



Neiva, marzo del 2024

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

David Santiago Castiblanco Icopo, con C.C. No. 1075317604,

María Alejandra Duque Cortés, con C.C. No. 1075310174,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado efectos neurológicos graves tras la administración de la vacuna del covid-19 en el hospital universitario de Neiva durante la pandemia presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de Medico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Santiago C.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Alexander



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Efectos neurológicos graves tras la administración de la vacuna del covid-19 en el hospital universitario de Neiva durante la pandemia

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castiblanco Icopo	David Santiago
Duque Cortés	María Alejandra

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
González Manrique	Guillermo

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medico

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2024 **NÚMERO DE PÁGINAS:**69

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas ___ Fotografías ___ Grabaciones en discos ___ Ilustraciones en general ___ Grabados ___
Láminas ___ Litografías ___ Mapas ___ Música impresa ___ Planos ___ Retratos ___ Sin ilustraciones ___ Tablas
o Cuadros ___ X ___



SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|-------------------------|---------------------|
| 1. Efectos adversos | Adverse effects |
| 2. Efectos Neurológicos | Neurological effect |
| 3. Mielitis transversa | Transverse myelitis |
| 4. SARS-COV2 | SARS-COV2 |
| 5. Guillain Barré | Guillain Barre |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Las vacunas contra el COVID-19 representan una alternativa eficaz para la prevención de la infección por el SARS-CoV-2, contribuyendo a la disminución de casos por dicha enfermedad y, por ende, de la mortalidad. Sin embargo, se han presentado efectos adversos neurológicos graves post vacunales. El propósito de este estudio fue determinar los efectos adversos neurológicos graves posteriores a la vacunación contra el Covid-19 que se presentaron en los pacientes del atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo del 20 de febrero del 2021, al 20 de enero del 2023. La metodología propuesta es un estudio de tipo observacional donde se recolectaron 80 historias clínicas de pacientes con los diagnósticos neurológicos graves y antecedente de vacunación para COVID-19. De estas, se depuraron por criterios de inclusión y exclusión 77 historias, y se realizó el reporte de 3 casos de los cuales dos fueron diagnosticados con síndrome de Guillain Barré y un paciente con mielitis transversa, donde se concluye que existe una posible asociación entre la patología y el antecedente vacunal, pero hace falta ampliar más la literatura al respecto, ya que los estudios epidemiológicos son limitados debido a que es una condición relativamente poco frecuente y no se cuenta con mucha experiencia.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)



Vaccines against COVID-19 represent an effective alternative for the prevention of SARS-CoV-2 infection, contributing to the reduction of cases of said disease and, therefore, mortality. However, serious post-vaccination neurological adverse effects have occurred. The purpose of this was to determine the serious neurological adverse effects after vaccination against Covid 19 that a study was presented in patients treated at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva in the period from February 20, 2021, to April 20. January 2023. The proposed methodology is an observational study where 80 medical records of patients with severe neurological diagnoses and a history of vaccination for COVID-19 were collected. Of these, 77 histories were filtered by inclusion and exclusion criteria, and the report of 3 cases was made, of which two were diagnosed with Guillain Barré syndrome and one patient with transverse myelitis, where it was concluded that there is a possible association between the and the vaccination history, but it is necessary to expand the literature in this regard, since epidemiological studies are limited due to the fact that it is a relatively rare condition and there is not much experience.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado:

GUILLERMO GONZÁLEZ MANRIQUE

EFFECTOS NEUROLÓGICOS GRAVES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA
VACUNA DEL COVID-19 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
DURANTE LA PANDEMIA

DAVID SANTIAGO CASTIBLANCO ICOPO
MARÍA ALEJANDRA DUQUE CORTÉS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2024

EFFECTOS NEUROLÓGICOS GRAVES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA
VACUNA DEL COVID-19 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
DURANTE LA PANDEMIA

DAVID SANTIAGO CASTIBLANCO ICOPO
MARÍA ALEJANDRA DUQUE CORTÉS

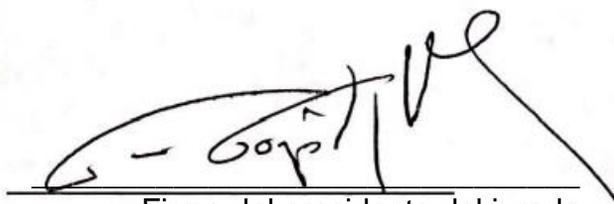
Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de Médico

Asesor
Dr. GUILLERMO GONZALEZ MANRIQUE
Md. Internista, Neurólogo

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2024

Nota de aceptación:

APROBADO

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. - Cop' followed by a stylized flourish, written over a horizontal line.

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Marzo del 2024

DEDICATORIA

A Dios, nuestros padres, maestros, amigos y a toda la comunidad científica y universitaria.

David Santiago
María Alejandra

AGRADECIMIENTOS

A Dios, nuestro guía principal, por permitirnos escalar en nuestra carrera profesional, que sin Él nada sería posible.

A la profesora Dolly Castro Betancourth, Enfermera Especialista en Epidemiología, que siempre estuvo atento a nuestras inquietudes puliéndonos en el exhausto trabajo de la investigación; por su compromiso, atención y amabilidad haciendo posible el buen desarrollo de este proyecto.

Al Dr. Guillermo Gonzales Manrique por haber puesto su confianza en nosotros para la elaboración del presente estudio; por su paciencia, motivación, criterio y aliento a lo largo de estos tres semestres de trabajo, contribuyendo en nuestra formación de profesionales de la salud.

A nuestras familias, nuestro gran motor y apoyo incondicional, fortaleza y ánimo para seguir adelante en la consecución de nuestras metas.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. JUSTIFICACIÓN	13
2. ANTECEDENTES	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. OBJETIVO	20
4.1. OBJETIVO GENERAL	20
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
5. MARCO TEORÍCO	21
5.1. DEFINICIONES	21
5.1.1. Vacunar	21
5.1.2. Efecto Adverso	21
5.2. VACUNAS CONTRA COVID-19	21
5.2.1. Vacunas de Arnm	21
5.2.2. Vacunas basadas en ADN	22
5.2.3. Vacunas Basadas En Péptidos	23
5.2.4. Virus Atenuado, Inactivado, No Replicante	23
5.3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS EFECTOS ADVERSOS NEUROLOGICOS POSTERIORES A LA APLICACIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL COVID-19	24
5.4. DEFINICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS	24
5.4.1. Eventos Adversos Neurológicos Leves	24
5.4.2. Efectos Adversos Neurológicos Graves	26
5.5. EFECTOS ADVERSOS NEUROLOGICOS POSTERIORES A LA VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19	26

	Pág.
5.5.1. Eventos arteriales	27
5.5.2. Hemorragia intracerebral	27
5.5.3. Accidente cerebrovascular agudo	27
5.5.4. Encefalopatía	28
5.5.5. Delirium	28
5.5.6. Síndrome neuroléptico maligno	28
5.5.7. Encefalomiелitis diseminada aguda	28
5.5.8. Encefalitis posvacunal	28
5.5.9. Mielitis transversa	29
5.5.10. Parálisis facial de Bell	29
5.5.11. Compromiso de otros nervios craneales	29
5.5.12. Síndrome de Guillain-Barré	29
5.5.13. Neuropatía de fibras pequeñas	30
5.5.14. Síndrome de Parsonage-Turner	30
5.5.15. Infección por herpes virus	30
5.5.16. Miositis y rabdomiólisis	31
6. HIPÓTESIS	32
7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	.33
8. DISEÑO METODOLÓGICO	36
8.1. TIPO DE ESTUDIO	36
8.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	36
8.3. POBLACIÓN	36
8.4. MUESTRA	36
8.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	37
8.5.1. Criterios de inclusión	37
8.5.2. Criterios de exclusión	37
8.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS	37
8.7. INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	37
8.8. FUENTES DE INFORMACIÓN	38

	Pág.
8.9. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	38
8.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
9. RESULTADOS	39
9.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS	39
9.1.1. Caso 1	39
9.1.2. Caso 2	40
9.1.3. Caso 3	40
10. DISCUSIÓN	42
11. CONCLUSIONES	44
12. RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	60

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Instrumento Para Recolección de Información	61
Anexo B. Acta de Aprobación del Comité de Bioética	63
Anexo C. Acuerdo De Confidencialidad Para Investigadores	65
Anexo D. Proceso Administrativo Cronograma	67
Anexo E. Presupuesto	68

RESUMEN

Las vacunas contra el COVID-19 representan una alternativa eficaz para la prevención de la infección por el SARS-CoV-2, contribuyendo a la disminución de casos por dicha enfermedad y, por ende, de la mortalidad. Sin embargo, se han presentado efectos adversos neurológicos graves post vacunales.

El propósito de este estudio fue determinar los efectos adversos neurológicos graves posteriores a la vacunación contra el Covid-19 que se presentaron en los pacientes del atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo del 20 de febrero del 2021, al 20 de enero del 2023.

La metodología propuesta es un estudio de tipo observacional donde se recolectaron 80 historias clínicas de pacientes con los diagnósticos neurológicos graves y antecedente de vacunación para COVID-19. De estas, se depuraron por criterios de inclusión y exclusión 77 historias, y se realizó el reporte de 3 casos de los cuales dos fueron diagnosticados con síndrome de Guillain Barré y un paciente con mielitis transversa, donde se concluye que existe una posible asociación entre la patología y el antecedente vacunal, pero hace falta ampliar más la literatura al respecto, ya que los estudios epidemiológicos son limitados debido a que es una condición relativamente poco frecuente y no se cuenta con mucha experiencia.

Palabras Clave: Efectos adversos, Efecto neurológico, Mielitis transversa, SARS-COV2 y Guillain Barre.

ABSTRACT

Vaccines against COVID-19 represent an effective alternative for the prevention of SARS-CoV-2 infection, contributing to the reduction of cases of said disease and, therefore, mortality. However, serious post-vaccination neurological adverse effects have occurred.

The purpose of this was to determine the serious neurological adverse effects after vaccination against Covid 19 that a study was presented in patients treated at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva in the period from February 20, 2021, to April 20. January 2023.

The proposed methodology is an observational study where 80 medical records of patients with severe neurological diagnoses and a history of vaccination for COVID-19 were collected. Of these, 77 histories were filtered by inclusion and exclusion criteria, and the report of 3 cases was made, of which two were diagnosed with Guillain Barré syndrome and one patient with transverse myelitis, where it was concluded that there is a possible association between the and the vaccination history, but it is necessary to expand the literature in this regard, since epidemiological studies are limited due to the fact that it is a relatively rare condition and there is not much experience.

Key words: Adverse effects, Neurological effect, Transverse myelitis, SARS-COV2 and Guillain Barre.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas contra el COVID-19 representan una alternativa eficaz para la prevención de la infección por el SARS-CoV-2, contribuyendo a la disminución de casos por dicha enfermedad y por ende, de la mortalidad. Sin embargo, con el tiempo se han presentado casos clínicos de reacciones adversas postvacunales. En el presente trabajo, se realizó un reporte de caso de tres pacientes que fueron diagnosticadas con efectos adversos neurológicos graves. Según la Organización Mundial de la Salud los eventos adversos neurológicos graves, son: el síndrome de Guillain-Barré, las convulsiones, la anafilaxia, el síncope, la encefalitis, la trombocitopenia, la vasculitis y la parálisis de Bell. Investigar esta asociación entre la vacunación del COVID-19 y el desarrollo de los efectos adversos neurológicos, es de gran interés para el gremio médico, ya que actualmente su fisiopatología no está del todo establecida, sin embargo, se cree que la razón es su principio activo y su mecanismo de creación, ya que algunas fueron creadas a partir de adenovirus recombinante que contiene el ADN que codifica la glicoproteína S del SARS-COV-2. Esta es la finalidad de este trabajo, contribuir al desarrollo de la investigación y adicional a esto, determinar los efectos adversos neurológicos graves posteriores a la vacunación contra el Covid-19 que se presentaron en los pacientes del atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo del 20 de febrero del 2021, al 20 de enero del 2023.

1. JUSTIFICACIÓN

Los beneficios de la vacunación contra el virus Covid-19 en la prevención de la morbilidad y mortalidad de este mismo, superan los riesgos de estos raros eventos adversos graves. Si bien estos efectos adversos neurológicos asociados a la vacunación contra Covid-19 tienen una incidencia muy baja, están presentes. Los efectos adversos neurológicos de la vacunación contra Covid-19 son potencialmente incapacitantes y pueden perdurar por el resto de la vida, impactando en el ámbito social, biológico, psicológico y económico de los seres humanos, debido a que si se pierde tejido nervioso también se pierde tejido social. Por esta razón, es de vital importancia tener conocimiento sobre estos y tener un sistema de vigilancia en salud pública que notifique de forma obligatoria los casos que presenten estos efectos adversos neurológicos graves. Además, es importante realizar un estudio descriptivo de los casos que se hayan presentado en el Hospital Universitario de Neiva, siendo este un referente de la región del Huila.

