

Recomendaciones prácticas para la implementación de las guías de detección y atención del síndrome de Guillain-Barré relacionado con Zika en la Región de las Américas.

Consenso de expertos
Octubre 2016



1. Introducción

1.1 Antecedentes

En el marco de la emergencia sanitaria de importancia internacional por complicaciones asociadas al virus Zika se realizaron 15 misiones multidisciplinarias de apoyo a la respuesta en países de Latinoamérica y el Caribe. Dentro de estas misiones participaron neurólogos de varios países, quienes proporcionaron recomendaciones apropiadas al contexto de cada país visitado para el adecuado diagnóstico, caracterización y atención al síndrome de Guillain-Barré (SGB). Mediante esta cooperación se apoyó la generación de guías y normas adaptadas a la realidad de cada país, se verificó la capacidad de respuesta en las redes asistenciales y propusieron opciones de mejoría.

En el mes de agosto, la OMS publicó una guía provisional para el manejo del SGB, desde la perspectiva global (1). Tras esta publicación, se convocó a un grupo de expertos quienes colaboraron en la respuesta a la emergencia de Zika en la OPS/OMS, con el propósito de revisar las lecciones aprendidas y experiencia de las misiones con el fin de realizar recomendaciones prácticas para la implementación de la guía en la región de las Américas.

1.2 Fundamentos y objetivos

Este documento busca contribuir a la respuesta regional ante el incremento de casos de Síndrome de Guillain Barré en el marco de la emergencia sanitaria por complicaciones de la infección por virus Zika.

El objetivo fue generar recomendaciones por consenso en cuatro ámbitos:

- Criterios pronósticos.
- Diagnóstico oportuno.
- Uso de inmunoglobulinas y plasmaféresis.
- Medidas de soporte y rehabilitación

1.3 Alcance

Estas recomendaciones son relevantes para la atención y cuidados de adultos y niños con SGB en áreas con

transmisión del virus del Zika en la región de las Américas. Este documento no pretende proporcionar una guía exhaustiva, pero recoge la mejor evidencia hasta la fecha sobre este tema.

1.4 Población objeto

Los destinatarios principales de esta guía son los profesionales de la salud que atienden a pacientes con SGB incluyendo, médicos generales, médicos de servicios de emergencias, proveedores de cuidados intensivos, neurólogos, pediatras, fisiatras y otros profesionales en rehabilitación en la región de las Américas

2. Lineamientos

2.1 Evaluación del SGB

2.1.1 Caso sospechoso de SGB, diagnóstico oportuno y derivación en contexto local

Se sugiere sospechar SGB en el contexto epidemiológico de circulación de virus Zika y derivar a centro asistencial de mayor complejidad con especialista, a pacientes que presenten:

Debilidad bilateral progresiva de extremidades, ya sea simétrica o asimétrica, o paresia facial bilateral de inicio reciente.

- Se considera como elemento clínico de apoyo pero no indispensable para la sospecha, la presencia de hiporreflexia o arreflexia, considerando que el 10% de los pacientes con SGB pueden presentar reflejos miotáticos (RM) normales o exaltados (2), y que su valoración depende del examinador.
- Es importante considerar en el diagnóstico diferencial de la paraparesia/tetraparesia, la mielitis transversa, patología de etiología postinfecciosa o autoinmune que también puede estar asociada con el virus Zika. En pacientes con RM normales, ausentes o exaltados en presencia de nivel sensitivo o disfunción vesical (ej., incontinencia) se debe considerar la posibilidad de mielitis.

Las parestesias distales son síntomas que pueden estar presente en el SGB, y que pueden preceder al déficit motor por lo cual requieren un seguimiento de su evolución y deben derivarse en caso de que se asocie a:

- Sintomatología disautónoma: hipotensión ortostática, taquicardia o fluctuaciones bruscas de presión arterial.
- Paraparesia/tetraparesia o compromiso de par craneal (paresia facial bilateral/oculomotora).

2.1.2 Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)

El estudio de LCR no debe retrasar el inicio del tratamiento cuando la sospecha clínica es suficiente, y debe ser obtenido si es posible durante la fase inicial de evaluación clínica pues resulta importante para el diagnóstico diferencial. La disociación albumino/citológica puede ser observada en forma temprana pero su detección es más frecuente en estadios tardíos (75% a las 3 semanas).

El apoyo a la realización rutinaria y temprana de punción lumbar en SGB se sugiere puesto que en los casos presentados en Colombia y Centroamérica en asociación a virus Zika, se ha observado una latencia corta (menor de una semana) entre el cuadro febril previo –presente hasta el 69% de los casos– y las manifestaciones neurológicas (3). El estudio citoquímico de LCR tendría un papel importante en el diagnóstico diferencial, sobre todo si existe pleocitosis $>50\text{cel}/\text{mm}^3$, situaciones en las cuales problemas como mielitis o encefalomiелitis deben ser considerados.

2.1.3 Estudio electrofisiológico

El estudio electrofisiológico de nervio periférico no es necesario para el inicio de tratamiento o para el diagnóstico del SGB. En lugares con recursos y expertos para su ejecución e interpretación, puede aportar información que apoye el diagnóstico de SGB, establecer el subtipo al que corresponde (AMAN, AMSAN, AIDP) y determinar elementos pronósticos.

2.2 Manejo del SGB

2.2.1 Inmunoterapia

Tanto la plasmaféresis (PF) como la infusión de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) son igualmente efectivas en el tratamiento de SGB. La PF ha demostrado ser efectiva para acelerar la recuperación del SGB en relación a la terapia de apoyo exclusiva (4). Estudios clínicos aleatorizados, mostraron que la IgIV administrada dentro de las primeras dos semanas de iniciados los síntomas, acelera la recuperación en forma similar a la PF (5), sin diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos. Análisis financieros indican que las 5 sesiones de PF resultan de menor costo que el uso de 2 gr/kg de IgIV. Estos estudios comparativos no tuvieron en cuenta los recursos necesarios para la implementación de la técnica y la capacitación del personal (6). Por ende, la elección de tratamiento entre PF o IgIV debe ser acorde a los recursos existentes, al lugar específico donde se esté llevando a cabo

el tratamiento y al criterio médico según la condición del paciente.

En el caso de las IgIV, si bien los estudios no muestran diferencias en seguridad en relación a PF, las complicaciones secundarias a su uso parecen presentar una menor gravedad. Su aplicación es menos compleja pues no requiere una implementación previa, acceso venoso central ni personal entrenado para su administración. La plasmaféresis presenta una eficacia similar a IgIV, sin embargo dentro de los argumentos a favor de su utilización es la tendencia a la recuperación más precoz en relación a la IgIV.

La PF seguida de IgIV no es significativamente mejor que la PF o IgIV sola (7). A su vez la IgIV seguida de PF no sólo no presenta una mayor eficacia si no que, además puede asociar una mayor morbilidad. No se recomienda administrar esteroides orales ni parenterales (metilprednisolona) para el tratamiento del SGB (8).

2.2.2 Indicaciones clínicas de inmunoterapia

El beneficio real de la inmunoterapia se logra en el 40 % de los pacientes con SGB, por lo cual la adecuada selección de los pacientes nos permite optimizar recursos y evitar aumentar la morbilidad del paciente con terapias que no son inocuas. En este sentido el grupo de expertos sugiere la utilización de inmunoterapia en las siguientes situaciones:

- Paciente con SGB con incapacidad para la deambulación sin apoyo (puntuación > 2 en escala de Hughes (anexo) dentro de las primeras 3 semanas de iniciado el cuadro, idealmente dentro de los primeros 14 días.
- Se hace una mención adicional en relación a las formas de progresión descendente, en la cual podría considerarse su uso en casos en los que pese a que la capacidad ambulatoria esté preservada, exista disfagia o paresia de pares craneales significativa.

No se sugiere la utilización de inmunoterapia en la formas de progresión clásica que sean consideradas leves (Puntuación de 2 o menor en la escala de Hughes) y en la variante Miller Fisher pura (sin sobreposición de debilidad de extremidades) (9).

Mención de utilidad práctica cuando se utilice IgIV:

- Se recomienda verificar su correcta administración lo que incluye que la infusión se realice a temperatura ambiente y que la velocidad de administración no sea menor a 0,01 ml/kg/min.
- No es necesaria la solicitud de determinación de IgA para iniciar el inicio de IgIV y en caso que la medición esté disponible, esta no debe retrasar el inicio de la terapia inmune.

- El clínico tratante debe estar alerta para detectar posibles efectos adversos, como meningitis química o insuficiencia renal en pacientes de riesgo (ej., pacientes con enfermedades renales o crónicas, diabetes o deshidratación extrema).

2.2.3 Rehabilitación

Se recomienda que todos los pacientes con SGB sean oportunamente valorados por un profesional de la salud competente para establecer un programa de rehabilitación de forma temprana, que se debe iniciar durante la hospitalización, y continuar durante toda la evolución de la enfermedad y sus secuelas

La responsabilidad del equipo de salud es conocer los recursos disponibles en cada nivel de atención para hacer la contrarreferencia de manera adecuada y dirigida. En la fase aguda deben implementarse los protocolos locales para la prevención de contracturas y úlceras de presión, si ellos están disponibles, en caso contrario y dependiendo del nivel de complejidad, el equipo de salud competente debe dirigir estas intervenciones

2.2.4 Tratamiento del dolor

El dolor es un síntoma frecuente en la fase aguda (50%) y de intensidad moderada a severa en muchos de ellos. Además presenta una elevada asociación a disautonomía.

El tratamiento de este síntoma puede ser significativo para el bienestar y recuperación del paciente, por lo cual se hace hincapié en que debe ser buscado de forma dirigida, y tratar según las recomendaciones existentes.

Además de la utilización de paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en caso necesario, se sugiere el uso de fármacos utilizados en tratamiento de dolor neuropático crónico como anticonvulsivos (ej., carbamacepina o gabapentina) en casos de dolor moderado o intenso. El uso de antidepresivos tricíclicos no se aconseja en la fase aguda por sus potenciales efectos secundarios en relación al ritmo cardíaco, pero puede ser muy útiles en el manejo del dolor crónico

2.2.5 Prevención de trombosis venosa profunda

En los pacientes hospitalizados con SGB que no deambulen, se recomienda el uso precoz de heparina subcutánea profiláctica, asociado en caso de disponerse a medidas mecánicas, como medias elásticas de compresión de 18-21 mmHg.

2.2.6 Apoyo psicosocial

No hay que olvidar que los pacientes con SGB son conscientes de lo que pasa a su alrededor, y en la mayoría de los casos se encuentran paralizados de forma aguda, situación que los hace entrar en estados de ansiedad y depresión que deben ser detectados y manejados a tiempo.

El soporte emocional al paciente y su familia forman parte del tratamiento. Inicialmente hay que hacer de su conocimiento las características de la enfermedad, sus consecuencias y el pronóstico probable, y de esa manera

planear alternativas ante cada pronóstico. El médico tratante debe considerar el uso de antidepresivos en cada etapa de la evolución del cuadro clínico. El tratamiento farmacológico será determinado de forma individualizada por el médico tratante.

2.2.7 Fatigabilidad

Es un síntoma frecuente en la fase crónica, que debe manejarse con prescripción de actividad física progresiva, de acuerdo a las condiciones de tolerancia de cada paciente, y este programa debe ser dirigido por un equipo con competencias en el tema.

2.3 Criterios pronósticos

En la actualidad existen criterios pronósticos validados para valorar la gravedad del síndrome de Guillain Barré (10), sin embargo estos criterios se obtuvieron en estudios multicéntricos fuera del contexto de epidemias virales específicas. Estos criterios consideran la edad, la presencia de diarrea y discapacidad del paciente a las dos semanas, están descritos en una población con características distintas y que no parecen del todo extrapolables a la situación actual de la epidemia por virus Zika o poblaciones afectadas (10). En este estudio hubo una alta prevalencia de *Campylobacter jejuni* como agente etiológico, y cuyo resultado primario es la funcionalidad a los 6 meses, por lo que dista de ser una herramienta útil para la toma de decisiones a corto plazo. Los estudios electrodiagnósticos de nervio periférico han mostrado que elementos como la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (11) y la necesidad de ventilación mecánica tienen un factor predictivo a corto plazo, sin embargo su utilidad es limitada por la escasa disponibilidad del recurso en las regiones afectadas por la epidemia de Zika.

En ausencia de una herramienta válida para establecer un pronóstico para los pacientes, el grupo de expertos propone los siguientes criterios para estimar la gravedad del caso y orientar la atención

Los criterios son:

- Rápida progresión durante los primeros siete días.
- Presencia de disautonomía: taquicardia, fluctuaciones bruscas de presión arterial, hipotensión ortostática.
- Compromiso bulbar o dificultad respiratoria clínica o valorada por una prueba funcional (flujometría/espirometría).
- Comorbilidad: Diabetes Mellitus tipo 2 con HbA1c mayor de 7% (12).

En pacientes con presentaciones agudas, se sugiere una observación hospitalaria cercana, especialmente en las primeras 72 horas, para verificar su progresión o estabilización y tomar la conducta adecuada.

La guía de la OMS (1) propone que los pacientes con SGB deben ser evaluados y atendidos en un entorno hospitalario hasta que el paciente esté clínicamente estable durante al menos cinco días. En este punto el grupo hace énfasis en que el seguimiento clínico de su estado funcional, su

ventilación y presencia de complicaciones determinará el tiempo total de estancia hospitalaria. Especial cuidado debe darse a la aparición de disautonomía.

3. Agradecimientos

La guía fue desarrollada por el Sistema de Manejo de Incidente (IMS, por sus siglas en inglés) Zika de la OPS/OMS. El secretariado de la OPS/OMS incluye a Ricardo Fábrega, Jairo Méndez-Rico, Pilar Ramon-Pardo, Armando Vásquez, Michelle Villarreal Compagny y Sylvain Aldighieri.

Los miembros del grupo de expertos que desarrollaron las guías fueron (por orden alfabético): Rafael Arroyo González (Hospital Universitario Quirónsalud /Hospital Rúber Juan Bravo, Madrid, España), Paula Barrera (Johns Hopkins University, Baltimore, EEUU), Mario Campero Soffia (Clínica Las Condes/Universidad de Chile, Santiago de Chile), Francisco Javier Carod Artal (Raigmore Hospital, Iverness, Reino Unido), Gabriel Cea (Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile), Rafael González Redondo (Hospital Dr. Horacio Oduber, Aruba), Javier Pardo-Moreno (Hospital Universitario Rey Juan Carlos/Hospital Universitario Infanta Elena/ Hospital General de Villaba), Rodrigo Pardo Turriago (Universidad Nacional de Colombia, GIN Iberoamérica, Bogotá, Colombia), Carlos A. Pardo-Villamizar (Johns Hopkins University, Baltimore, EEUU), Luis Querol (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España), Rodrigo Salinas (Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile) y Renato Verdugo (Clínica Alemana de Santiago, Chile).

Abreviaturas

AIDP: Polirradiculopatía inflamatoria aguda desmielinizante (por sus siglas en inglés).
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.
AMAN: Forma axonal motora (por sus siglas en inglés).
AMSAN: Forma axonal sensitivo-motora (por sus siglas en inglés).
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
IgA: Inmunoglobulina A.
IgIV: Inmunoglobulinas intravenosas.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PF: Plasmaféresis.
RM: Reflejos miotáticos
SGB: Síndrome de Guillain-Barré

4. Fecha de revisión

Estos lineamientos/recomendaciones se actualizarán en concordancia con los emitidos por la OMS.

5. Referencias

1. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. WHO/ZIKV/MOC/16.4 Rev.1
<http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>
2. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, Hirata K, Notturmo F, Uncini A. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol*. 2012 Jun;259(6):1181-90.
3. Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA, Zea-Vera AF, Gonzalez-Marique G, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Eng J Med*; 375:1S13-23.
4. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD001798.
5. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*, 2007 Sep; 130 (Pt 9): 2245-57.
6. Winters, