

VIGILANCIA DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y AUTOINMUNES RELACIONADO CON VIRUS DEL ZIKA

SINDROME DE GUILLAIN BARRE

Antecedente

El 01 de diciembre de 2015 la OMS emitió una alerta epidemiológica sobre la posible relación temporo-espacial de la enfermedad por ZIKV con la presentación de síndromes neurológicos (Síndrome de Guillain Barré –SGB-, polineuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares).

Durante el brote del virus Zika en la Polinesia Francesa (2013 - 2014), 274 pacientes habían presentado síndromes neurológicos o síndrome auto-inmune luego de que manifestaran síntomas compatibles con infección por virus Zika. De éstos, 42 fueron clasificados como Síndrome de Guillain-Barré (SGB), 24 (57%) fueron del sexo masculino, y 37 (88%) presentaron signos y síntomas compatibles con infección por virus Zika (1).

En julio de 2015, Brasil informó sobre la detección de pacientes con síndromes neurológicos que tenían historia reciente de infección por virus Zika, en el estado de Bahía. En efecto, se identificaron 76 pacientes con síndromes neurológicos, de los cuales 42 (55%) fueron confirmados como SGB. Entre los SGB confirmados, 26 (62%) tenían un historial de síntomas compatibles con infección por virus Zika (1).

Adicionalmente, el 25 de noviembre de 2015, el Centro de Investigación Aggeu Magalhães de la Fundación Oswaldo Cruz informó que se demostró infección por ZIKA en 10 de 224 muestras analizadas con sospecha de dengue. Siete de las 10 muestras analizadas correspondían a pacientes con síndrome neurológico (1).

En enero de 2016, El Salvador informó sobre la detección de un incremento inusual de SGB desde inicios de diciembre de 2015. En promedio El Salvador registra 14 casos de SGB por mes (169 casos por año). Sin embargo, entre el 1 de diciembre de 2015 y el 6 de enero de 2016 se registraron 46 SGB, de los cuales 2 fallecieron. Veinticinco (54%) son del sexo masculino y 35 (76%) mayores de 30 años. Todos fueron hospitalizados y recibieron tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina. De los pacientes fallecidos, uno contaba con antecedente de múltiples enfermedades crónicas subyacentes. En 22 pacientes en que la información estaba disponible 12 (54%) presentaron enfermedad febril eruptiva entre los 7 y 15 días previos al inicio del SGB (1).

Actualmente, una situación similar está siendo investigada en otros países de la Región. Estos hallazgos son consistentes con una asociación temporo-espacial entre la circulación del virus de Zika y la aparición de un incremento de S síndrome de Guillain-Barré. Aunque todavía no está claramente establecida la etiopatogenia ni los factores de riesgo, es importante que los

Estados Miembros dispongan de los sistemas de vigilancia para detectar un aumento inusual de los casos y que preparen los servicios de salud para atender pacientes con clínica neurológica (1).

Otros síndromes neurológicos: El virus de Zika puede producir otros síndromes neurológicos (meningitis, meningoencefalitis y mielitis), también descritos en el brote de Polinesia francesa (2013-2014). Aunque en la Región no se ha reportado hasta el momento una situación similar, se alerta a los servicios de salud ante su posible aparición, con el fin de que puedan tener la adecuada preparación para la identificación y atención apropiada de los casos (1) .

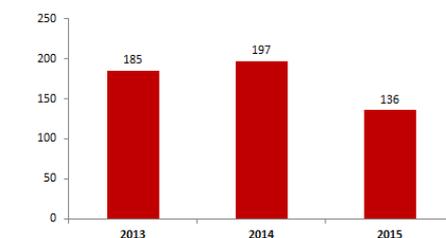
Descripción

El síndrome de Guillain-Barré (SBG, Guillain-Barré Syndrome) es una polirradiculoneuropatía aguda, frecuentemente grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Se presenta todo el año, con una tasa de 1 a 4 casos por cada 100 000 habitantes cada año; en Estados Unidos, ocurren cerca de 5 000 a 6 000 casos cada año. El riesgo de SGB es mayor en los varones que en las mujeres, y en los países occidentales afecta más a menudo a los adultos que a los niños (2).