Con el conocimiento de estos sucesos, se puede brindar información a los trabajadores del sector salud en nuestra región y a nivel nacional, para que estos puedan sospechar y diagnosticar tempranamente los efectos adversos neurológicos posteriores a la administración de la vacunación contra el Covid-19, evitando al máximo los impactos negativos sobre la persona y sobre la sociedad.

Los efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 al tener una incidencia muy baja, da como resultado un desconocimiento y falta de interés por los trabajadores de la salud acerca de este tema, así como la falta de investigaciones que nos den a conocer nuestra situación al respecto, lo cual atrasa el diagnóstico y el tratamiento oportuno de los diferentes síndromes neurológicos que puede causar la vacunación contra el Covid-19, con desenlaces fatales llenos de morbimortalidad para los pacientes.

2. ANTECEDENTES

A inicio del 2021, la vacunación contra el COVID-19 nos ha devuelto la esperanza para derrotar esta pandemia y volver a la normalidad que vivíamos anteriormente. Sin embargo, así como los beneficios de la vacunación supera los efectos adversos, estos se siguen presentando y van desde un dolor en el lugar de la aplicación hasta problemas neurológicos más graves.

En un metaanálisis que evaluó la frecuencia de efectos adversos en los ensayos de la vacuna contra el Covid-19, demostró que la proporción agrupada de efectos aleatorios de los receptores de placebo que informaron al menos 1 efecto adverso sistémico después de la primera dosis fue del 35,2 % (IC del 95 %, 26,7 %-43,7 %); el 16,2 % (IC 95 %, 11,3 %-21,1 %) informó al menos 1 efecto adverso local (1). En comparación, los pacientes tratados con vacunas informaron tasas de efectos adversos más altas, con un 46,3 % (IC 95%, 38,2 %-54,3 %) que informó al menos 1 efectos adversos sistémico y un 66,7 % (IC 95 %, 53,2 %-80,3 %) que informó al menos 1 efecto adverso local (1). Las proporciones entre las proporciones de efectos adversos del placebo y de la vacuna sugieren que después de la primera dosis de la vacuna, las respuestas de nocebo representaron el 76,0 % de los efectos adversos sistémicos, y el 24,3% de efectos adversos locales (1). Después de la segunda dosis, las proporciones de efectos adversos en los grupos de placebo fueron más bajas, con un 31,8 % (IC del 95 %, 28,7 %-35,0 %) de los participantes que informó algún efecto adverso sistémico y un 11,8 % (IC del 95 %, 6,6 %-17,1 %) que informó algún efecto adverso local (1). Estas diferencias en las tasas de efecto adverso entre la primera y la segunda dosis dentro de los grupos de placebo fueron estadísticamente significativas (cualquier EA sistémico: log OR, 0,33 [IC del 95 %, 0,18-0,47]; SE, 0,08; z, 4,29; P < 0,001; cualquier efecto adverso local: log OR, 0,22 [IC 95 %, 0,08-0,36]; SE, 0,07; z, 3,06; P= 0,002) (1). Sin embargo, las proporciones de efectos adversos en los grupos vacunados fueron mayores después de la segunda dosis que después de la primera, con un 61,4 % (IC 95 %, 47,4 %-75,4 %) de los participantes que informaron efectos adversos sistémicos y un 72,8 % (IC 95 %, 57,4 %- 88,2 %) informando algún efecto adverso local (1). Las diferencias entre la primera y la segunda dosis dentro de los grupos vacunados fueron estadísticamente significativas para los efectos adversos sistémicos (log OR, -0,71 [IC 95 %, -1,16 a -0,26]; SE, 0,23; z , -3,09,P= 0,002), pero no para los EA locales (log OR, -0,29 [IC del 95 %, -0,73 a 0,14]; SE, 0,22; z , -1,33; P= 0,18).(1)

Por lo tanto, en comparación con la primera dosis, se encontró una mayor diferencia en las tasas de efectos adversos entre los grupos de placebo y los grupos de vacuna después de la segunda dosis. No obstante, las proporciones de efectos adversos en los grupos de placebo y vacuna indicaron que las respuestas de nocebo representaron el 51,8 % de los EA sistémicos y el 16,2 % de los efectos adversos locales después de la segunda dosis. Los efectos adversos informados con mayor

frecuencia en los grupos de placebo fueron dolor de cabeza (primera dosis: 19,3 % [IC 95 %, 13,6 %-25,1 %]; segunda dosis: 16,2 % [IC 95 %, 12,5 %-19,8 %]) y fatiga (primera dosis: 16,7 % [IC 95 %, 9,8 %-23,6 %]; segunda dosis: 14,9 % [IC 95 %, 9,8 %-20,1 %]). No se cuenta con ningún estudio actual que evalúe la frecuencia de efectos adversos neurológicos graves específicos durante las fases de ensayo por las cuales pasaron las diferentes vacunas (1).

Un ensayo aleatorizado de fase 3 que se realizó en 99 centros de los Estados Unidos para comprobar la eficacia y los efectos adversos de la vacuna Mrna-1273 en un grupo control y otro placebo, se informaron 0,6% de eventos adversos graves en ambos grupos, donde se encontraron 3 casos de parálisis de Bell en el grupo de los vacunados (<0,1) y un caso en el grupo placebo durante el periodo de observación del ensayo (más de 28 días después de la inyección)(2)

En una evaluación del perfil de seguridad de las vacunas contra el COVID-19 realizado en el 2021, se afirmó que, en las reacciones adversas graves asociadas a la vacunación, no hubo diferencia entre los grupos de vacuna y placebo, sin embargo, se identificaron un total de 7 casos de parálisis de Bell entre 36 805 receptores de la vacuna de ARN, lo que indica un desequilibrio numérico en comparación con el placebo (3).

Un análisis exhaustivo de la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el COVID-19 realizado en el 2021, establecieron que los eventos tromboembólicos solo se encontraron en las vacunas de vectores virales (no replicantes) (Ad26.COVID. S y AZD1222). Y Se notificó que la incidencia de eventos tromboembólicos en Ad26.COVID. S (75 casos por millón de dosis) fue mayor que en AZD1222 (21 casos por millón de dosis) (4).

Un estudio realizado en México entre el 24 de diciembre y al 12 de febrero del 2021, donde se administraron 704,003 primeras dosis de la vacuna BNT162b2 mRNA COVID-19; 188.349 (26,8%) a mujeres y 515.654 (74,2%) a hombres. Durante ese período, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de México recibió y procesó 6536 (0.5%) reportes de eventos adversos posteriores a la inmunización (EAPV). Entre todos los EAPV notificados, 6.503 (99,5 %) se clasificaron como no graves y 33 (0,005 %) como graves (4,7/100.000 dosis). La mediana de edad de los vacunados que reportaron EAPV fue de 36 (IQR, 30-44) años; 4984 (76,3%) eran mujeres. Del total de EAPV, 4.258 (65,1%) fueron neurológicos (604,8/100.000 dosis); 3242 (76,1%) ocurrieron en mujeres, y 1016 (23,9%) en hombres. La incidencia global de EAPV neurológicos no graves fue de 600,7 casos por 100.000 dosis administradas, con cefalea (62,2%; 577,7/100.000 dosis), síntomas sensitivos transitorios (3,5%; 32,9/100.000 dosis) y debilidad (1%; 9,1/ 100.000 dosis). De los 33 EAPV graves, 17 (51,7%) fueron neurológicos (2,4/100.000 dosis); de ellos, siete correspondieron a convulsiones (0,99/100.000 dosis); cuatro, a síndromes funcionales (0,56/100.000 dosis); tres, a Síndrome de Guillain Barré (0,43/100.000 dosis); dos, a mielitis

transversa aguda (0,28/100.000 dosis); y uno, a exacerbación de radiculopatía lumbar (0,14/100.000 dosis) (3,7–9).

Otra revisión sistemática de las bases de datos, publicada en la revista de ciencias neurológicas el 31 de octubre del 2021, clasificaron las complicaciones neurológicas encontradas en dos grupos, en las comunes pero leves y las raras pero graves. Dentro del grupo de comunes pero leves, se encontró dolor de cabeza, síntomas sensoriales transitorios, debilidad, fatiga, mialgias(9,10). Y dentro de los raros pero grave, la complicación neurológica más devastadora es la trombosis del seno venoso cerebral que se ha informado en mujeres en edad fértil después de vacunas basadas en adenovectores. Otra complicación neurológica importante que preocupa es la parálisis de Bell que se notificó predominantemente después de la administración de la vacuna de ARNm. La mielitis transversa, la encefalomielitis diseminada aguda y el síndrome de Guillain-Barré son otras complicaciones posteriores a la vacunación inesperadas y graves que pueden ocurrir como resultado del mimetismo molecular y el daño neuronal posterior (3,4).

Una revisión sistemática que evaluó 26 artículos, de los cuales 25 fueron reporte de un solo caso y 1 sobre series de casos, que identificaron desmielinización del sistema nervioso central después de la vacunación del Covid-19. En esta revisión sistemática se realizaron las búsquedas en las bases de datos PubMed, SCOPUS, MBASE, Google Scholar, Ovid y medRxiv. Con el objetivo de identificar artículos relevantes que informaran cualquier forma de desmielinización del SNC en asociación con cualquier tipo de vacuna aprobada contra el Covid-19. De los 32 casos, se reportaron 17 casos de desmielinización posterior a la vacuna ARNm (Pfizer, Moderna), 10 casos posterior a la vacuna de vector viral (AstraZeneca, Sputnik, J&J), y 5 casos posterior a la vacuna inactivada (Sinopharm, Sinovac) (12).

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) mundial evaluó la seguridad y la eficacia de la vacuna de ARNm BNT162Bb2, donde se informó una frecuencia de dolor de cabeza >30% (13), y un estudio descriptivo de los Estados Unidos realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) utilizando datos obtenidos de su Vaccine Adverse Event Reporting System describe una frecuencia más baja del 21,8%, tanto entre los receptores de la primera dosis(14).

A través del Sistema de Informe de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), los pacientes, los proveedores y los fabricantes pueden informar complicaciones al Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. Analizando los datos de esta plataforma, al 2 de marzo de 2021, se han administrado 51 755 447 dosis de vacunas en los Estados Unidos y se han enviado 9 442 informes de reacciones adversas a las vacunas a VAERS. Los síntomas neurológicos más comunes incluyeron mareos, dolor de cabeza, dolor, espasmos musculares, mialgia y parestesias, que se espera que ocurran como efectos transitorios agudos de la vacunación. Adicional a esto, se han informado casos raros de temblor, diplopía, tinnitus, disfonía, convulsiones y

reactivación del herpes zoster. También hay casos de accidente cerebrovascular (17 casos), SGB (32 casos), parálisis facial (190 casos), mielitis transversa (9 casos) y encefalomiелitis diseminada aguda (6 casos) en la base de datos VAERS. Sin embargo, a pesar de la presentación de los eventos adversos, no se puede establecer netamente la vacunación como vínculo causal (14,15).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diciembre de 2020, la FDA aprobó dos vacunas para la prevención de la infección por COVID-19. Desde el inicio de la vacunación a nivel mundial se han descrito varios efectos adversos neurológicos asociados a esta. Como el inicio de la vacunación contra el Sars-CoV-2 es reciente, la investigación acerca de este tema lleva un año y tres meses.

Luego del inicio de la vacunación, en el mes de febrero del 2021 en Estados Unidos se reportó el primer caso de Síndrome de Guillain Barré (GBS) tras recibir la primera dosis de la vacuna Pfizer, se trató de una mujer de 82 años, quien inició con un cuadro clínico de dolores corporales generalizados, parestesia y dificultad para caminar, con el antecedente de la vacunación dos semanas antes. Al examen físico, se evidencio una debilidad muscular de 4/5, la sensibilidad al tacto ligero disminuido en las extremidades inferiores bilateral, arreflexia. El análisis del LCR fue compatible con el diagnostico de SGB, con una disociación albumino citológica (16). Con el tiempo, se fueron informando más y con diferentes vacunas, en Reino Unido para junio del 2021, se reportaron 4 casos de debilidad bifacial con parestesias variantes GBS que ocurrieron después de la administración de la primera dosis de AstraZeneca, todos los casos se presentaron dentro de los 10 días posteriores. Adicional a esto y de vital importancia, es que ninguno de los pacientes informó infección previa con SARS-COV-2 (16).

Durante este periodo de tiempo, ha surgido la duda, ¿Cuáles son los efectos adversos neurológicos asociados a las vacunas contra el Sars-CoV-2?, para esto, en la búsqueda de la literatura en diversas bases de datos, se encontró varios artículos originales, donde todos ellos fueron reportes de casos.

El síndrome de Guillain Barré (GBS) en personas que han recibido la vacuna de J&J/ Janssen COVID-19 es raro. Después de administrar más de 18,5 millones de dosis de la vacuna J&J/Janssen COVID-19, se han identificado alrededor de 307 informes preliminares de GBS en VAERS hasta el 10 de marzo de 2022. Estos casos se informaron en gran medida aproximadamente 2 semanas después de la vacunación y principalmente en hombres, muchos en esas edades de 50 años o más (97).

En el boletín epidemiológico de la semana 01 (2 al 8 de enero de 2022), publicado por el Sivigila, se informó que el día 17 de febrero de 2021 inició la vacunación contra COVID-19, con los mayores de 80 años y el talento humano en salud de primera línea quienes hacen parte de la fase 1 y etapa 1, así mismo, en el transcurso del 2021 se dio cumplimiento a las fases y etapas del Plan Nacional de Vacunación; en octubre del mismo año inició la dosis de refuerzo. Durante el 2021 se registró un aumento de la notificación desde el periodo epidemiológico II manteniéndose por encima del límite superior hasta la fecha. El aumento de la notificación desde la

semana 07 coincide con el inicio de la vacunación contra el Covid-19, durante el 2021 se han notificado 2641 casos de efectos adversos posteriores a la vacunación, 2082 (78,8%) relacionados con la vacuna contra Covid-19. En cuanto a los efectos adversos posteriores a la vacunación contra Covid-19 graves, durante el 2021 se han reportado 715 casos, la mayor proporción de estos casos han sido reportados en Bogotá y Antioquia, mientras que las tasas de notificación más altas se presentaron en Vaupés y Vichada. El departamento del Huila tuvo una tasa de notificación de 1,1 casos por cada 100.000 dosis administradas (107).

En el boletín epidemiológico realizado por la gobernación del Huila, en el periodo 12 del 2021, que fue subido a la web el 23/12/2021, se reportaron diez casos más en relación con el periodo anterior, de los cuales 2 fueron relacionados al esquema regular y 8 casos por la vacuna Covid-19. El total de casos reportados hasta la semana 48 es de 61 casos notificados como probables, el aumento de casos con relación a años anteriores se evidencia en la semana 14 con 10 casos reportados con la vacunación de personal de salud contra el Covid-19, pero una vez abrieron el esquema Covid-19 a partir de los 3 años se han reportado casos en niños y adolescentes en el último periodo analizado. El 65.5% de los casos son relacionados la vacuna de COVID, de los cuales 19 casos fueron por la vacuna Sinovac, 11 casos por la vacuna AstraZeneca, 5 caso por vacuna moderna, 3 casos por la vacuna Pfizer y 2 casos por vacuna Janssen; de los cuales se confirmaron 5 casos, 4 relacionados a la ansiedad y 1 relacionado a la vacuna como lo establece el prospecto; está pendiente por definir clasificación 2 casos reportados por vacuna Sinovac por parte del INS y ministerio de salud, 6 casos se encuentran en estudio. Según la procedencia de todos los casos 28 fueron notificados de Neiva, 6 casos de Pitalito, 4 casos de Isnos y Palermo, 3 casos de Aipe, Algeciras y La Plata; los municipios de Acevedo, Agrado, Campoalegre, Garzón, Iquira, Oporapa, Saladoblanco, Santa María, Suaza y Teruel han reportado 1 caso cada uno (108).

El área de estudio se encuentra en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, siendo un centro hospitalario público de tercer nivel que se caracteriza por la atención de alta complejidad y cuya misión es la de ser un hospital universitario confiable, humanizado y seguro, al servicio de la salud (109). Dado este amplio espectro de complicaciones neurológicas graves asociadas a la vacunación contra el Covid-19, nos llevan a formular la siguiente pregunta:

¿Cuáles han sido los efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 y la presencia de comorbilidades en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva?

4. OBJETIVO

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 y la presencia de comorbilidades en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo del 20 de febrero del 2021, al 20 de enero del 2023.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir socio-demográficamente los pacientes que presentaron efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
- Identificar las comorbilidades que presentan los pacientes con efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
- Describir los efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el Covid-19 en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
- Identificar el tipo de vacuna contra el Covid-19 que presentaron efectos adversos neurológicos en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

5. MARCO TEORÍCO

5.1. DEFINICIONES

Según la Real Academia Española (RAE), una vacuna se define como un preparado de antígenos que, aplicado a un organismo provoca en él una respuesta de defensa.

5.1.1. Vacunar: Según la RAE, es: Inocular una vacuna a una persona o a un animal para provocar en ellos una respuesta de defensa y preservarlos de una enfermedad determinada.

5.1.2. Efecto Adverso: Según la RAE, es: Consecuencia indirecta y generalmente adversa del uso de un medicamento o terapia

5.2. VACUNAS CONTRA COVID-19

5.2.1. Vacunas de ArNm: La razón es entregar un ARNm que codifique una proteína viral como un antígeno presentado al sistema inmunitario del huésped para provocar una respuesta inmunitaria y producir anticuerpos neutralizantes. La vacuna de ARNm difiere de la vacuna convencional, que normalmente utiliza un organismo inactivado o su proteína como antígeno para estimular el sistema inmunitario del huésped. Un ARNm, que contiene un ORF, se transcribe primero in vitro a partir de una plantilla de ADN usando una ARN polimerasa. El ORF codifica la proteína de interés que sirve como antígeno. La traducción se logra utilizando la maquinaria de traducción huésped. Las vacunas basadas en ARNm tienen varias ventajas, incluida la seguridad relativa, la dependencia de la maquinaria de traducción del huésped, la falta de integración en el genoma y la producción relativamente fácil y escalable en el laboratorio. Sin embargo, existen desafíos importantes, como la entrega efectiva, la estabilidad del ARNm en el sistema huésped, la respuesta inmunitaria fortuita y la inestabilidad durante el almacenamiento, a menos que se congele.

La proteína S del SARS-CoV-2 es el objetivo principal de las vacunas de ARN, ya que se parece mucho a la del SARS-CoV, lo que permite aplicar el conocimiento existente sobre la proteína S para desarrollar una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2. En apoyo de la utilidad potencial de la proteína S como antígeno, los datos en un pequeño número de pacientes con COVID-19 muestran anticuerpos neutralizantes contra el RBD y el dominio N-terminal de las proteínas S, lo que convierte a estos dominios en objetivos atractivos para la vacuna.

Una vacuna de ARN que codifica la proteína S se considera un enfoque eficaz para producir anticuerpos neutralizantes que evitan la unión del virus al receptor ACE2 y su entrada en las células huésped. La elección de la proteína S como objetivo tendría una deficiencia inherente, si el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través de un mecanismo independiente de ACE2, un problema que no se ha resuelto por completo. Hay una serie de problemas técnicos adicionales con las vacunas basadas en ARN, que se relacionan con la estabilidad del ARNm, la eficiencia de su absorción por la célula huésped y su liberación de las nanopartículas encapsuladas en el citoplasma celular para codificar la proteína deseada. Para aumentar la estabilidad del ARNm y evitar la rápida degradación por parte de las ribonucleasas del huésped. La primera vacuna de ARNm contra COVID-19 fue la vacuna mRNA-1273, que es un ARN viral modificado encapsulado en una cápsula de micropartículas lipídicas (110).

Dada la naturaleza transitoria de la inmunogenicidad inducida por ARNm, a menudo es necesaria una inyección repetida para inducir una respuesta inmunitaria suficiente. Un enfoque potencialmente superior es el uso de construcciones de ARNm auto amplificador (SAM), mediante el cual una replicasa media la transcripción prolongada del ARNm viral y, por lo tanto, la presentación persistente del antígeno al sistema inmunitario. El enfoque SAM permite la generación de una gran cantidad de antígeno a partir de una pequeña cantidad de vacunas de ARNm debido a la generación continua del antígeno. Una limitación importante de la plataforma SAM son las restricciones de tamaño de los insertos utilizados para producir antígeno.

También se han desarrollado dos construcciones de ARN, una que presenta la réplica y la otra el antígeno diana, que podrían ofrecer la ventaja de la expresión persistente del antígeno con una sola inyección (111) Del mismo modo, las células dendríticas transfretadas con el ARN viral podrían activar potentemente las células T específicas de antígeno y conferir una inmunogenicidad robusta. Por último, las vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos son muy eficaces para presentar antígenos y provocar una respuesta inmunitaria. De acuerdo con la diversidad de enfoques y la eficacia potencial de las vacunas basadas en ARNm, varios centros académicos y la industria están realizando enormes esfuerzos para desarrollar vacunas basadas en ARNm, utilizando varias versiones del enfoque.

Dentro de este grupo de vacunas encontramos a Pfizer-BioNTech y Moderna.

5.2.2. Vacunas basadas en ADN: El enfoque utiliza un vector, como plásmidos, adenovirus de replicación deficiente, lentivirus o virus de estomatitis vesicular de replicación competente, para transferir un gen SARS-CoV-2 y expresar una proteína viral, típicamente la proteína S, para provocar inmunogenicidad. Las vacunas de ADN tienen muchas características de vacunas deseables, ya que son relativamente fáciles de fabricar en grandes cantidades y de alta calidad a un costo

relativamente bajo, relativamente seguras y estables a temperatura ambiente. Las vacunas de ADN podrían administrarse mediante inoculación intramuscular o intradérmica e incluso electroporación. Se han desarrollado vacunas de ADN para varias enfermedades infecciosas y se ha demostrado que son bien toleradas e inmunogénicas. También se están probando su seguridad e inmunogenicidad contra el SARS-CoV-2 (112). La respuesta inmunitaria que siguió a la vacunación con ADN fue eficaz para reducir los niveles de ARN viral tras la inoculación de los monos inmunizados con el virus SARS-CoV-2. Del mismo modo, la vacunación con un adenovirus recombinante que expresaba la proteína S de longitud completa condujo a respuestas de anticuerpos y células T dependientes de la dosis en la mayoría de los individuos vacunados, que alcanzaron su punto máximo a las 4 semanas aproximadamente (113). Una advertencia con las vacunas basadas en vectores es la inmunogenicidad de los vectores. Se sabe que los adenovirus deficientes en la replicación son inmunogénicos y provocan una reacción inmune del huésped y el cierre de la expresión del transgén, que se demostró ampliamente en los primeros días de la terapia génica (114,115). En la actualidad no contamos con ninguna vacuna aprobada por la OMS que use esta tecnología.

5.2.3. Vacunas Basadas En Péptidos: Normalmente, un péptido viral sintético o un péptido recombinante de fusión se administra al huésped mediante inyección intramuscular o subcutánea para provocar la respuesta inmunitaria. El enfoque es relativamente seguro, ofrece la opción de elegir el mejor epítipo deseable como antígeno y provoca una respuesta inmune robusta, particularmente cuando se usa junto con adyuvantes.

Los dominios completos o de las proteínas S, M y N del SARS-CoV-2 son los antígenos candidatos, ya que son efectivos para producir anticuerpos del huésped, al menos en el caso del SARS-CoV. Para potenciar la inmunogenicidad de los péptidos virales, a menudo se fusiona con la proteína viral un adyuvante o un epítipo que es reconocido por las células T o B. Asimismo, los péptidos multiepítopos podrían conferir una respuesta inmunitaria superior. A menudo se requiere la administración repetida para inducir una respuesta inmune humoral y celular suficiente. Una técnica desarrollada recientemente es la administración de un fragmento de proteína S viral a través de una serie de microagujas, en contraposición a la inyección subcutánea convencional (116).

5.2.4. Virus Atenuado, Inactivado, No Replicante: Los patógenos atenuados e inactivados son los antígenos clásicos para la generación de vacunas, que se remontan a la vacunación contra la viruela de Edward Jenner, quien acuñó el término vacunación. El virus normalmente se inactiva con el tratamiento con formalina u otros productos químicos o con la exposición a la luz ultravioleta. En el caso de virus vivos atenuados, el genoma viral se desoptimiza para reducir su patogenicidad manteniendo su inmunogenicidad frente a múltiples antígenos virales. El uso de virus vivos atenuados o inactivados para la vacunación se complica en cierto modo por la patogenicidad potencial debida a una inactivación o

atenuación inadecuadas. También existe el riesgo de que el virus vivo atenuado evolucione hacia una cepa más patógena debido a mutagénesis o recombinación con el virus de tipo salvaje (117). Dentro de este grupo la OMS ha aprobado el uso de la vacuna de Janssen de Johnson & Johnson contra la COVID-19, AstraZeneca y la Universidad de Oxford, Sinovac.

5.3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS POSTERIORES A LA APLICACIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL COVID-19

Aun no se tiene clara la patogenia de este fenómeno, ni la asociación que hay entre las vacunas del COVID-19 y el desarrollo de complicaciones neurológicas graves. Sin embargo, se cree que algunas vacunas por estar creadas por un adenovirus recombinante que contiene el ADN que codifica la glicoproteína S del SARS-COV-2, la encargada de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y posteriormente fusionarse con la membrana, contrarrestando la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) y funcionando como receptor del virus del SARS-COV-2. La glicoproteína S, es la responsable de estimular la respuesta inmunitaria en el individuo (118,119). A raíz de esto, se han generado algunas hipótesis de patogenia y la que más valor ha tenido es que la liberación de esta glicoproteína junto a moléculas de señalización inflamatoria hace que se genere un mimetismo molecular entre las proteínas de superficie del SARS-CoV-2 y las proteínas humanas, desencadenando las complicaciones graves asociadas con la infección por SARS-CoV-2 (118,120), ya que en el mimetismo molecular los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario activado se van a unir a los epítomos virales y, además, mediante una reacción cruzada, van a dañar partes específicas del sistema nervioso, como los nervios periféricos del hospedador(121).

Con respecto a la complicación neurológica de trombosis del seno venoso cerebral, se tiene la hipótesis de que las vacunas al contener vectores adenovirales incompetentes para la replicación, van a reaccionar con las plaquetas o con el factor plaquetario 4 (PF4)(122). Y la explicación es que el ADN libre de las vacunas podría unirse al PF4 y desencadenar autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) activadora de plaquetas, que luego se unen a los receptores plaquetarios FcRγIIA y provoca la activación plaquetaria y la formación de micropartículas plaquetarias. Estas micropartículas inician la formación de coágulos de sangre e inducen una cascada protrombótica, que en consecuencia disminuye el recuento de plaquetas y provoca trombocitopenia(123,124).

5.4. DEFINICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

5.4.1. Eventos Adversos Neurológicos Leves. Los eventos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra el COVID-19 son generalmente leves y transitorios, como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, fatiga, mialgia y

artralgia, o efectos locales en el lugar de la inyección, como hinchazón, enrojecimiento o dolor. Estos síntomas neurológicos leves son comunes después de la administración de todo tipo de vacunas contra el COVID-19. Los eventos relacionados con la ansiedad, como la sensación de síncope y/o mareos, son particularmente comunes. Por ejemplo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en un informe publicado el 30 de abril de 2021, registraron 64 eventos relacionados con la ansiedad (síncope en 17) entre 8624 vacunas contra el COVID-19 de Janssen. Ninguno de los eventos fue etiquetado como grave (125). En México entre 704 003 sujetos que recibieron las primeras dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19, se registraron 6536 eventos adversos después de la inmunización. Entre ellos, 4258 (65%) tenían al menos una manifestación neurológica, en su mayoría (99,6%) leve y transitoria. Estos eventos incluyeron dolor de cabeza (62,2%), síntomas sensoriales transitorios (3,5%) y debilidad (1%) (5).

En Corea del Sur, Kim y sus colaboradores recopilaron datos de eventos adversos posteriores a la vacunación después de la primera dosis de la vacuna de vector de adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 (1403 sujetos) y vacunas de la vacuna de ARNm BNT162b2 (80 sujetos). Los datos se recogieron diariamente durante 7 días después de la vacunación. Los autores observaron que el 91 % de los vacunados con vectores de adenovirus y el 53 % de los que recibieron la vacuna de ARNm tuvieron reacciones adversas leves, como dolor en el lugar de la inyección, mialgia, fatiga, dolor de cabeza y fiebre (9).

Se realizó una encuesta móvil entre trabajadores de la salud (265 encuestados) que recibieron ambas dosis de la vacuna de ARNm BNT162b2. Los efectos adversos más comunes fueron dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos y fiebre. Las reacciones adversas fueron mayores después de la segunda dosis en comparación con las de la primera (10).

El dolor de cabeza es una de las molestias neurológicas leves más frecuentes reportadas por una gran cantidad de vacunas contra el COVID-19, poco después de recibir la vacuna.

Una revisión de las características del dolor de cabeza señaló que, entre 2464 participantes, el dolor de cabeza comenzó $14,5 \pm 21,6$ h después de la vacunación con la vacuna de vector de adenovirus AstraZeneca COVID-19 y persistió durante $16,3 \pm 30,4$ h. Los dolores de cabeza, en su mayoría, eran de intensidad moderada a severa y generalmente localizados en la región frontal. Los síntomas acompañantes comunes fueron fatiga, escalofríos, agotamiento y fiebre.

En un estudio de cohortes observacional multicéntrico, Göbel et al. registró la característica clínica del dolor de cabeza que ocurre después de la vacunación con mRNA BNT162b2 mRNA COVID-19. En general, el dolor de cabeza comenzó $18,0 \pm 27,0$ h después de la vacunación y persistió durante $14,2 \pm 21,3$ h. En su mayoría,

las cefaleas eran bifrontales o temporales, de carácter sordo y de intensidad moderada a grave. Los síntomas acompañantes comunes fueron fatiga, agotamiento y dolor muscular (126).

5.4.2. Efectos Adversos Neurológicos Graves. Una reacción adversa grave después de la inmunización se define como un evento posterior a la vacunación que pone en peligro la vida, requiere hospitalización o provoca una discapacidad grave. La Organización Mundial de la Salud enumeró el síndrome de Guillain-Barré, las convulsiones, la anafilaxia, el síncope, la encefalitis, la trombocitopenia, la vasculitis y la parálisis de Bell como eventos adversos neurológicos graves. Los casos de eventos adversos graves después de las vacunas contra el COVID-19 abundan continuamente en la literatura científica actual y son una fuente de reticencia a la vacunación en muchas personas (127).

5.5. EFECTOS ADVERSOS NEUROLOGICOS POSTERIORES A LA VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19

Trombosis de los senos venosos cerebrales: es una de las complicaciones neurológicas asociadas a la vacuna COVID-19 devastadoras más temidas. Se debe sospechar trombosis venosa cerebral en todos los pacientes vacunados que presenten cefalea persistente. La cefalea generalmente no responde a los analgésicos y algunos pacientes pueden tener déficits neurológicos focales. Los pacientes afectados son generalmente mujeres de edades más jóvenes, particularmente después de la administración de vacunas basadas en vectores virales (124,128) .

La trombosis del seno venoso cerebral después de las vacunas con vectores adenovirales conlleva un peor pronóstico. Aproximadamente, el 38% (44/117) de los pacientes en el grupo de la vacuna con vector adenoviral murió, mientras que, en el grupo de la vacuna de ARNm, el 20% (2/10) había muerto (129).

Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicadas recientemente recomiendan que los pacientes con diagnóstico clínico de trombocitopenia y trombosis inmunitarias inducidas por la vacuna deben ser tratados con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, a una dosis de 1 g/kg. Si no hay respuesta o hay mayor deterioro, se debe administrar una segunda dosis de inmunoglobulina humana. En pacientes con respuesta insuficiente, se puede utilizar 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días o 20 a 40 mg de dexametasona durante 4 días (130).

Se debe evitar la heparina; en su lugar, se deben usar anticoagulantes alternativos como argatroban, bivalirudin, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban para la anticoagulación. Las guías NICE recomiendan además que los pacientes con un recuento de plaquetas muy bajo deben ser tratados solo con argatroban o una combinación de argatroban y transfusión de plaquetas (130).

5.5.1. Eventos arteriales: Simpson y sus colegas, en Escocia, calcularon la incidencia de trombocitopenia asociada a la vacuna y eventos vasculares luego de la administración de la primera dosis de vacuna basada en vector viral (ChAdOx1) o vacunación con ARNm (BNT162b2 Pfizer-BioNTech o ARNm-1273 Moderna). La primera dosis de la vacuna basada en vectores virales se asoció con un pequeño aumento del riesgo de púrpura trombocitopénica idiopática; además, hasta 27 días después de la vacunación, existía la posibilidad de un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos. No se observaron tales asociaciones adversas con las vacunas de ARNm (131).

5.5.2. Hemorragia intracerebral: Athyros y Doumas reportaron una mujer de 71 años. quien desarrolló una hemorragia intracerebral después de recibir la primera dosis de la vacuna Moderna mRNA.

Al tercer día posvacunación, la paciente desarrolló hemiplejía derecha, afasia y agnosia junto con hipertensión acelerada. La tomografía computarizada reveló un hematoma en los ganglios basales izquierdos. Al noveno día, ella murió (132).

En otro informe, Bjørnstad-Tuveng et al. describió a una mujer joven que tuvo un evento cerebral fatal después de la vacunación con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de AstraZeneca. Se descubrió que tenía una trombocitopenia grave. El paciente falleció al día siguiente del evento. El examen post-mortem reveló anticuerpos contra el factor plaquetario 4 y la presencia de pequeños trombos en el seno transversal, el lóbulo frontal y la arteria pulmonar (133).

5.5.3. Accidente cerebrovascular agudo: Bayas y colaboradores describieron un caso que se presentó con trombosis de la vena oftálmica superior, accidente cerebrovascular isquémico y trombocitopenia inmunitaria, después de la administración de una vacuna basada en un vector viral (134). Al Mayhani et al. describieron tres casos de trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna, todos presentados con accidentes cerebrovasculares arteriales. Los autores opinaron que los pacientes jóvenes con accidente cerebrovascular arterial después de recibir la vacuna COVID-19 siempre deben ser evaluados para detectar trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna. También se deben realizar otras pruebas de laboratorio, como recuento de plaquetas, dímeros D, nivel de fibrinógeno y pruebas de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (135)

Blauenfeldt et al. describió a una mujer de 60 años, que presentó dolor abdominal intratable, 7 días después de recibir la vacuna COVID-19 basada en el vector adenoviral (ChAdOx1). La tomografía computarizada abdominal reveló necrosis suprarrenal bilateral. Posteriormente, se produjo un infarto cerebral derecho masivo, secundario a la oclusión de la arteria carótida interna derecha, que condujo a la muerte del paciente. Los análisis de sangre mostraron trombocitopenia, niveles elevados de anticuerpos contra el dímero D y el factor plaquetario 4 (136).

5.5.4. Encefalopatía: Algunos pacientes desarrollaron encefalopatía luego de la administración de vacunas COVID-19. La encefalopatía aguda se define como un trastorno del cerebro que evoluciona rápidamente. La encefalopatía aguda se manifiesta clínicamente con delirio, disminución de la conciencia o coma.

5.5.5. Delirium: El delirio se caracteriza por una alteración fluctuante de la atención y la conciencia. Zavala-Jonguitud y Pérez-García describieron a un hombre de 89 años que desarrolló delirio después de la vacunación con ARNm. Dentro de las 24 h, el paciente desarrolló confusión, atención fluctuante, ansiedad e inversión del ciclo sueño-vigilia. El paciente tenía muchas comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad renal crónica). El paciente mejoró después de ser tratado con quetiapina (137).

5.5.6. Síndrome neuroléptico maligno: El síndrome neuroléptico maligno es una complicación potencialmente mortal de muchos fármacos antipsicóticos que se caracteriza por fiebre, alteración del estado mental, rigidez muscular y disfunción autonómica. En un informe aislado, se describió el síndrome neuroléptico maligno en una mujer de 74 años con demencia y trastorno bipolar 16 días después de la vacunación con COVID-19 (138).

5.5.7. Encefalomiелitis diseminada aguda: La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) es un trastorno desmielinizante inflamatorio agudo del sistema nervioso central. En la mayoría, ADEM es una entidad posinfecciosa; en muchos casos, incluso se desarrolla después de la vacunación (139). En dos casos, se notificó encefalomiелitis aguda diseminada después de la vacunación contra el COVID-19. En el primero de estos casos, una mujer de 46 años recibió la vacuna contra el SARS-CoV-2 inactivado de Sinovac antes del inicio de las manifestaciones clínicas. El paciente se presentó con convulsiones, y la resonancia magnética reveló periventricular T2/FLAIR múltiple y discreto. lesiones hiperintensas. El paciente mejoró después del tratamiento con metilprednisolona (140). Otro paciente era una mujer de 24 años que presentó encefalopatía junto con debilidad en las extremidades de 1 día de duración. Dos semanas antes, el paciente fue vacunado con la vacuna SARS-CoV-2 inactivada. La resonancia magnética nuclear reveló múltiples lesiones hiperintensas discretas T2/FLAIR en el cerebro. El paciente mejoró después del tratamiento con antiepilépticos e inmunoglobulinas intravenosas (141).

5.5.8. Encefalitis posvacunal: Zuhorn et al. informó una serie de casos de 3 pacientes, que presentaron encefalitis posvacunal, similar a la encefalitis autoinmune, de 7 a 11 días después de la administración de la vacuna ChAdOx1 nCov-19 basada en adenovirus. Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de posible encefalitis autoinmune. Un caso interesante se presentó con síndrome de opsoclonio-mioclono. Dos pacientes presentaron deterioro cognitivo,

convulsiones y trastorno de la marcha. La neuroimagen no reveló ninguna anomalía. Se observó pleocitosis en LCR en los tres pacientes. Todos los pacientes respondieron bien a los corticosteroides (142).

5.5.9. Mielitis transversa: La mielitis transversa aguda es un trastorno inflamatorio de la médula espinal que se manifiesta clínicamente con paraparesia/cuadriparesia, nivel sensorial transversal y disfunción intestinal o vesical. La mielitis transversa aguda suele ser un trastorno posinfeccioso. La resonancia magnética nuclear demuestra hiperintensidad T2/FLAIR que se extiende a varios segmentos de la médula espinal. La autoinmunidad a través de un mecanismo de mimetismo molecular suele ser responsable de la disfunción de la médula espinal. Las vacunas COVID-19 basadas en vectores adenovirales se asocian con mayor frecuencia con la causalidad de la mielitis transversa. En casos aislados, incluso la vacuna de virus inactivado y las vacunas basadas en ARNm habían precipitado síndromes agudos de desmielinización de la médula espinal, como la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica (11).

La patogénesis de la mielitis transversa aguda después de la vacunación con COVID-19 sigue siendo desconocida. Posiblemente, los antígenos del SARS-CoV-2 presentes en la vacuna COVID-19 o su adyuvante de adenovirus induzcan una reacción inmunológica en la médula espinal. La aparición de 3 efectos adversos informados de mielitis transversa aguda entre 11 636 participantes en los ensayos de vacunas se consideró alta y motivo de preocupación (143).

5.5.10. Parálisis facial de Bell: Los casos de parálisis de Bell se asocian con mayor frecuencia a las vacunas de ARNm. La parálisis de Bell asociada a la vacuna generalmente responde muy bien a los corticosteroides orales. La patogenia exacta sigue siendo especulativa.

Los casos de parálisis de Bell se asocian con mayor frecuencia a las vacunas de ARNm (144).

5.5.11. Compromiso de otros nervios craneales: En casos aislados, se encontraron vacunas de ARNm asociadas con disfunción olfativa y parálisis del sexto nervio craneal.

5.5.12. Síndrome de Guillain-Barré: El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno posinfeccioso de los nervios periféricos que se manifiesta con un tipo de tetraparesia sensoriomotora de la neurona motora inferior. La debilidad motora aguda suele ir precedida de una infección microbiana previa. Existen numerosos informes que indican que la infección por COVID-19 puede desencadenar el síndrome de Guillain-Barré. La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. ha expresado recientemente su preocupación con respecto a una posible asociación entre la vacuna Johnson and Johnson COVID-19 con el síndrome de

Guillain-Barré (145). Después de las aprobaciones de uso de emergencia, se encontraron todo tipo de vacunas COVID-19 asociadas con el síndrome de Guillain-Barré. Las vacunas basadas en adenovectores se asociaron con mayor frecuencia al síndrome de Guillain-Barré. Anteriormente, en el ensayo de fase 3 de la vacuna COVID-19 basada en vectores de adenovirus de Johnson and Johnson, 2 pacientes desarrollaron el síndrome de Guillain-Barré. Un paciente pertenecía al grupo vacuna y otro al grupo placebo. Ambos pacientes tenían el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 2 semanas posteriores a la recepción de las inyecciones. El síndrome de Guillain-Barré en el brazo de la vacuna estuvo precedido por escalofríos, náuseas, diarrea y mialgia (146). El síndrome de Guillain-Barré posterior a la vacunación generalmente afecta a los adultos mayores dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la vacuna. La presentación clínica es similar a la neuropatía desmielinizante aguda; los estudios de conducción nerviosa muestran un patrón desmielinizante y el examen del LCR muestra disociación citoalbúmina. Muchos pacientes presentan sólo diplejía facial. La respuesta a la inmunoterapia es generalmente buena.

5.5.13. Neuropatía de fibras pequeñas: Waheed et al. describió a una mujer de 57 años que presentó neuropatía dolorosa después de la administración de la vacuna mRNA COVID-19. El paciente se presentó de forma subaguda con intensas sensaciones de ardor periférico. Los estudios de electro diagnóstico fueron normales. La biopsia de piel demostró neuropatía de fibras pequeñas. El paciente respondió a la gabapentina (147).

5.5.14. Síndrome de Parsonage-Turner: El síndrome de Parsonage-Turner o amiotrofia neurálgica se manifiestan clínicamente con dolor agudo unilateral en el hombro seguido de plexopatía braquial. El síndrome de Parsonage-Turner generalmente se desencadena por cualquier infección, cirugía o, en raras ocasiones, vacunación. En muchos informes, el síndrome de Parsonage-Turner se ha descrito después de la vacunación contra el COVID-19 (148,149).

5.5.15. Infección por herpes virus: El herpes zoster ocurre después de la reactivación del virus varicela zoster. Los pacientes con herpes zoster se presentan con el clásico exantema maculopapular, que es unilateral, confinado a un solo dermatoma. La erupción desaparece en 7 a 10 días. La neuralgia posherpética es la complicación frecuente del herpes zoster, que se observa en 1 de cada 5 pacientes. McMahon y colaboradores registraron 414 reacciones cutáneas a las vacunas de ARNm contra la COVID-19, y 5 (1,9 %) fueron diagnosticados con herpes zoster (150). Otros tipos de vacunas contra la COVID-19 se asocian con poca frecuencia con la reactivación del herpes zoster después de la vacunación. Se ha sugerido que la inmunomodulación inducida por la vacuna, que provoca la desregulación de la función de las células T, es responsable de la reactivación del virus del herpes zóster (151).

5.5.16. Miositis y rabdomiólisis: Hay informes que han indicado que las vacunas COVID-19 también tienen el potencial de dañar los músculos esqueléticos. Tan y sus colegas describieron a un paciente con un trastorno conocido por deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa-II, que desarrolló fiebre, vómitos, dificultad para respirar, hematuria franca, mialgia y debilidad muscular dentro de las cuatro horas posteriores a recibir la vacuna AstraZeneca COVID-19 (101). Theodorou y sus colegas describieron a una mujer de 56 años que, 8 días después de la administración de una segunda dosis de la vacuna, desarrolló un dolor intenso en la parte superior del brazo izquierdo junto con movimientos restringidos del hombro. Su creatina quinasa sérica estaba elevada, lo que sugiere daño del músculo esquelético. La resonancia magnética reveló músculos deltoides gravemente edematosos. Las imágenes con contraste demostraron un realce de los músculos deltoides sugestivo de miositis (152).

6. HIPÓTESIS

Los efectos adversos neurológicos graves posterior a la vacunación contra el Covid-19 que más se presentan son los síndromes desmielinizantes con las vacunas de tecnología virus atenuado.

7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	SUBVARIABLES	INDICADORES	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICE
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	Son las características sociales de una población que la hace variar.	SEXO	Femenino o masculino	Cualitativa nominal	%
		EDAD	Número de años en vida al momento de la hospitalización	Cuantitativa de razón	%
		RESIDENCIA	Lugar actual de residencia	Cualitativa nominal	%
CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNACIÓN	Es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad, mediante la estimulación de la producción de anticuerpos.	TIPO DE VACUNA	ARNm	Cualitativa nominal	%
			Vector viral		%
			Virus inactivado		%
			Basadas en péptidos		%
			ADN		%
		DOSIS DE VACUNA	Primera dosis	Ordinal	%
			Segunda dosis		%
			Primer refuerzo		%
		SGB diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		MIELITIS TRANSVERSA diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		ACV diagnosticado	Si	Nominal	%

EFECTOS ADVERSOS NEUROLOGICOS GRAVES	Es un evento posterior a la vacunación que pone en peligro la vida, requiere hospitalización o provoca una discapacidad grave.		No		%
		TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS CEREBRALES diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		PARALISIS FACIAL diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		HEMORRAGIA INTRACEREBRAL diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		SINDROME DE PARSONAGE-TUERNER Diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		NEUROPATÍA DE FIBRAS PEQUEÑAS Diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		ENCEFALITIS POSVACUNAL diagnosticado	Si	Nominal	%
	No	%			
ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA diagnosticado	Si	Nominal	%		
	No		%		
COMORBILIDADES	Es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede	HIPERTENSIÓN diagnosticada	Si	Nominal	%
			No		%
		DIABETES diagnosticada	Si	Nominal	%
			No		%
		DISLIPIDEMIA diagnosticada	Si	Nominal	%
			No		%
		SOBREPESO U OBESIDAD diagnosticada	Si	Nominal	%
			No		%
		CANCER diagnosticado	Si	Nominal	%
			No		%
		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR diagnosticada	Si	Nominal	%
			No		%

	empeorar evolución ambas.	la de	ENFERMEDAD RENAL diagnosticada	Si	Nominal	%
				No		%
			ENFERMEDAD RESPIRATORIA diagnosticada	Si	Nominal	%
				No		%
			ENFERMEDAD HEPÁTICA diagnosticada	Si	Nominal	%
				No		%
			ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN	Si	Nominal	%
				No		%

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizaron 3 reportes de caso, el estudio es de tipo observacional presentando detalladamente la patología clínica del paciente con características únicas de estos, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva diagnosticados con efectos adversos neurológicos posteriores a la vacunación contra Covid-19. Para nuestra investigación, fue pertinente seleccionar un diseño observacional y retrospectivo, teniendo en cuenta que los datos de la muestra que se va recolectar, hacen parte de eventos que ya sucedieron, por ende, como investigadores, no pretendemos intervenir ni manipular las variables sobre las cuales se enfocaron nuestros objetivos. Además, al ser reporte de caso permite describir eventos clínicos atípicos.

8.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, en la unidad de neurofisiología, del departamento del Huila. Actualmente, la institución es catalogada de acuerdo con el ministerio de salud y de protección social como una entidad de alto grado de complejidad, y se constituye como sitio de referencia de la región.

8.3. POBLACIÓN

La población de este estudio corresponde a pacientes diagnosticados con efectos adversos neurológicos graves posterior a la aplicación de la vacuna contra el Covid-19 durante el periodo de tiempo comprendido entre 20 de febrero de 2021 hasta el 20 de enero del 2023 que ingresaron al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

8.4. MUESTRA

Se tomará como muestra a todos los diagnosticados con efectos adversos neurológicos graves posterior a la vacunación del COVID-19 en el HUHMP de Neiva, entre el 20 de febrero del 2021, hasta el 20 de enero del 2023.

8.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

8.5.1. Criterios de inclusión. Pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, diagnosticados con efectos adversos neurológicos graves posterior a la aplicación de la vacuna contra el Covid-19 que cumplan con lo siguiente:

- Paciente mayor de 18 años.
- Tener al menos una dosis de la vacuna contra el Covid-19.
- Tener la enfermedad diagnosticada de acuerdo a los criterios, clínicos, paraclínicos e imagenológicos.
- El diagnóstico debe tratarse de un efecto adverso neurológico clasificado como grave.

8.5.2. Criterios de exclusión.

- Ser menor de 18 años.
- No tener ninguna dosis de la vacuna contra el Covid-19
- Tener una enfermedad neurológica diagnosticada previamente a la aplicación de la vacuna contra el Covid-19.

8.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

La técnica que se utilizó fue la revisión sistemática de las historias clínicas, donde se obtuvieron los datos sociodemográficos, las características de la vacunación, los efectos adversos neurológicos graves y las comorbilidades de los pacientes. La recolección de la información se realizó por los investigadores proponentes del proyecto de investigación mediante el uso del software Índigo Crystal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Posterior a esto, se realizó la introducción de la información correspondiente de los registros clínicos a una base de datos.

8.7. INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El instrumento utilizado para la recolección de la información es un formulario creado por los investigadores, donde se tomaron en cuenta las variables como las características sociodemográficas, las características de la vacunación, los efectos adversos neurológicos graves que presentaron los pacientes y sus comorbilidades,

con el fin de obtener los datos de interés de las respectivas historias clínicas de los pacientes que fueron diagnosticados con efectos adversos neurológicos graves posterior a la vacunación del COVID-19 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. El formulario se encuentra conformado por variables como: sociodemográficas, tipo de vacuna, dosis administradas, fecha de la última dosis, efectos neurológicos graves que haya presentado y comorbilidades que posee el paciente (ver anexo A).

8.8. FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información son indirectas y consisten en los registros realizados en las historias clínicas de los pacientes incluidos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

8.9. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En la recolección de la información para el estudio, se utilizó la estadística descriptiva, lo cual indica que solo se describirá la población respecto a las variables de interés, elaborando las respectivas tablas de contingencia y estudiando la frecuencia absoluta y porcentajes para buscar la asociación de la vacunación para el COVID-19 con los efectos neurológicos graves tras la aplicación de esta.

8.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó con previa autorización del Comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (ver anexo B). Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993, artículo 11, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo debido a que la técnica y el método de investigación es documental y de forma indirecta. Así mismo, según el artículo 16 de esta resolución, por ser una investigación sin riesgo estaría exenta de obtener un consentimiento informado directamente del paciente, solo se realizará el respectivo permiso a la autoridad del HUHMP y se firmó un acuerdo de confidencialidad que estipula la institución (ver anexo C).

Se deja constancia de que las fuentes de información se manejan con confidencialidad, el material solo será manipulado por los investigadores y se omitirá cualquier información de identificación personal para proteger su identidad.

9. RESULTADOS

Se encontró un total de 80 pacientes con diagnósticos de síndrome de Guillain barre, mielitis transversa, ataque cerebrovascular, trombosis de los senos venosos, parálisis facial, hemorragia intracerebral no traumática, neuropatía de fibras pequeñas, encefalitis posvacunal y encefalomielitis diseminada aguda durante el 23 de enero del 2020 y el 23 de enero de 2023. Sin embargo, según la metodología propuesta para esta investigación un total de 3 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, dos de ellos fueron diagnosticados con síndrome de Guillain barré y un paciente fue diagnosticado con mielitis transversa. De los 80 pacientes 73 fueron excluidos por no cumplir con los requerimientos que están dentro del diseño metodológico.

