

Seguimiento clínico de pacientes con síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus del Zika

Lina Maria Villa¹

Jorge Alberto Cortés¹

José Yesid Rodríguez²

Dioselina Pelaez³

Angelica María Rico Turca³

Lissethe Carolina Pardo Herrera³

Afiliaciones:

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

2. CIMCE, Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar, Valledupar, Colombia. Facultad de medicina, Universidad de Santander(UNDESUR), Valledupar; Colombia

3. Grupo de Virología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

Resumen

Durante el brote de Zika en Colombia en 2016, hicimos seguimiento a 15 pacientes con síndrome de Guillain-Barré asociado al virus Zika con evaluación clínica al ingreso y seguimiento a los 6 meses. Se encontró enfermedad neurológica severa con baja mortalidad y discapacidad a largo plazo, especialmente problemas para caminar.

Introducción

La infección por el virus Zika (ZKV) ha sido clásicamente descrita como de curso benigno; sin embargo, en los últimos años, además de su marcada propagación, se ha observado un aumento de las complicaciones neurológicas asociadas, entre las que destacan la microcefalia neonatal por infección durante el embarazo y el síndrome de Guillain-Barré (SGB) como complicación postinfección una vez desaparecidos los síntomas del síndrome viral agudo. El SGB es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, con una incidencia global entre 0,6 y 4 por 100.000 personas al año (1), que presenta una importante morbilidad por las secuelas neurológicas que pueden conllevar una mortalidad no despreciable. En 2/3 de los pacientes, el SGB se presenta tras la infección (2). Desde hace varias décadas el SGB se asocia a antecedentes de infecciones gastrointestinales y respiratorias. Uno de los primeros estudios fue el de Rens et al. en 1996, quienes demostraron la asociación entre una infección previa por *Campylobacter jejuni* y el desarrollo posterior de SGB, además de una recuperación lenta e incapacidad residual severa (3). Posteriormente se encontró asociación con virus del herpes, hepatitis E, sarampión y rubéola (4-6). Con respecto a las arbovirosis, se han descrito casos posteriores a la infección por virus del Nilo Occidental, dengue, chikungunya y, en los últimos meses, zika (7-9). No se conoce la evolución de los pacientes con SGB asociado a ZKV. Identificamos pacientes con SGB y los seguimos después de algunos meses evaluando la respuesta serológica y la evolución de los síntomas neurológicos

El estudio Los pacientes fueron identificados a partir de una base de datos proporcionada por las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los siguientes prestadores de servicios de salud en Valledupar, Colombia (168 m sobre el nivel del mar, 874 km de la ciudad capital - Bogotá, aproximadamente 180 km del Mar Caribe): Clínica Médicos, Clínica Laura Daniela, Clínica Valledupar, Clínica Erasmo y Hospital Rosario Pumarejo de López. Los pacientes fueron diagnosticados con SGB, definido por los criterios clínicos y de líquido cefalorraquídeo (LCR) establecidos en la definición de caso de Brighton (10), entre septiembre de 2015 y junio de 2016, que correspondió al período de introducción del Zika en Colombia. De las historias clínicas, se obtuvieron los datos necesarios. Se recolectaron muestras de sangre de pacientes con SGB al momento del diagnóstico. La detección de IgM e IgG contra ZKV se realizó con dos kits de prueba que contenían tiras de microtitulación con 8 pocillos cada uno de reactivo de ruptura cubiertos con el antígeno NS1 específico para ZKV (EUROIMMUN AG, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. En la primera etapa de la reacción, se incubaron muestras diluidas de pacientes en los pocillos. En el caso de muestras positivas, los anticuerpos IgG específicos (IgA e IgM) se unen a los antígenos. Para detectar los anticuerpos unidos, se realizó una segunda incubación utilizando una enzima marcada anti-IgG humana (conjugado enzimático) y, en el caso del Anti-Zika IgM Measurement Kit, anti-IgM humana, que cataliza una reacción de color (Anti-Zika Virus ELISA IgG Test EUROIMMUN AG, Alemania; Anti-Zika Virus ELISA IgM EUROIMMUN AG, Alemania). Además, se realizó RT-PCR para ZKV en suero (Trioplex Protocol real-time-CDC, tomado al momento del ingreso del paciente a la institución con sospecha de SGB). Los pacientes con serología positiva para Zika fueron evaluados clínicamente en un examen clínico posterior.