Situación del SGB en Ecuador

El comportamiento del SGB en los tres últimos años, según datos registrados en la base de egresos hospitalarios, se puede observar que para el año 2013 se registraron 185 casos, en el año 2014 se presenta un ligero incremento con 197 casos, mientras que para el año 2015 existe una disminución del 30% registrándose 136 casos.

Casos de SGB. Ecuador 2013 - 2015



Fuente: Egresos Hospitalarios

Manifestaciones clínicas

El SGB se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El modelo más habitual es una parálisis ascendente que el paciente nota al principio entumecimiento y hormigueo de las piernas. Característicamente, la debilidad evoluciona en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con

hormigueos en las extremidades. Las piernas son afectadas con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial.

Existe debilidad bulbar que causa dificultad para el manejo de secreciones respiratorias y mantenimiento de la vía respiratoria; a veces, en estos pacientes el diagnóstico se confunde al principio con isquemia del tallo encefálico.

También es usual el dolor en el cuello, hombro, espalda o difuso en toda la columna en las etapas iniciales del SGB y ocurre en cerca de 50% de los casos. La mayoría de los pacientes requiere hospitalización, hasta 30% necesita asistencia ventilatoria en algún momento de la enfermedad. La necesidad de ventilación mecánica se relaciona con la debilidad más grave al momento del ingreso, progresión rápida y presencia de debilidad facial, bulbar o ambas durante la primera semana de evolución.

Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficit sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen estar alteradas más intensamente. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad es necesario considerar otras posibilidades distintas del SGB, en especial procesos medulares. Después de que se interrumpe el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza clínicamente (casi siempre a las cuatro semanas del inicio), es improbable que la enfermedad siga avanzando.

Es frecuente el daño neurovegetativo; puede ocurrir incluso en pacientes con SGB leve. Las manifestaciones usuales son pérdida del control vasomotor con amplia fluctuación en la presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardíacas. Estas manifestaciones ameritan vigilancia y tratamiento estrechos (2).

Existen reportes de casos de SGB que se relacionan a infecciones de las vías respiratorias, ocurridas un mes antes de haber iniciado los síntomas y signos de la enfermedad.

En los pacientes con SGB en los que se identificó un antecedente de un proceso infeccioso, estos se asociaron con los siguientes microorganismos (3):

Microorganismo	%
Campylobacter jejuni	20 a 50%
Citomegalovirus:	5 a 22%
Haemophilus influenzae:	2 a 13%
Epstein Barr:	10%
Mycoplasma pneumoniae:	5%
Borreliosis de Lyme, hepatitis A,B,C y D, así como fiebre tifoidea:	menos del 5%

El 80 % de los pacientes se recuperan completamente. Entre el 10 y el 15 % quedarán con secuelas permanentes; el resto morirá a pesar de los cuidados intensivos.

Se plantea que 25 % de los afectados quedan con secuelas, por lo general leves:

- debilidad distal de los miembros inferiores
- pies cavos
- temblor postural de las manos.

En algunos de ellos la debilidad no es clínicamente apreciable y puede persistir, por muchos años.

Son las secuelas más graves en el síndrome de Guillain-Barré:

- atrofias
- rigidez articular
- osteoporosis.
- Daño intenso de los músculos intrínsecos de las manos
- Debilidad de los dorsiflexores del pie

La discapacidad alcanza cúspide más alta a las 3-4 semanas, cuando 60 % de los casos se encuentran impedidos de caminar y 15-20 % precisan de respiración asistida. La recuperación ocurre a partir de ese período y puede mantenerse durante unos 3 meses, en los que 80 % de los pacientes alcanzan buena rehabilitación, sin discapacidad residual o con un mínimo de esta (4).

OBJETIVOS

Objetivo general:

Detectar, notificare investigar casos sospechosos de Síndrome de Guillain Barré (SGB) y complicaciones neurológicas, en población general asociados con un antecedente de infección por virus Zika.

Objetivos específicos

1. Detectar e investigar oportunamente los casos sospechosos de SGB
2. Caracterizar los casos de SGB asociados al virus de Zika para la toma de decisiones.

Modalidad de la vigilancia

TIPO DE VIGILANCIA	Pasiva: Activa: Una vez identificado un caso sospechoso.
VIGILANCIA UNIVERSAL	de cumplimiento obligatorio en los establecimientos de salud a nivel nacional
NOTIFICACION	Periodicidad. Inmediata Tipo: Individual Instrumentos: Formulario de notificación y cierre de caso EPI 1 individual.
INVESTIGACION	Instrumentos: Ficha de investigación de parálisis flácida aguda (PFA)*

* Para caracterizar los casos detectados como sospechosos de SGB se usará la ficha de parálisis flácida aguda por ser un diagnóstico diferencial de PFA.

Definición de caso

Toda persona que presente:

- debilidad muscular simétrica con progresión en las extremidades en dirección caudocefálica y distal-proximal
- parálisis flácida
- hiporreflexia o arreflexia
- parestesias distales
- Disautonomía
- debilidad facial bilateral, orofaríngea o diafragmática, y

Paciente con antecedente de infección viral por Zika o de viaje a zonas endémicas de transmisión de Zika, en los cuales se podría esperar el inicio de los síntomas neurológicos entre los 2 a 28 días (Promedio 6 días) (5).

Paciente con antecedente de infección respiratoria o gastroenteritis, en las 6 semanas previas a la aparición de síntomas.

Criterios clínicos

La OMS recomienda que para definir los casos de SGB se deben utilizar los criterios de Brighton, que se basan en la clínica y en pruebas complementarias como los estudios neurofisiológicos y la punción lumbar. Los casos se categorizan en tres niveles: del 1 (mayor certeza diagnóstica) al 3 (menor certeza diagnóstica) (6).

Estos criterios se han formulado para normalizar la recopilación y evaluación de la información sobre el SGB, y son aplicables en estudios con diferente disponibilidad de recursos, entornos asistenciales con diferentes niveles de disponibilidad y acceso a la atención sanitaria y

diferentes regiones geográficas. Cabe destacar que aunque también se pueda aplicar en la clínica, el nivel de certeza diagnóstica se destina principalmente a fines epidemiológicos, y no a ser utilizado como criterio para el tratamiento (6).

Tabla 1. Criterios de Brighton para la definición de caso de síndrome de Guillain-Barré

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y	Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y	Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y
Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y	Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y	Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y
Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y	Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y	Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y
Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; Y	Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; Y	Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad.
Disociación citoalbumínica (es decir elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/ μ l); Y	Cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/ μ l (con o sin elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio); O BIEN estudios electrofisiológicos compatibles con SGB en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados.	
Datos electrofisiológicos compatibles con SGB.		

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas, los resultados del examen neurológico (atenuación o pérdida de los reflejos tendinosos profundos) y punción lumbar. Para determinar las causas pueden ser necesarias otras pruebas, como análisis de sangre ya sea por PCR o pruebas serológicas (7).

Laboratorio

Ante un cuadro clínico sospechoso de complicaciones neurológicas por la infección de Zika y en el que se ha descartado dengue, se deberían realizar pruebas para otros flavivirus, incluido el virus Zika.

Diagnóstico Serológico:

1. Tipo de muestra:

Suero (colectado en tubo sin anticoagulante).

- **Para PCR:** Tomar la muestra dentro los 5 primeros días luego del inicio de síntomas.
- **Para serología:** Tomar la muestra dentro los 6 a 10 días luego del inicio de síntomas o al primer contacto con el paciente.
- El paciente puede o no estar en ayunas.
- Rotulación adecuada de los tubos para recolectar las muestras.
- Recoger de forma aséptica 5 ml de sangre venosa, utilizar jeringuilla estéril, mínimo 3 ml en lactantes y niños pequeños, transfiera la sangre venosa al tubo estéril sin anticoagulante y previamente rotulado, deslizando suavemente por las paredes.
- Mantener la sangre total en reposo a temperatura ambiente o a 4°C durante una hora, hasta lograr la retracción total del coágulo o centrifugar 2.000 rpm para separar el suero si dispone de centrífuga.
- Transferir asépticamente el suero a un vial estéril.
- No enviar el suero en tubos de vidrio por el riesgo de que se quiebre el tubo y se malogre la muestra.
- Todas las muestras clínicas deben estar acompañadas de información clínica y Epidemiológica.

Orina: Las muestras de orina se debe recolectar la primera orina de la mañana.

2. Tipo de prueba

Detección viral: La *muestra de sangre* debe ser tomada hasta el 5to día de inicio de síntomas, para la detección de ARN viral (RT_PCR) para la detección de ARN del Zika,

La *muestra de orina* a partir de 6to a 10mo día, luego del apareamiento de los síntomas, para análisis de PCR.