9.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

9.1.1. Caso 1. Paciente masculino de 37 años, procedente de Pitalito-Huila, quien labora en oficios varios, consultó el 9 de agosto de 2021 al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por un cuadro clínico de 13 días de evolución, consistente en presencia de parestesias a nivel de miembros inferiores con disminución progresiva de la fuerza de predominio distal y ascendente, posteriormente perdida de la capacidad de bipedestación y de la marcha. 7 días posterior al inicio del cuadro también presenta compromiso de miembros superiores, asociado a disfagia, retención urinaria y ausencia de deposiciones. Como antecedentes de importancia el paciente refirió la administración de la primera dosis de la vacuna contra Covid-19 (Johnson & Johnson) el día 9 de Julio de 2021, sin otros antecedentes ni comorbilidades de importancia. Al examen físico se encuentra al paciente en regulares condiciones generales, alerta al llamado, afebril, sin dificultad respiratoria, somnoliento, con fuerza muscular en miembros inferiores de 1/5, en miembros superiores 3/5, arreflexia generalizada, sin signos meníngeos ni déficit sensitivo. El paciente traía paraclínicos de hospital de segundo nivel de donde lo remiten con resultados de baciloscopia negativo para baar en LCR, urocultivo negativo, creatinina 1.1, hemograma con glóbulos rojos 5.49, hematocrito 47.6%, hemoglobina 16.2 gr/dL, volumen corpuscular medio 87, leucocitos 20.600, neutrófilos 84.7%, linfocitos 6.3%, plaquetas 280000, bun 15.33, potasio 3.7, sodio 137, alt 36.7, ast 22 y una pcr 44.2. Dentro de las imágenes tac de columna cuerpos vertebrales de densidad y altura conservada no lesiones infiltrantes, se observa discopatía en l4-l5 y l5-s1, lordosis conservada, no hay espondilolistesis. En la resonancia magnética de columna torácica simple y con contraste se reportó dentro de límites, se descarta mielopatía o lesiones ocupantes de espacio.

En la resonancia magnética de columna lumbosacra simple y con contraste se reportó discopatía l5-s1 pfirrmann III, con extrusión paracentral derecha y aparente contacto radicular asociado, pequeña protrusión focal paracentral derecha l4-l5, no

hay lesiones en el cono medular, canal lumbar amplio. Por último, en el TAC de cráneo simple se reportó sin lesiones ocupantes de espacio, línea media central, quiste aracnoideo temporal izquierdo galassi 1 no compresivo.

Por lo cual se consideró alta sospecha de polineuropatía desmielinizante aguda tipo Guillain Barré, se trasladó a UCI para vigilancia y se inició de manera empírica inmunoglobulina G.

Durante la estancia presentó deterioro del estado de la conciencia, con presencia de falla ventilatoria, por lo cual se decidió asegurar la vía aérea, suspender la inmunoglobulina e iniciar tratamiento con plasmaféresis con evolución favorable.

9.1.2. Caso 2. Paciente femenina de 21 años, procedente de Garzón-Huila, quien es estudiante, consultó al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por un cuadro clínico de 14 días de evolución aproximadamente, consistente en cuadriparesia, utilización de músculos accesorios de la respiración y deterioro del estado de conciencia. Con antecedente inmunológico de aplicación de vacuna contra Covid-19, sin otros antecedentes ni comorbilidades de importancia. Al examen físico se encontró paciente en malas condiciones generales, afebril, somnolienta, con signos de dificultad respiratoria, con inestabilidad hemodinámica y desaturación, somnolienta, con disminución de la fuerza en las 4 extremidades y arreflexia generalizada. Tenía paraclínicos de hospital de remisión, con resultados de hemocultivos negativo, punción lumbar y estudio de LCR reportado normal, incoloro, celularidad cero, relación de glucosa de 0.6, proteínas 32, gases arteriales con reporte de acidosis respiratoria con disfunción pulmonar leve, gasto urinario conservado, hemograma con leucocitos 19300, neutrófilos 80%, linfocitos 1630, hemoglobina 13, hematocrito 37%, plaquetas 386,000, TP 16, TPT 37, INR 1.3, BUN 36, creatinina 0.4, glucosa 81, TGO 22, TGP 44, sodio 131, potasio 4.1, lactato 0.6, PCR 111, radiografía de tórax con infiltrados alveolares en base izquierda, no consolidaciones, no derrame pleural, catéter central con adecuada ubicación. Por lo cual se consideró que la paciente cursó con una polineuropatía desmielinizante aguda, con falla ventilatoria. Se trasladó a UCI, se aseguró la vía aérea y se inicia tratamiento con inmunoglobulina, evolución favorable.

9.1.3. Caso 3. Paciente masculino de 40 años, procedente de Neiva, quien es de ocupación cesante, consultó al servicio de urgencias del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, por cuadro clínico de 8 días de evolución caracterizado por síndrome miccional dado por polaquiuria, disuria y tenesmo vesical, asociado a astenia, adinamia y debilidad en miembros inferiores. Como antecedente la paciente refiere tercera dosis de vacuna para coronavirus 10 días antes aproximadamente. Al examen físico neurológico se encuentra paciente alerta, orientado en tiempo, espacio y persona, lenguaje pausado con leve disartria, nómima, repite, comprende, juicio y raciocinio conservado. pupilas de 2 mm

reactivas a la luz, fondo de ojo normal, mirada primaria central, movimientos oculares conservados, simetría facial conservada, no alteración de pares bajos. tono y trofismo conservado, fuerza muscular 4/5 en las extremidades inferiores, rmt +++/++++, con Babinski positivo bilateral, con nivel sensitivo C5-C6, adiadococinesia, prueba dedo nariz con leve disimetría, dificultad para mantenerse de pie con marcha atáxica, no signos meníngeos. Se realiza la toma de paraclínicos donde se reporta CPK: 56.84 u/l, potasio: 4.29 mmol/l, sodio: 140.6 mmol/l, urocultivo: pendiente, uroanálisis: glucosa: 0, proteínas: trazas, cetonas: 0.5, sangre: 0, leucocitos: 70, bilirrubinas: 2+51, pH: < 5, densidad urinaria: > 1.030, nitritos: negativo, sedimento: ceb: 0-2 xc, bacterias: escasas, leucocitos: 0-2 xc. Antígeno para sars-cov2: negativo. hemograma: leucocitos: 10.910, neutrófilos: 7.470 (68.5%), linfocitos: 2.680 (24.6%), Hb: 14.19 g/dl, plaquetas: 405.000. BUN: 19.5 mg/dl, creatinina: 0.94 mg/dl, glucosa: 114.2 mg/dl. Se realiza RMN cerebral, de columna cervical, torácico y lumbar donde se evidencia hiperintensidad difusa medular a nivel de C7 a T1 compatible con mielitis; a raíz de este resultado se solicita punción lumbar con resultado de LCR normal y panel meníngeo negativo.

Con este cuadro de evolución, el servicio de neurología considero cuadro clínico de síndrome medular compresivo, mielitis aguda posiblemente post vacunal, por lo que indico manejo con metilprednisolona 500 mg cada 12 horas por 5 días y albendazol 400 mg cada día. 3 días después el paciente algunas fallas propioceptivas (cordones posteriores) que afecta la locomoción, por lo cual se decide realizar nuevas neuroimágenes donde se observan áreas de mielitis extensa cervical y otras mas cortas en la columna torácica, además de lesiones en tallo cerebral y unas periventriculares en la protuberancia, por lo que se decide iniciar tratamiento con plasmaféresis por cinco días. Su evolución clínica fue favorable logrando bipedestación sin ayuda.

De los tres pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, dos de ellos son de sexo masculino y uno de sexo femenino. Un paciente provenía de Garzón, uno de Neiva y el restante de Pitalito. Ninguno provenía de un departamento diferente al Huila.

De todos los casos ninguno presentó enfermedades concomitantes, ni presentó antecedentes patológicos como comorbilidades en el momento del efecto adverso neurológico relacionado con la aplicación de la vacuna de COVID-19. Dos de los pacientes, requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos, y uno requirió hospitalización. Del total de pacientes, ninguno falleció en la estancia hospitalaria, por el contrario, todos evolucionaron hacia la mejoría.

10. DISCUSIÓN

Los efectos adversos relacionados a la aplicación de la vacuna contra el COVID-19 es un área de gran interés de investigación e impacto en cuanto a comorbilidades en Colombia y en el mundo, con estudios epidemiológicos limitados dado que es una condición relativamente poco frecuente y no se cuenta con mucha experiencia, ya que es fruto de una pandemia reciente de la cual aún se desconocen muchas cosas, dentro de ella los efectos adversos neurológicos asociados a la aplicación de esta misma.

El presente estudio se realizó mediante el reporte de 3 casos en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, con los pacientes que fueron diagnosticados con algún efecto neurológico tras la aplicación de la vacuna para el COVID-19. Este estudio, no contó con una población grande; por lo anterior, no se puede inferir que estas particularidades sean similares en todos los pacientes que presenten este tipo de enfermedades neurológicas post vacunales.

En cuanto a la identificación del cuadro clínico que predispone al paciente con alguna dosis de la vacuna contra el Covid-19 aplicada y con diagnósticos de efectos adversos neurológicos, independientemente de la forma de presentación, el cuadro clínico estuvo caracterizado por los síntomas típicos de una polineuropatía desmielinizante aguda tipo síndrome de Guillain Barré, este hallazgo se correlaciona con lo que se halló en la literatura mundial, ya que este síndrome es el que cuenta con más reportes de casos en la revisión sistemática. Además, el tiempo que transcurrió desde la aplicación de la vacuna hasta la aparición de los síntomas fue de aproximadamente 30 días (6,7,16,64–70).

Los dos pacientes que se reportó, tenían una dosis única de la vacuna Johnson & Johnson, ambos posteriormente presentaron síndrome de Guillain Barré.

Estos hallazgos encontrados, van a favor de la literatura investigada y de la hipótesis planteada, ya que la totalidad de casos reportados en el estudio, sufrieron un efecto adverso neurológico, de tipo enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central relacionado a la aplicación del tipo de vacuna con tecnología virus atenuado como lo es Johnson & Johnson, la cual, junto con AstraZeneca, han sido las que más relación han tenido con este tipo de efectos adversos (64,76–79).

Por otro lado, la búsqueda de comorbilidades, que tuvieran relación, o que explicara que al juntarse con la aplicación de la vacuna hubiera más susceptibilidad en los pacientes de padecer un efecto adverso neurológico fue negativa, debido a que la totalidad de los pacientes no tuvo la presencia de ningún antecedente patológico de larga data.

Dentro de las limitaciones del estudio esta que aún no se puede establecer una relación causal específica entre la aplicación de la vacuna contra Covid-19 y el inicio de alguna enfermedad como efecto adverso neurológico de esta (31,71). Aunado a la problemática mundial que representa establecer esta relación causal, nuestro estudio con el instrumento utilizado, se tuvo un sesgo de información, ya que, no se describió correctamente en las historias clínicas el tipo de vacuna que recibió el paciente, las dosis que había recibido hasta el momento del ingreso, el tiempo transcurrido entre la fecha de la última dosis y el inicio de los síntomas, ya que solo dos pacientes contaban con esta información completamente diligenciada, por lo cual dificulta aún más establecer una relación causal.

11.CONCLUSIONES

En este trabajo se describió el caso de tres pacientes que recibieron la aplicación de la vacuna con tecnología de virus atenuado y posteriormente en un promedio de 30 días se presentaron al servicio de urgencias con el inicio de síntomas neurológicos.

Ningún paciente al momento de presentar el cuadro clínico neurológico tenía antecedentes de alguna enfermedad crónica como comorbilidad.

El cuadro clínico neurológico que se presentó en todos los pacientes posterior a la aplicación de la vacuna contra el Covid-19 con tecnología de virus atenuado, fueron las patologías desmielinizantes de tipo síndrome de Guillain Barré y mielitis transversa.

12. RECOMENDACIONES

Se requiere de otro tipo de estudio que abarquen con mayor profundidad esta temática en nuestra población y de validación de distintos métodos de medición, para así poder cuantificar y permitir dar una relación causal entre la aplicación de la vacuna contra el Covid-19 y la generación de algún síndrome neurológico como presentación de un efecto adverso de esta misma. Así mismo de un periodo prolongado para poder obtener una muestra significativa que permita comparar los resultados con las investigaciones ya realizadas de manera más global pues al no contar con el número de pacientes suficientes y por el tipo de estudio realizado no podemos establecer y definir si existe una relación causal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2022.
2. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
3. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Medicine*. 2021 Dec 1;19(1).
4. Cai C, Peng Y, Shen E, Huang Q, Chen Y, Liu P, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Molecular Therapy*. 2021 Sep 1;29(9):2794–805.
5. García-Grimshaw M, Ceballos-Liceaga SE, Hernández-Vanegas LE, Núñez I, Hernández-Valdivia N, Carrillo-García DA, et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. *Clinical Immunology*. 2021 Aug 1;229.
6. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *European Journal of Epidemiology*. 2020 Apr 1;35(4):363–70.
7. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Jul 15;57(2):197–204.
8. Neuropathological Features of Covid-19.
9. Kim SH, Wi YM, Yun SY, Ryu JS, Shin JM, Lee EH, et al. Adverse Events In Healthcare Workers After The First Dose Of Chadox1 Ncov-19 Or Bnt162b2 Mrna Covid-19 Vaccination: A Single Center Experience. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(14):1–8.
10. Lee YW, Lim SY, Lee JH, Lim JS, Kim M, Kwon S, et al. Adverse Reactions of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(21):1–6.
11. Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurological Sciences*. 2022 Jan 1;43(1):3–40.

