

Reporte de un caso de Síndrome de Guillain Barré post vacuna Coronavac: ¿rol causal o asociación temporal?

JONATHAN WIMMER DEL SOLAR^{1,2,3,a,b}, PAULINA CHÁVEZ MARTEL^{1,3,a}, ESTEFANÍA FONTECILLA VILLALOBOS^{1,3,a}, PAMELA IBÁÑEZ RODRÍGUEZ^{1,3,a}, JUAN PABLO ROZAS VIDAL^{1,3,a}

Guillain Barre syndrome associated with coronavac vaccine. Report of one case

We report a 50-year-old woman with a history of celiac disease, who presented with lumbar pain and progressive flaccid tetraparesis 48 hours after the inoculation of the first dose of CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine. CSF was normal and electrodiagnostic studies showed an axonal motor polyneuropathy. No other triggers were identified, and other etiologies were ruled out. The presentation was compatible with the AMAN (Acute Motor Axonal Neuropathy) subtype of GBS, and intravenous immunoglobulin halted the progression of symptoms. Intensive neurorehabilitation was performed. The patient was discharged five weeks after admission, walking with poles and climbing stairs with minimal assistance. To date no cases of inactivated SARSCoV-2 vaccine related GBS have been reported. Thus, description of its clinical presentation is relevant. We discuss the current evidence relating GBS with vaccines, highlighting that vaccine associated GBS is a controversial entity and causality must be interpreted cautiously given the actual COVID-19 pandemic context.

(Rev Med Chile 2022; 150: 125-130)

Key words: COVID-19 Vaccines; Guillain-Barre Syndrome.

A los 04 de junio de 2021, la pandemia de COVID-19 ha afectado a más de 170 millones de personas a nivel mundial causando más de 3,6 millones de muertes¹. Se han reportado múltiples complicaciones a nivel del sistema nervioso^{2,3}, siendo una de ellas el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Este cuadro se caracteriza por una tetraparesia flácida ascendente de inicio subagudo que generalmente se desencadena tras un gatillante, dentro de los que se describen cuadros infecciosos respiratorios o gastrointestinales, cirugías o traumatismos, y vacunas. Fisiopatológicamente se explicaría por una reacción cruzada entre la respuesta inmune contra el agente patógeno y antígenos de la mielina o de los axones neuronales, afectando tanto las raíces nerviosas como nervios periféricos⁴. Según

su forma de presentación se describen varios subtipos, destacando la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), el síndrome de Miller Fisher (SMF), la neuropatía aguda axonal motora (AMAN) y la neuropatía aguda axonal sensitivo-motora (AMSAN).

El SGB post vacuna es un tema controversial⁵, no estando claro si la vacuna causa un SGB o si se trata sólo de una asociación temporal⁶. Esto cobra especial relevancia en el contexto actual en el que existen campañas de vacunación masiva contra la pandemia de COVID-19, las que a pesar de haber mostrado ser seguras y efectivas^{7,8,9}, aún generan desconfianza en una parte importante de la población¹⁰.

A continuación, describimos un caso de una paciente que desarrolló un SGB, subtipo AMAN,

¹Servicio de Neurología, Hospital del Trabajador de Santiago, Asociación Chilena de Seguridad. Santiago, Chile.

²Programa de Neurología, Escuela de Postgrado, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

³Programa de Neurología, Escuela de Postgrado, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

^aNeurólogo adultos.

^bPhD.

Recibido el 8 de junio de 2021, aceptado el 18 de enero de 2022.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

Jonathan Wimmer del Solar
Servicio de Neurología, Hospital del Trabajador de Santiago, Chile.
jwimmer@achs.cl

posterior a la inoculación de la primera dosis de la vacuna CoronaVac. Discutimos la evidencia respecto a la atribución de causalidad en base a la evidencia actual.