Pruebas serológicas:(ELISA o neutralización) específicos para detectar IgM frente a virus Zika pueden ser positivos a partir del día 5 y 6 tras el establecimiento del cuadro clínico. A veces puede haber reactividad cruzada con otros flavivirus, sobre todo con el dengue, y en menor proporción con fiebre amarilla o virus del Nilo Occidental. Esto puede hacer que se vea un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos neutralizantes contra el dengue en un paciente con infección por virus Zika, sobre todo si tuvo previamente infección por dengue. Debido a esta reactividad cruzada entre flavivirus, los resultados de la serología deben interpretarse con cuidado (8).

Conservación y transporte de muestras:

Suero y Orina:

- Transportar las muestras al laboratorio de referencia Nacional (INSPI), refrigerar (2° a 8°C) antes de las 48 horas luego de tomada la muestra.
- No congelar la sangre total, ya que la hemólisis puede interferir con los resultados de las pruebas serológicas.
- Los sueros para diagnóstico viral deben ser conservados en refrigeración a 4°C hasta por un máximo de ocho horas, luego deben ser colocados a -20° C.
- Para el transporte de este material es indispensable un recipiente crio biológico (triple envase).
- La recepción de la muestra será por parte del Laboratorio de referencia (INSPI Guayaquil)

Envío de la muestra al laboratorio de referencia o laboratorio Supranacional:

- Enviar (en lo posible) con hielo seco; como mínimo, garantizar la cadena de frío con geles refrigerantes. Utilice siempre triple empaque.
- Enviar durante las primeras 48 horas.
- Las muestras originales deben ser empacadas, marcadas etiquetadas (si se utiliza hielo seco) y documentadas como categoría B.
- Enviar siempre la ficha clínica y epidemiológica

Se debe considerar que en función de que la epidemia es de reciente ingreso al continente, se requieren realizar actualizaciones permanentes, y mantener una vigilancia activa y sensible para poder obtener una captación oportuna de los casos de virus Zika en el Ecuador.

Flujo de información

1. Paciente acude a los establecimientos de salud a nivel nacional, porque es la puerta de entrada al sistema.
2. El personal de salud evalúa al paciente para ver si cumple con definición de caso para síndrome neurológico:
 - a. Si no cumple con la definición de caso le da atención que le corresponda
 - b. Si cumple se llena el formulario EPI 1 y la ficha de investigación, se estabiliza al paciente en el caso de necesitar y se transfiere a hospital que cuente con unidad de cuidados intensivos (UCI).

3. Epidemiólogo ingresa en el VIEPI el caso, realiza la investigación, coordina con otras instancias para las medidas de intervención y cuando el INSPI suba los resultados al sistema procede a cerrar el caso.
4. En personal de hospital atiende al paciente de acuerdo al protocolo establecido y toma las muestras para el envío al INSPI.
5. El INSPI recibe las muestras, almacena, procesa las muestras y emite resultados por correo electrónico para el hospital, mismo que ingresa en la Historia Clínica e ingresa en el VIEPI.

Nota. Se anexa flujograma

Glosario

Ataxia: Trastorno caracterizado por debilidad muscular, pérdida del control muscular, debilidad de las extremidades inferiores y marcha anormal (9).

Arreflexia: trastorno neurológico que se caracteriza por la ausencia de reflejos (9).

Autoinmune: que contiene al desarrollo de una respuesta inmune frente a los propios tejidos (9).

Desmielinización: proceso de destrucción o pérdida de la vaina de mielina de un nervio o una fibra nerviosa (9).

Disautonomía: trastorno autosómico recesivo de la infancia, caracterizado por falta de lágrima, manchas en la piel, inestabilidad emocional, descoordinación motora, ausencia total de la sensación del dolor e hiperreflexia (9).

Disestesias: Efecto frecuente de la lesión de la médula espinal, caracterizada por sensación de adormecimiento, hormigueo, quemazón o dolor por debajo de la piel (9).

Dorsiflexores: músculo que produce la flexión hacia atrás de una parte del cuerpo, como la mano o el pie (9).