El estudio

Los pacientes fueron identificados a partir de una base de datos proporcionada por las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los siguientes prestadores de servicios de salud en Valledupar, Colombia (168 m sobre el nivel del mar, 874 km de la ciudad capital - Bogotá, aproximadamente 180 km del Mar Caribe): Clínica Médicos, Clínica Laura Daniela, Clínica Valledupar, Clínica Erasmo y Hospital Rosario Pumarejo de López. Los pacientes fueron diagnosticados con SGB, definido por los criterios clínicos y de líquido cefalorraquídeo (LCR) establecidos en la definición de caso de Brighton (10), entre septiembre de 2015 y junio de 2016, que correspondió al período de introducción del Zika en Colombia. De las historias clínicas, se obtuvieron los datos necesarios. Se recolectaron muestras de sangre de pacientes con SGB al momento del diagnóstico. La detección de IgM e IgG contra ZKV se realizó con dos kits de prueba que contenían tiras de microtitulación con 8 pocillos cada uno de reactivo de ruptura cubiertos con el antígeno NS1 específico para ZKV (EUROIMMUN AG, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. En la primera etapa de la reacción, se incubaron muestras diluidas de pacientes en los pocillos. En el caso de muestras positivas,

los anticuerpos IgG específicos (IgA e IgM) se unen a los antígenos. Para detectar los anticuerpos unidos, se realizó una segunda incubación utilizando una enzima marcada anti-IgG humana (conjugado enzimático) y, en el caso del Anti-Zika IgM Measurement Kit, anti-IgM humana, que cataliza una reacción de color (Anti-Zika Virus ELISA IgG Test EUROIMMUN AG, Alemania; Anti-Zika Virus ELISA IgM EUROIMMUN AG, Alemania). Además, se realizó RT-PCR para ZKV en suero (Trioplex Protocol real-time-CDC, tomado al momento del ingreso del paciente a la institución con sospecha de SGB). Los pacientes con serología positiva para Zika fueron evaluados clínicamente en un examen clínico posterior.

La evaluación clínica del control se realizó en promedio 193 días después de la hospitalización por SGB (RIC 187-240). Fue posible evaluar a 15 pacientes (75%); el examen neurológico reveló persistencia de cuadriparesia en 6 (40%), debilidad limitada a los miembros inferiores en 2 (13%), dificultad para caminar en 4 (27%), incapacidad para caminar en 2 (13%), parálisis facial unilateral en 3 (20%) y bilateral en 1 paciente (7%). Ninguno presentó disfagia o dificultad respiratoria, y 12 pacientes (80%) eran independientes en sus actividades básicas diarias (BDA) (ver Tabla 2).

Conclusiones

Describimos las secuelas neurológicas a los 6 meses de pacientes con SGB relacionado con ZKV. Previamente, el pronóstico reportado de los pacientes con SGB ingresados a UCI en Estados Unidos era peor que el encontrado en nuestro estudio, con una estancia media de 41 días y una mortalidad del 5% en UCI; esta última asociada a la edad avanzada y a la presencia de comorbilidades, como enfermedad coronaria y diabetes mellitus (11). En nuestra cohorte no se reportaron muertes y la estancia fue más corta; sin embargo, nuestros pacientes fueron en su mayoría pacientes jóvenes con pocas comorbilidades. El paciente que padecía infección por VIH estaba recibiendo terapia antirretroviral con una carga viral indetectable y linfocitos CD4 de 468 células/ μ l; el paciente con hepatitis B fue diagnosticado durante su estancia por un antígeno de superficie positivo y no había recibido tratamiento previo. La recuperación neurológica parece haber sido ligeramente más lenta en nuestro estudio, ya que el 40% tenía dificultad o incapacidad para caminar a los 6 meses; En contraste, un estudio previo de pacientes ingresados en una UCI encontró que solo 1/3 de los pacientes presentaron algún grado de problemas de marcha dependiendo del año de seguimiento (11). El requerimiento de soporte ventilatorio se ha asociado con un peor pronóstico neurológico (12, 13); de manera similar, en nuestro estudio, todos los pacientes que presentaron dificultad o incapacidad para caminar a los 6 meses requirieron ventilación mecánica. La recuperación más lenta en nuestro país podría deberse al reducido acceso a un programa de rehabilitación adecuado y oportuno que existe en algunas zonas de nuestro país. Aunque en Colombia persiste la notificación de casos de infección por ZKV, en la semana epidemiológica 24 de 2017 se reportaron 46 casos de Zika, mientras que en la misma semana de 2016 se reportaron 1571 casos, con un total de 1388 casos de infección por ZKV reportados al 2017 (14). Adicionalmente, hasta la semana