La paciente otorgó su consentimiento informado para realizar este reporte, el cual fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Hospital del Trabajador de la Asociación Chilena de Seguridad

Caso Clínico

Mujer de 50 años con antecedente de enfermedad celíaca (EC) diagnosticada en su niñez, confirmada mediante biopsia intestinal, actualmente en remisión en tratamiento con dieta sin gluten. Dos días después de haber recibido la primera dosis de la vacuna de virus inactivo de SARS-CoV-2 (CoronaVac®, Sinovac Life Science, China) comienza con parestesias de inicio subagudo, dolor lumbar y debilidad de extremidades inferiores, progresando los 3 días siguientes con debilidad en sus 4 extremidades, con imposibilidad de mantener marcha independiente, por lo que consultó en el servicio de urgencia. No existían antecedentes de infecciones previas, exposición a toxinas o metales pesados. Al examen destacaba una tetraparesia flácida de predominio distal, sin cefaloparesia, con una fuerza muscular de M3 y M4 en la escala de MRC (*Medical Research Council*) en las extremidades superiores e inferiores, respectivamente, requiriendo asistencia para

la sedestación y bipedestación, asociado a una ausencia generalizada de reflejos de estiramiento muscular, estando presentes sólo el reflejo bicipital y tricipital izquierdos. A nivel sensitivo destacaban parestesias en extremidades inferiores. La paciente no presentó signos de alteración a nivel del sistema nervioso central, sistema oculomotor, compromiso respiratorio neuromuscular ni ataxia.

Estudios

El detalle de los estudios se presenta en la tabla 1. En particular, no hubo elevación de parámetros inflamatorios y los estudios infectológicos realizados resultaron negativos, incluyendo la PCR para SARS-CoV-2. El estudio de marcadores generales de autoinmunidad no mostró alteraciones. Las muestras de líquido cefalorraquídeo al ingreso y a los 17 días de evolución fueron normales, sin disociación albúmino/citológica. El estudio electrofisiológico realizado a los 7 días de evolución mostró una disminución en la amplitud del Potencial de acción muscular compuesto (CMAP) en las cuatro extremidades, sin alteraciones significativas de la latencia ni velocidad de conducción nerviosa, con un patrón electromiográfico de reclutamiento levemente disminuido en las 4 extremidades, sugiriendo un SGB subtipo AMAN. Una RM de médula espinal mostró captación de contraste en el borde anterior del cono medular y en las raíces anteriores del fillum terminalis y posteriores de T11-T12 (Figura 1), evidenciando además masas adenopáticas de hasta 40 mm en ambas cadenas

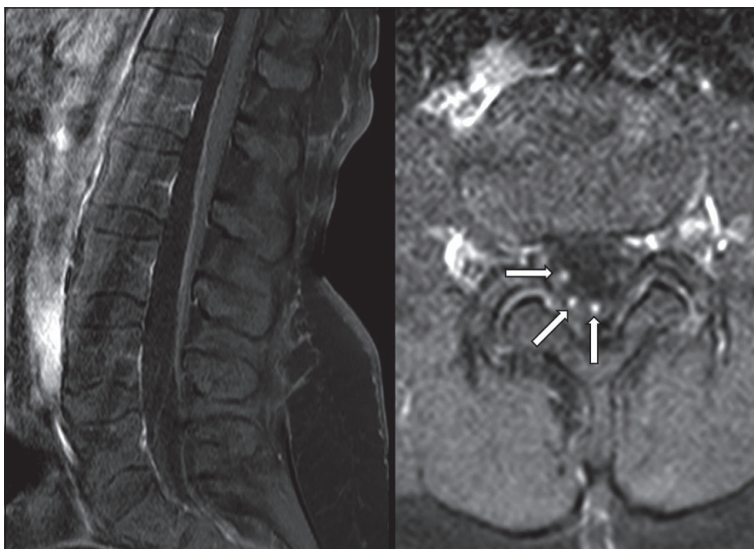


Figura 1. Resonancia Magnética de Médula. Secuencia T1 SPR con uso de Gadolinio. Sección sagital (izquierda) y transversal (derecha). Nótase el realce con contraste (gadolinio) en la porción anterior del cono medular en la sección sagital y de las raíces en la sección sagital y transversal (flechas).

laterales cervicales. Se amplió el estudio para causas neoplásicas y otras infecciones con la realización de un TC de tórax-abdomen y pelvis, una RM cerebral y serología para diversos patógenos, con resultados negativos (Tabla 1). Una ecografía cervical a los 20 días de evolución evidenció la remisión espontánea de las adenopatías.

