of Literature. *Neurol. Int.* 2021, 13. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040061>
- Watad A. Immune-mediated disease or new-onset disease in 27 subjects after mRNA / DNA vaccination against SARS-CoV-2. *Vaccine (Basilea)*. 2021 mayo; 9 (5): 435. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050435>
- Tagliaferri A R, Narvaneni S, Azzam M, et al. A Case of COVID-19 Vaccine Causing a Myasthenia Gravis Crisis. *Cureus* 2021, Junio; 13(6): e15581. <http://doi.org/10.7759/cureus.15581>

**Tabla 1.** Correlación temporal administración de vacuna e inicio de síntomas.

	Sexo	Edad	Vacuna	Dosis	Fecha	Clínica debut	Tiempo evolución
Guillain-Barre AMSA	Varón	88	BNT162b2	Tercera	7/11/21	Alteración marcha	14 días
Meningitis aséptica	Mujer	18	AZD1222	Segunda	2/6/21	Fiebre, cefalea, fono-fotofobia	14 días
Encefalopatía postvacunal	Mujer	73	BNT162b2	Tercera	0h	Obnubilación, lenguaje incoherente	2 días
Miastenia gravis	Mujer	69	BNT162b2	Primera	9/4/21	Diplopía	10 días