epidemiológica 24 de 2017 se reportaron 46 casos de síndromes neurológicos (SGB, polineuropatías ascendentes y otras condiciones neurológicas similares) con antecedente de enfermedad febril compatible con infección por ZKV (14). Estos datos sugieren que Colombia ya no se encuentra en situación de brote; sin embargo, el virus continúa circulando en el país, y aunque las complicaciones neurológicas continúan presentándose aunque han disminuido. Finalmente, consideramos que el SGB relacionado con la infección por ZKV es una enfermedad grave con un grado importante de discapacidad a los 6 meses del evento, a pesar de presentarse en pacientes jóvenes con una menor comorbilidad y una baja mortalidad en UCI.

Financiación: Este estudio cuenta con financiación directa del Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar (CIMCE). También contó con el apoyo indirecto del Instituto Nacional de Salud de Colombia y la Universidad Nacional de Colombia. Contribución: JR participó en el manejo clínico de estos pacientes. LV y JR ayudaron con la recolección de datos clínicos. DP, AR y LP ayudaron con el análisis virológico. Todos los análisis clínicos, microbiológicos y moleculares fueron revisados por LV y JC. Este manuscrito fue redactado inicialmente por LV y JC, y luego revisado por los otros autores de este estudio. Todos los autores aprobaron el manuscrito final. Conflicto de intereses: Ninguno de los autores reporta un conflicto de intereses y no hubo fuentes de financiamiento. Todos los autores han presentado el Formulario ICMJE para la Divulgación de Potenciales Conflictos de Intereses. Declaración ética: Este estudio fue aprobado por el comité de ética de CIMCE.

Referencias

1. Hughes RAC RJ. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176(suppl 2):S92-8.
2. Hughes RA CD. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-66.
3. Rees J SS, Gregson N, Hughes R. *Campylobacter jejuni* infection and guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-9.
4. Ma Y FJ, Qi Y, Dou G. An immunocompetent adult patient with hepatitis and guillain-Barré syndrome after cytomegalovirus infection. *Virology Journal* 2011;8:95.
5. Masajtis -Zagajewska A MK, Mochecka-Thoelke A, Kurnatowska I, Nowicki M. Guillain-Barré syndrome in the course of EBV infection after kidney transplantation – a case report. *Ann Transplant.* 2012;17(3):133-7.
6. Tomiyasu K IM, Kato K, Komura M, Ohnuma E, Inamasu J and Takahashi T. Bilateral Retrobulbar Optic Neuritis, Guillain-Barré Syndrome and Asymptomatic Central White Matter Lesions Following Adult Measles Infection. *Inter Med* 2009;48:377-81.
7. Prevention CfDCa. Arboviral infections of the central nervous system—United States, 1996– 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:517-22.
8. Lebrun G CK, Reboux A, Martinet O, Gaüzère B. Guillain-Barré Syndrome after Chikungunya Infection. *Emerging Infectious Diseases.* 2009;15(3):495-6.

9. Musso D NE, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014.
10. Fokke C vdBB, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014;137:33-43.
11. Dhar R SL, Hahn A. The morbidity and outcome of patients with Guillain–Barré syndrome admitted to the intensive care unit. . *Journal of the Neurological Sciences* 2008;264:121-8.
12. Fletcher DD LN, Wolter TD, and Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain–Barre syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology.* 2000;54(12):2311-5.
13. Witsch J GN, Bender A, Kollmar R, Bösel J, Hobohm C, Günther A, Schirotzek I, Fuchs K, Jüttler E. . Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *J Neurol.* 2013;260(5):1367-74.
14. Instituto Nacional de Salud C. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 24 de 2017. 2017.