Evolución y tratamiento

Al ingreso se constató una fuerza M2 a distal, iniciando un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a 0,4 mg/Kg/día por 5 días, asociándose a una detención de la progresión de la debilidad a la evaluación clínica tras completar la terapia. Se realizaron sesiones diarias de neurorrehabilitación durante 40 días que duró su hospitalización. A la semana 5 la fuerza en extremidades era M4, venciendo resistencia mínima en extremidades superiores y resistencia intensa en las inferiores, logrando deambulación con bastones y subir y bajar escaleras con mínima asistencia. Un control con EMG confirmó una polineuropatía axonal motora moderada a severa con denervación activa (Tabla 1).

Discusión

El SGB post vacunación es una entidad poco frecuente en la que no existe consenso respecto a si la concomitancia implica causalidad o sólo una asociación temporal^{5,6}. Un aumento del número de casos de SGB tras la campaña de vacunación contra la epidemia de influenza en Estados Unidos en 1976¹¹ levantó las alarmas respecto a esta entidad.

Desde entonces múltiples estudios han mostrado resultados dispares respecto a esta asociación, sin embargo, meta-análisis recientes muestran un discreto aumento de riesgo de presentar un SGB tras campañas de vacunación^{12,13}, el que no sobrepasaría al riesgo de desarrollar un SGB posterior a la infección por influenza¹⁴.

Respecto a la pandemia de COVID-19 y las vacunas contra el SARS-CoV-2, la información es escasa. Existen reportes de casos aislados de SGB secundarios a vacunas de RNAm (BioNTech/Pfizer)¹⁵ y de vectores adenovirales (AstraZeneca¹⁶ y Johnson & Johnson¹⁷.) destacando en este último estudio que de los dos casos reportados uno pertenecía al grupo inoculado con la vacuna y el otro al inoculado con placebo. La EMA (Agencia de

Medicamentos Europea), reporta al 25 de julio 833 casos de SGB en 592 millones de inoculados con la vacuna de AstraZeneca¹⁸, y 108 casos en más de 7 millones de personas vacunadas al 30 de junio de 2021 con la vacuna de Johnson&Johnson¹⁹, incorporando el SGB como un evento adverso muy raro asociado a ambas vacunas. Respecto a la vacuna Coronavac, dentro de nuestro conocimiento, no existen reportes de SGB post vacuna.

En Chile, la incidencia de SGB es de 2,1/100.000 hbts/año²⁰, con una población de aproximadamente 19.000.000 de personas. Si consideramos que un tercio de los pacientes con SGB no tienen desencadenantes previos identificables²¹, entonces es esperable observar 2-3 casos de SGB semanales promedio sin desencadenantes claros. Con aproximadamente 11.000.000 de personas vacunadas en Chile entre marzo y junio de 2021²², es esperable que algunos de estos casos sin desencadenante claro ocurran en personas que se han vacunado recientemente.

En el caso reportado, la presentación clínica y los exámenes complementarios apoyan el diagnóstico de AMAN, con un nivel 2 de certeza diagnóstica de acuerdo a los criterios de Brighton⁵, ya que no se observó un aumento del nivel de proteínas en el LCR, lo que se ha descrito hasta en un 10% de los casos de SGB^{23,24}.

El antecedente de EC es relevante, ya que aumenta el riesgo de desarrollar una neuropatía en 2,5 veces²⁵, presentándose más frecuentemente como una polineuropatía con síntomas sensitivos, de curso larvado, largo dependiente, de tipo sensitivo-motor axonal a la electrofisiología²⁶. Otras presentaciones menos frecuentes son la mononeuropatía múltiple, neuronopatías, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), neuropatías autonómicas y neuropatía motora pura^{25,26,27}. El carácter agudo, compromiso motor, axonal y la falta de recidiva hacen que estos cuadros sean menos probables en el caso reportado. A pesar que existen estudios que sugieren una asociación entre la EC y el SGB²⁸, estudios poblacionales no han corroborado esta asociación²⁵.

El que la tetraparesia flácida observada en nuestra paciente sea secundaria a otras patologías autoinmunes sistémicas es poco probable, dada la ausencia de síntomas sistémicos, marcadores de inflamación y autoinmunidad.

A pesar que se han reportado adenopatías

Tabla 1. Resultado de exámenes

Resultado de exámenes		
Hemograma	Hb 11,5 g/dL, Htc 36,4%, GB 6.000 k/uL Plaquetas 553 k/uL	
PCR	< 0,4 mg/dL	
Procalcitonina	< 0,05 ug/L	
Exámenes infectológicos		
Hisopado nasofaríngeo (FilmArray por PCR)	SARS-CoV-2 (tomado día del ingreso) Adenovirus, Metamneumovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Virus influenza, Virus parainfluenza, Virus Respiratorio Sincicial, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Plasma	VEB	IgG anti-VCA > 50 (positivo) VEB IgM anti-VCA 4,3 (Negativo)
	CMV	PCR: Negativo
	Virus Hepatitis B	Antígeno de superficie (HBsAg): No reactivo Anticuerpo antiCore (Anti-HBc): Negativo
	V.I.H	No reactivo (ELISA)
	<i>Brucella arbotus/melitensis</i>	Negativo (aglutinación en lámina y tubo)
	Sífilis	V.D.R.L: No reactivo, FTA-Abs: No reactivo
	Toxoplasmosis (Anticuerpos)	IgG 1,3U (Positivo) IgM 0,38U (Negativo)
Exámenes inmunológicos		
Factor reumatoideo	< 3,5 UI/mL (Normal)	
Complemento C4	24,4 mg/dL (Normal)	
Complemento C3	139,9 mg/dL (Normal)	
ENA	12,72 U (Normal),	
Anti SSA, Anti SSB	Negativo	
ANA	Negativo	
ANCA C y P	Negativo	
LCR		
Al ingreso	Proteínas 30 mg/ml, glucosa 60 mg/ml, GB < 2 cel/mm ³	
A los 16 días	Proteínas 15 mg/ml, glucosa 55 mg/ml GB 2 cel/mm ³ , GR 5 cel/mm ³ , gram: sin bacterias	
Imagenología		
TC de encéfalo	Lesión secuelar parietal inferior derecha	
RM de encéfalo	Lesión secuelar parietal inferior derecha	
RM de médula	Adenopatías en cadenas cervicales laterales. Captación de gadolinio en conus medullaris y raíces anteriores	
TC TAP	Sin alteraciones	
Ecografía Cervical	Sin alteraciones	
Estudios electrofisiológicos		
EMG y VC Día 7	Neuropatía motora axonal de las 4 extremidades, predominantemente de músculos distales, sin signos de denervación activa	
EMG y VC Día 36	Polineuropatía motora moderada a severa de las 4 extremidades, con un componente de predominio axonal, con denervación activa. Sin compromiso nervios sensitivos.	

Hb: hemoglobina, Htc: hematocrito, GB: glóbulos blancos, GR: glóbulos rojos, PCR: proteína C reactiva, SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, VRS: virus Respiratorio Sincicial, VEB: virus Epstein Barr, CMV: citomegalovirus, VHB: virus hepatitis B, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VDRL: venereal disease research laboratory, ENA: anticuerpos de antígenos nucleares extractables, ANA: anticuerpos anti nucleares, ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, LCR: líquido cefalorraquídeo, TC TAP: tomografía computada de tórax abdomen y pelvis, RM: resonancia magnética, EMG: electromiografía, VC: velocidad de conducción.

principalmente a nivel axilar y supraclavicular en asociación a vacunas contra el SARS-CoV-2²⁹ la presencia de adenopatías cervicales en nuestra paciente aumenta la sospecha de etiologías infecciosas y neoplásicas. El que hayan remitido de forma espontánea descarta la etiología neoplásica. Si bien no es posible descartar completamente una infección asociada, la paciente no reportó síntomas de infecciones prodrómicas o intercurrentes y todos los estudios infectológicos realizados resultaron negativos (Tabla 1).

Conclusión

En el caso descrito, la presentación clínica característica, con la exposición a la vacuna Sinovac contra el SARS-CoV-2 como único desencadenante conocido, hacen sospechar un SGB secundario a vacuna como diagnóstico más probable. Sin embargo, a pesar del descarte sistemático de otros diagnósticos diferenciales, en el contexto de vacunaciones masivas, y la baja frecuencia de esta entidad, hacen muy difícil diferenciar cada caso en particular de la incidencia habitual reportada para el SGB.

En el ámbito clínico el antecedente de vacunación debe ser sopesado caso a caso. El eventual rol causal de esta vacuna y el SGB debe ser corroborado por futuros estudios epidemiológicos.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Víctor Barrientos Labra por su apoyo técnico y discusión del caso. También agradecemos a todo el equipo de salud que participó en la neurorehabilitación del caso reportado.

Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. World Health Organization; 2021 [Consultado el 04 de junio de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (10): 875-82.
3. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020; 267 (10): 2777-89.
4. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10 (8): 469-82.
5. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011; 29 (3): 599-612.
6. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain*. 2021; 144 (2): 357-60.
7. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1):39-51.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383 (27): 2603-15.
9. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021; 6 (1): 28.
10. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov N, Mizrahi M, Zigron A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol* 35, 775-779 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00671-y>.
11. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110 (2): 105-23.
12. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1149-55.
13. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine*. 2015; 33 (31): 3773-8.
14. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009; 169 (3): 382-8.

15. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021; 13 (2): e13426.
16. Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep*. 2021; 14 (4): e242956. Published 2021 Apr 22. doi:10.1136/bcr-2021-242956.
17. Márquez Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA, Pilgrim DM, Amato AA. Guillain- Barré Syndrome in the Placebo and Active Arms of a COVID-19 Vaccine Clinical Trial: Temporal Associations Do Not Imply Causality. *Neurology*. 2021 6:10.1212/WNL.0000000000011881.
18. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 vaccine safety update for Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): 8 September 2021. [Internet]. European Medicines Agency; 2021. [Consultado el 05 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen safety update: 11 August 2021. [Internet]. European Medicines Agency; 2021. [Consultado el 05 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf.
20. Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Burgos PI, Varas-Díaz G, Vera-Urbe R, Puppo H, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Chile: a population-based study. *J Peripher Nerv Syst*. 2016; 21 (4): 339-44.
21. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998; 51 (4): 1110-5.
22. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Vacunación campaña SARS-CoV-2. Total País. [Internet]. Ministerio de Salud de Chile; 2021 [Consultado el 03 de junio de 2021]. Disponible en: https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2F9037e283-1278-422c-84c4-16e42a7026c8§ionIndex=0&ssso_guest=true&reportViewOnly=true&reportContextBar=false&sas-welcome=false.
23. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin*. 2013; 31(2): 491-510.
24. Ropper AH. The Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326 (17): 1130-6.
25. Thawani SP, Brannagan TH 3rd, Lebowitz B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of Neuropathy Among 28,232 Patients With Biopsy-Verified Celiac Disease. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (7): 806-11. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0475. PMID: 25962148.
26. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (3): 318-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X. PMID: 20170845.
27. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (11): 1262-6. doi: 10.1136/jnnp.2006.093534.
28. Auger N, Quach C, Healy-Profítos J, Dinh T, Chassé M. Early predictors of Guillain-Barré syndrome in the life course of women. *Int J Epidemiol*. 2018; 47(1):280-288.
29. Keshavarz P, Yazdanpanah F, Rafiee F, Mizandari M. Lymphadenopathy Following COVID-19 Vaccination: Imaging Findings Review. *Acad Radiol*. 2021; 28 (8): 1058-71. doi:10.1016/j.acra.2021.04.007.