12. Ismail II, Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. Vol. 362, *Journal of Neuroimmunology*. Elsevier B.V.; 2022.
13. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
14. Gee J, Paige Marquez ;, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T, et al. MMWR, First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.meddra>.
15. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. Vol. 89, *Annals of Neurology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 856–7.
16. 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 Feb 18;
17. 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. *The Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
18. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Critical Care*. 2021 Dec 1;25(1).
19. Bonato S, Artoni A, Lecchi A, Schwarz G, Marca S la, Padovan L, et al. Massive cerebral venous thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021 Nov 1;106(11):3021–4.
20. Bersinger S, Lagarde K, Marlu R, Pernod G, Payen JF. Using Nonheparin Anticoagulant to Treat a Near-Fatal Case with Multiple Venous Thrombotic Lesions during ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination-Related Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Critical Care Medicine*. 2021;E870–3.
21. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Medicine*. 2021 Jul 1;47(7):790–1.
22. Ryan E, Benjamin D, McDonald I, Barrett A, McHugh J, Ryan K, et al. AZD1222 vaccine-related coagulopathy and thrombocytopenia without thrombosis in a young female. Vol. 194, *British Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 553–6.

23. Lavin M, Elder PT, O’Keeffe D, Enright H, Ryan E, Kelly A, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) – a novel clinico-pathological entity with heterogeneous clinical presentations. *British Journal of Haematology*. 2021 Oct 1;195(1):76–84.
24. Clark RT, Johnson L, Billotti J, Foulds G, Ketels T, Heard K, et al. Early Outcomes of Bivalirudin Therapy for Thrombotic Thrombocytopenia and Cerebral Venous Sinus Thrombosis After Ad26.COVS.2.S Vaccination. *Annals of Emergency Medicine*. 2021 Oct 1;78(4):511–4.
25. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 10;384(23):2202–11.
26. Sorensen ALT, Rolland M, Hartmann J, Harboe ZB, Roed C, Jensen TO, et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Advances*. 2021 Jun 22;5(12):2569–74.
27. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Annals of Neurology*. 2021 Oct 1;90(4):627–39.
28. Ikenberg B, Demleitner AF, Thiele T, Wiestler B, Götze K, Mößmer G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. *Stroke and Vascular Neurology*. 2021 Dec 1;6(4):668–70.
29. Wang RL, Chiang WF, Shyu HY, Chen MH, Lin CI, Wu KA, et al. COVID-19 vaccine-associated acute cerebral venous thrombosis and pulmonary artery embolism. *QJM*. 2021 Nov 5;114(7):506–7.
30. Aladdin Y, Algahtani H, Shirah B. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Disseminated Intravascular Coagulation and Death following the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021 Sep 1;30(9).
31. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. Vol. 202, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2021. p. 182–3.
32. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination – A report of two UK cases. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021 Jul 1;95:514–7.
33. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz WR, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral

- vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 4483–5.
34. Guan CY, Tsai SH, Fan JS, Lin YK, Kao CC. Middle-age Asian male with cerebral venous thrombosis after COVID-19 AstraZeneca vaccination. *American Journal of Emergency Medicine*. 2022 Jan 1;51:427.e3-427.e4.
 35. Varona JF, García-Isidro M, Moeinvaziri M, Ramos-López M, Fernández-Domínguez M. Primary adrenal insufficiency associated with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Vol. 91, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2021. p. 90–2.
 36. Fan BE, Shen JY, Lim XR, Tu TM, Chang CCR, Khin HSW, et al. Cerebral venous thrombosis post BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: A black swan event. Vol. 96, *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. E357–61.
 37. Dias L, Soares-dos-Reis R, Meira J, Ferrão D, Soares PR, Pastor A, et al. Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021 Aug 1;30(8).
 38. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. e11.
 39. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal hjerneblødning etter covid-19-vaksine. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2021;141(8):1–6.
 40. de Melo Silva ML, Lopes DP. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: A case report. Vol. 144, *Acta Neurologica Scandinavica*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 717–8.
 41. Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs MJ, Losseff NA, Perry RJ, Simister RJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Vol. 92, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 1247–8.
 42. Finsterer J, Korn M. Aphasia seven days after second dose of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. Vol. 2, *Brain Hemorrhages*. KeAi Communications Co.; 2021. p. 165–7.
 43. Walter U, Fuchs M, Grossmann A, Walter M, Thiele T, Storch A, et al. Adenovirus-Vectored COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombosis of Carotid Artery. *Neurology*. 2021 Oct 12;97(15):716–9.

44. Athyros VG, Doumas M. A Possible Case of Hypertensive Crisis With Intracranial Haemorrhage After an mRNA Anti-COVID-19 Vaccine. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-0882-8676>
45. Malik B, Kalantary A, Rikabi K, Kunadi A. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports*. 2021 Jul 14;14(7).
46. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Jul 1;19(7):1771–5.
47. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol*. 2021 Aug 15;357:577629.
48. Liu BD, Ugolini C, Jha P. Two Cases of Post-Moderna COVID-19 Vaccine Encephalopathy Associated With Nonconvulsive Status Epilepticus. 2021;
49. Vogrig A, Janes F, Gigli GL, Curcio F, Negro I del, D'Agostini S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clinical Neurology and Neurosurgery [Internet]*. 2021 Sep 1 [cited 2022 Mar 6];208:303–8467. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106839>
50. Delirium in a patient with Alzheimer's dementia following COVID-19 vaccination. 2021; Available from: <https://assets>.
51. Kenangil GO, Buse ., Ari C, Cagan Guler ., Mustafa ., Demir K. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. 2021;121:1089–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01699-x>
52. Salinas MR, Dieppa M. Transient akathisia after the SARS-Cov-2 vaccine. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders [Internet]*. 2021 Jan 1 [cited 2022 Mar 6];4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100098>
53. Alfshawy M, Bitar Z, Elgazzar A, Elzoueiry M. Neuroleptic malignant syndrome following COVID-19 vaccination. *American Journal of Emergency Medicine [Internet]*. 2021 Nov 1 [cited 2022 Mar 6];49:408–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.011>
54. Cao L, Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurologica Belgica [Internet]*. 2021;1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01608-2>
55. Baldelli L, Amore G, Montini A, Panzera I, Rossi S, Cortelli P, et al. Hyperacute reversible encephalopathy related to cytokine storm following COVID-19

vaccine. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Mar 6];358:577661. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577661>

56. Ghosh R, Dubey S, Roy D, Mandal A, Naga D, Benito-León J. Focal onset non-motor seizure following COVID-19 vaccination: A mere coincidence? *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Mar 6];15(3):1023–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.003>
57. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. 2021; Available from: www.annalsofneurology.org
58. Torrealba-Acosta G, Martin JC, Huttenbach Y, Garcia CR, Sohail MR, Agarwal SK, et al. Acute encephalitis, myoclonus and Sweet syndrome after mRNA-1273 vaccine Case report. Available from: <http://casereports.bmj.com/>
59. Fernando Zavala-Jonguitud L, Cristina Pérez-García C. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *J Intensive Care*. 2020;173(2):1–7.
60. Helmchen C, Buttler GM, Markewitz R, Hummel K, Wiendl H, Boppel T. Acute bilateral optic/chiasm neuritis with longitudinal extensive transverse myelitis in longstanding stable multiple sclerosis following vector-based vaccination against the SARS-CoV-2. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 49–54.
61. Chen S, Fan XR, He S, Zhang JW, Li SJ. Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19. *Neurological Sciences*. 2021 Sep 1;42(9):3537–9.
62. Malhotra HS, Gupta P, Prabhu V, Kumar Garg R, Dandu H, Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM*. 2021 Aug 1;114(8):591–3.
63. Pagenkopf C, Südmeyer M. A case of longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination against Covid-19. *Journal of Neuroimmunology*. 2021 Sep 15;358.
64. Tahir N, Koorapati G, Prasad S, Jeelani HM, Sherchan R, Shrestha J, et al. SARS-CoV-2 Vaccination-Induced Transverse Myelitis. *Cureus*. 2021 Jul 26;
65. Fitzsimmons WE, Nance CS. Sudden onset of myelitis after COVID-19 vaccination: An under-recognized severe rare adverse event [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3841558>
66. Havla J, Schultz Y, Zimmermann H, Hohlfeld R, Danek A, Kümpfel T. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 55–8.

67. 268773_455e40fd-d140-410f-b1e3-e640b3ee158d.
68. Repajic M, Lai XL, Xu P, Liu A. Bell's Palsy after second dose of Pfizer COVID-19 vaccination in a patient with history of recurrent Bell's palsy. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2021 May;13:100217.
69. Obermann M, Krasniqi M, Ewers N, Fayad J, Haeberle U. Bell's palsy following COVID-19 vaccination with high CSF antibody response. Vol. 42, *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2021. p. 4397–9.
70. Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 3589–91.
71. Martin-Villares C, Vazquez-Feito A, Gonzalez-Gimeno MJ, de la Nogal-Fernandez B. Bell's palsy following a single dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine: a case report. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 47–8.
72. Burrows A, Bartholomew T, Rudd J, Walker D. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. *BMJ Case Reports*. 2021 Jul 19;14(7).
73. hcab143.
74. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Hähner A, de With K, Poulas K, Hummel T. Olfactory dysfunction after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. Vol. 11, *International Forum of Allergy and Rhinology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1399–401.
75. Keir G, Maria NI, Kirsch CFE. Unique Imaging Findings of Neurologic Phantasmia Following Pfizer-BioNtech COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Top Magn Reson Imaging*. 2021 Jun 1;30(3):133–7.
76. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *Journal of AAPOS*. 2021 Oct 1;25(5):302–3.
77. Parrino D, Frosolini A, Gallo C, de Siatì RD, Spinato G, de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *International Journal of Audiology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021.
78. Narasimhalu K, Lee WC, Salkade PR, de Silva DA. Trigeminal and cervical radiculitis after tozinameran vaccination against COVID-19. *BMJ Case Reports*. 2021 Jun 21;14(6).
79. Tseng PT, Chen TY, Sun YS, Chen YW, Chen JJ. The reversible tinnitus and cochleopathy followed first-dose AstraZeneca COVID-19 vaccination [Internet]. Available from: <https://mc.manuscriptcentral.com/qjm>

80. Waheed W, Carey ME, Tandan SR, Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Vol. 64, *Muscle and Nerve*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. E1–2.
81. Razok A, Shams A, Almeer A, Zahid M. Post-COVID-19 vaccine Guillain-Barré syndrome; first reported case from Qatar. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021 Jul 1;67.
82. 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 Reports*. 2021 Apr 22;14(4).
83. Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports*. 2021 Jun 29;14(6).
84. Bonifacio GB, Patel D, Cook S, Purcaru E, Couzins M, Domjan J, et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. Vol. 93, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2022. p. 341–2.
85. Maramattom B v., Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Annals of Neurology*. 2021 Aug 1;90(2):312–4.
86. Kohli S, Varshney M, Mangla S, Jaiswal B, Chhabra PH. Guillain-Barré Syndrome after COVID-19 Vaccine: Should We Assume a Causal Link? *International Journal of Medical and Pharmaceutical Case Reports*. 2021 May 29;20–4.
87. Nasuelli NA, de Marchi F, Cecchin M, de Paoli I, Onorato S, Pettinaroli R, et al. A case of acute demyelinating polyradiculoneuropathy with bilateral facial palsy after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *Neurological Sciences*. 2021 Nov 1;42(11):4747–9.
88. McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Reports*. 2021 Jul 30;14(7).
89. Jain E, Pandav K, Regmi P, Michel G, Altshuler I. Facial Diplegia: A Rare, Atypical Variant of Guillain-Barré Syndrome and Ad26.COVS Vaccine. *Cureus*. 2021 Jul 25;
90. 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. *Neurology*. 2021 Jun 1;96(22):1052–4.
91. Finsterer J. Exacerbating Guillain-Barré Syndrome Eight Days after Vector-Based COVID-19 Vaccination. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2021 May 8;2021:1–3.

92. Diaz-Segarra N, Edmond A, Gilbert C, Mckay O, Kloepping C, Yonclas P. Painless idiopathic neuralgic amyotrophy after COVID-19 vaccination: A case report. *PM and R. John Wiley and Sons Inc*; 2021.
93. Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowodzki S. Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Vol. 64, *Muscle and Nerve. John Wiley and Sons Inc*; 2021. p. E3–4.
94. Alvarado M, Lin-Miao Y, Carrillo-Arolas M. Parsonage-Turner syndrome post-infection by SARS-CoV-2: a case report. *Neurología (English Edition)*. 2021 Sep;36(7):568–71.
95. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM, Seguí M, Morales-Caballero Á, Llamas-Velasco M, et al. Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: Report of 5 cases. *JAAD Case Reports*. 2021 Jun 1;12:58–9.
96. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series.
97. Eid E, Abdullah L, Kurban M, Abbas O. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine. Vol. 93, *Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc*; 2021. p. 5231–2.
98. Chiu HH, Wei KC, Chen A, Wang WH. Herpes zoster following COVID-19 vaccine: a report of three cases. *QJM*. 2021 Nov 5;114(7):531–2.
99. Aksu SB, Öztürk GZ. A rare case of shingles after covid-19 vaccine: Is it a possible adverse effect? *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2021;10(2):198–201.
100. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? Vol. 20, *Journal of Cosmetic Dermatology. Blackwell Publishing Ltd*; 2021. p. 1566–7.
101. Tan A, Stepien KM, Thej S, Narayana K. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis [Internet]. Available from: <https://mc.manuscriptcentral.com/qjm>
102. Mack M, Nichols L, Guerrero DM. Rhabdomyolysis Secondary to COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2021 May 13;
103. Nassar M, Chung H, Dhayaparan Y, Nyein A, Acevedo BJ, Chicos C, et al. COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul 1;15(4):102170.
104. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Skeletal muscle disease: Patterns of MRI appearances. *British Journal of Radiology*. 2012 Dec;85(1020).

105. Martín Arias LH, Sanz Fadrique R, Sáinz Gil M, Salgueiro-Vazquez ME. Risk of bursitis and other injuries and dysfunctions of the shoulder following vaccinations. Vol. 35, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2017. p. 4870–6.
106. Sodhi M, Samii A, Etminan M. A comparative safety study of reported neurological adverse events with three COVID-19 vaccines. *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
107. Semanal BE. Semana epidemiológica 01 2 al 8 de enero de 2022.
108. Secretaria G, Salud DE. Boletín de COVID-19 hasta la semana epidemiológica 1 de 2022 [Internet]. Available from: www.huila.gov.co; [@HuilaGob](https://twitter.com/HuilaGob); [Facebook:www.facebook.com/huilagob](https://www.facebook.com/huilagob); [YouTube:www.youtube.com/huilagob](https://www.youtube.com/huilagob)
109. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Vol. 17, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2018. p. 261–79.
110. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
111. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.
112. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
113. Yang Y, Nunes FA, Berencsik K, Furth EE, G6ncz6l0 E, Wilson JM. Cellular immunity to viral antigens limits EI-deleted adenoviruses for gene therapy. Vol. 91, *Medical Sciences*. 1994.
114. Michou AI, Santoro L, Christ M, Julliard V, Pavirani A, Mehtali M. Adenovirus-mediated gene transfer: influence of transgene, mouse strain and type of immune response on persistence of transgene expression. Vol. 4, *Gene Therapy*. 1997.
115. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. Vol. 50, *Cardiovascular Pathology*. Elsevier Inc.; 2021.
116. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (1979)*. 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
117. Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports*. 2021 Jun 29;14(6).

118. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ v, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.
119. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Vol. 142, *Acta Neurologica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 14–22.
120. Oonk NGM, Ettema AR, van Berghem H, de Klerk JJ, van der Vegt JPM, van der Meulen M. SARS-CoV-2 vaccine-related neurological complications. *Neurological Sciences*. 2022 Apr 1;
121. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2092–101.
122. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. Vol. 428, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2021.
123. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 2478–82.
124. Hause AM, Gee J, Johnson T, Jazwa A, Marquez P, Miller E, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Anxiety-Related Adverse Event Clusters After Janssen COVID-19 Vaccination-Five U.S. Mass Vaccination Sites, April 2021 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/>
125. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, Morscheck M, Tashiro L, Cirkel A, et al. Headache Attributed to Vaccination Against COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pain and Therapy*. 2021 Dec 1;10(2):1309–30.
126. Module 3. Adverse events following immunization.
127. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination – A report of two UK cases. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021 Jul 1;95:514–7.
128. Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M, van Haaps T, Hiltunen S, Silvis SM, et al. Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *European Journal of Neurology*. 2021 Nov 1;28(11):3656–62.

129. covid19-rapid-guideline-vaccineinduced-immune-thrombocytopenia-and-thrombosis-vitt-pdf-51036811744.
130. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi S v., Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine*. 2021 Jul 1;27(7):1290–7.
131. Athyros VG, Doumas M. A Possible Case of Hypertensive Crisis With Intracranial Haemorrhage After an mRNA Anti-COVID-19 Vaccine. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-0882-8676>
132. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal hjerneblødning etter covid-19-vaksine. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2021;141(8):1–6.
133. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. e11.
134. Al-Mayhany T, Saber S, Stubbs MJ, Losseff NA, Perry RJ, Simister RJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Vol. 92, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 1247–8.
135. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Jul 1;19(7):1771–5.
136. Zavala-Jonguitud LF, Pérez-García CC. Delirium triggered by COVID-19 vaccine in an elderly patient. Vol. 21, *Geriatrics and Gerontology International*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 540.
137. Alfshawy M, Bitar Z, Elgazzar A, Elzoueiry M. Neuroleptic malignant syndrome following COVID-19 vaccination. Vol. 49, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 408–9.
138. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Clementi E, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Onset: Evaluation Based on Vaccine Adverse Events Reporting Systems. *PLoS ONE*. 2013 Oct 16;8(10).
139. Ozgen Kenangil G, Ari BC, Guler C, Demir MK. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. Vol. 121, *Acta Neurologica Belgica*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1089–91.
140. Cao L, Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta*

Neurologica Belgica. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.

141. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Annals of Neurology*. 2021 Sep 1;90(3):506–11.
142. Román 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). *Frontiers in Immunology*. 2021 Apr 26;12.
143. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;22(1):64–72.
144. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain–Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Annals of Neurology*. 2021 Aug 1;90(2):315–8.
145. 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. *Neurology*. 2021 Jun 1;96(22):1052–4.
146. Waheed W, Carey ME, Tandan SR, Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Vol. 64, *Muscle and Nerve*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. E1–2.
147. Alvarado M, Lin-Miao Y, Carrillo-Arolas M. Parsonage-Turner syndrome post-infection by SARS-CoV-2: a case report. *Neurología (English Edition)*. 2021 Sep;36(7):568–71.
148. Diaz-Segarra N, Edmond A, Gilbert C, Mckay O, Kloepping C, Yonclas P. Painless idiopathic neuralgic amyotrophy after COVID-19 vaccination: A case report. *PM and R*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
149. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul 1;85(1):46–55.
150. Arora P, Sardana K, Mathachan SR, Malhotra P. Herpes zoster after inactivated COVID-19 vaccine: A cutaneous adverse effect of the vaccine. Vol. 20, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3389–90.

151. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Skeletal muscle disease: Patterns of MRI appearances. *British Journal of Radiology*. 2012 Dec;85(1020).

ANEXOS

Anexo A. Instrumento Para Recolección de Información

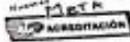
La presente guía de revisión documental nos permitirá recolectar la información necesaria para establecer las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con efectos neurológicos graves tras la administración de la vacuna del COVID-19, que fueron atendidos en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en el periodo de pandemia (febrero del 2021- febrero del 2022).

FORMULARIO

Edad	Años ____
Sexo	Femenino ____ Masculino ____
Residencia	Rural ____ Urbano ____ Municipio ____ Departamento ____
Tipo de vacuna	Pfizer ____ Moderna ____ AstraZeneca ____ Sinovac ____ Johnson & Johnson ____
Dosis de vacuna	Primera dosis ____ Segunda dosis ____ Primer refuerzo ____ Segundo refuerzo ____
Fecha de la última dosis	¿En qué fecha recibió la última dosis de la vacuna para el COVID-19? _____

<p>Efectos neurológicos graves</p>	<p>SGB ____ Mielitis transversa ____ ACV ____ Trombosis de los senos venosos ____ Parálisis facial ____ Hemorragia intracerebral ____ Síndrome de Parsonage- Turner ____ Neuropatía de fibras pequeñas ____ Encefalitis posvacunal ____ Encefalomiелitis diseminada aguda ____</p>
<p>Comorbilidades</p>	<p>HTA ____ DM ____ Dislipidemia ____ Sobrepeso ____ Obesidad ____ Cáncer ____ Enfermedad cardiovascular ____ Enfermedad renal ____ Enfermedad respiratoria ____ Enfermedad hepática ____ Estados de inmunosupresión ____</p>

Anexo B. Acta de Aprobación del Comité de Bioética

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 13 de 23

ACTA DE APROBACIÓN N° 09-007

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 13 de Septiembre de 2022.

Nombre completo del Proyecto: "Efectos neurológicos tras la administración de la vacuna del covid-19 en el HUHMP de Neiva durante la pandemia".

Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Guillermo González Manrique Co-investigadores: David Santiago Castiblanco Icopo, María Alejandra Duque Cortes.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 0784 del 07 de Junio de 2019 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.

- a) Resumen del proyecto.
- b) Protocolo de Investigación.
- c) Formato de Consentimiento Informado.
- a) Protocolo de Evento Adverso.
- b) Formato de recolección de datos.
- c) Folleto del Investigador (si aplica).
- d) Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
- e) Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 14 de 23

relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

5. El investigador principal deberá:

- a) Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
- b) Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c) Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
- d) Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- e) Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
- f) Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
- g) Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
- h) Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
- i) Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: Guillermo González Manrique.

Norma Montero García

**Firma Presidente Comité de Ética,
Bioética e Investigación.**

Anexo C. Acuerdo De Confidencialidad Para Investigadores

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 2

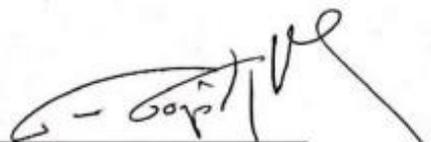
Yo, Guillermo González Manrique, identificado con cédula de ciudadanía número 12.116.898 expedida en la ciudad de _____ como investigador principal del proyecto Efectos neurológicos tras la administración de la vacuna del COVID-19 en el HUHMP de Neiva durante la pandemia que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 2 días, del mes de septiembre del año 2022.

	FORMATO	
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
		VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 2 de 2

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL



FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Guillermo González Manrique
Correo Electrónico: feeven@hotmail.es
Teléfono: 317 4333849

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1



FIRMA
María Alejandra Duque Cortés
C.C. 1075310174
Teléfono: 3176802981
Email: u20182172357@usco.edu.co

NOMBRE COINVESTIGADOR 2



FIRMA
David Santiago Castiblanco Icopo
C.C. 1075317604
Teléfono: 3012574103
Email: u20182172898@usco.edu.co

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo D. Proceso Administrativo Cronograma

ACTIVIDAD	2022									2023		
	Feb	Mar	Abr	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Definir tareas y cronograma de actividades	X											
Revisión bibliográfica	X	X										
Planteamiento del problema	X	X										
Pregunta problema		X	X									
Justificación			X	X								
Objetivo general y específicos				X	X							
Metodología					X	X						
Envío a arbitraje por comité de bioética							X	X	X			
Elaboración de base de datos										X		
Recolección y tabulación de los datos										X	X	
Análisis estadístico de los datos										X	X	
Elaboración del trabajo escrito										X	X	
Revisión y ajustes											X	X
Publicación de resultados finales												X

Anexo E. Presupuesto

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	2.000.000
EQUIPOS	5.000.000
SOFTWARE	450.000
MATERIALES	140.000
TOTAL	7.590.000

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/EXPERTO/AUXILIAR	FORMACIÓN ACADEMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS
David Santiago Castiblanco Icopo	Bachiller	Investigador principal	Tiempo completo	367.500
María Alejandra Duque Cortés	Bachiller	Investigador principal	Tiempo completo	367.500
Dolly Castro Betancourth	Enfermera, Especialista en Epidemiología, Magister en Salud Pública	Asesora en metodológica	Tiempo parcial	2.000.000
Guillermo González Manrique	Médico, Especialista en medicina interna y Neurología	Asesor metodológico y clínico	Tiempo parcial	2.000.000
NN	NN	Asesor estadístico	Tiempo parcial	Por definir
TOTAL				

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$)

EQUIPO	VALOR
Computador portátil (2)	2.500.000 (1a unidad)
Impresora	350.000
Total	4.350.000

Descripción de software que se planea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
Software estadístico IBM SPSS Statistics 21	Para análisis estadístico de la información recolectada	450.000
Total		430.000

Materiales, suministros (en miles de \$)

Materiales	JUSTIFICACION	Valor
Servicio de internet	Para búsqueda de información e integración de esta a la base de datos online.	50.0000
Hojas tamaño carta (100)	Para la aplicación del instrumento	5.000
Cartuchos de tinta (2)	Para la impresión del material necesitado	80.000
Bolígrafos	Para la aplicación del instrumento	5.000
Total		140.000

Pueden agruparse por categorías, ej: vidriería, reactivos, papelería, suscripciones a revistas, libros

Bibliografía (en miles de \$)

Item	JUSTIFICACION	Valor
Base de datos	Pago membresía base de datos	80.000
Total		80.000