Elisa: Siglas en inglés de Enzyme-linked Immunosorbent Assay (análisis por inmunoadsorción con enzimas ligados). Técnica inmunológica de gran sensibilidad y especificidad que se utiliza para detectar antígenos y anticuerpos. Se basa en la gran capacidad de reacción del complejo enzima-antígeno que se une específicamente con un anticuerpo para formar un compuesto coloreado.

Flavivirus: Género de la familia de virus Flaviridae de ARN monocatenario de sentido positivo. La mayoría de ellos son arbovirus transmitidos por mosquitos o garrapatas (9).

Hiporreflexia: trastorno neurológico caracterizado por reflejos débiles (9).

Inmunoglobulina: cualquiera de los cinco tipos de proteínas estructuralmente diferentes que actúan como anticuerpos, presentes en el suero y las secreciones externas del organismo (9).

INSPI: Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública

Meningitis: infección o inflamación de las membranas que rodean al cerebro y la médula espinal. Suele ser purulenta y afecta al líquido del espacio subaracnoideo (9).

Meningoencefalitis: inflamación combinada del encéfalo, la médula espinal y las meninges (9).

Mielitis: trastorno caracterizado por la inflamación de la médula espinal con disfunción motora o sensitiva asociada (9).

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Prueba utilizada en biología molecular en la cual se generan copias de fragmentos o secuencias de ADN específico en un proceso de amplificación exponencial. Permite cuantificar e identificar el producto de esta reacción

Parálisis: Pérdida de la función muscular, pérdida de sensibilidad o ambas. Puede estar causada por una variedad de problemas como traumatismo, enfermedad e intoxicación (9).

Parestasias: cualquier sensación subjetiva, experimentada como entumecimiento, hormigueo o sensación de pinchazos (9).

Plasmaferesis: eliminación del plasma de la sangre extraída mediante centrifugación, reconstitución de los elementos celulares en una solución isotónica y reinfusión de esta solución en el donante o en otro paciente que necesite hematíes más que sangre completa (9).

Polineuropatía: trastorno en el que están afectados varios nervios periféricos (9).

Poliradiculoneuropatía: forma de parálisis simétrica de las neuronas motoras parecida al Síndrome de Guillain Barré, pero con una progresión más lenta y fluctuante (9).

Síndrome Guillain Barré: polineuritis periférica idiopática que aparece entre 1 y 3 semanas después de un episodio de fiebre leve asociado a una infección vírica o vacunación, pero que también puede producirse sin una enfermedad previa (9).

Bibliografía

1. salud Opdl.
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/OPS_Actualizacion_Epi_17_Enero_2016.pdf. [Online].; 2016 [cited 2016 Marzo 12 de marzo]. Available from: <http://www.paho.org/hq/?lang=es>.
2. Harrison.. Principios de Medicina Interna, 18e.
3. México SdSd. Guia practica clinica- Diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Guillain Barre, en el segundo y tercer nivel de atención. Primera ed. Salud CNDIEe, editor. México: CENETC; 2009.
4. MsC. Isabel Adela Vigil Zulueta ea. Rehabilitación de niños y adolescentes con síndrome de Guillain- Barré. [Online].; 2010 [cited 2016 marzo 15. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_10_12/san061012.htm.
5. Social MdSyp. Lineamientos para la detección y atención clínica integral del SGB y síndromes neurológicos asociados a Zika. [Online].; 2016 [cited 2016 Marzo 21. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-para-deteccion-atencion-clinica-integral-sindrome-guillain.pdf>.
6. Salud OMdl.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204587/1/WHO_ZIKV_MOC_16.4_spa.pdf?ua=1. [Online].; 2016 [cited 2016 Marzo 14 de marzo. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204587/1/WHO_ZIKV_MOC_16.4_spa.pdf?ua=1.
7. Salud OPdl. Síndrome de Guillain–Barré. [Online].; Marzo 2016 [cited 2016 Marzo 18. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/es/>.
8. Salud OPdl. Alerta epidemiológica, síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. [Online].; Diciembre 2015 [cited 2016 Marzo 18. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=&gid=30076&lang=es.
9. Mosby E. Diccionario Mosby pocket. 6th ed. Mosby E, editor. Barcelona España: Elsevier España; 2010.
10. Brasil MdSd. Informe Epidemiológico Nro 16. Epidemiológico. Brasilia: Ministerio de Salud

del Brasil, Vigilancia Epidemiológica; 2016.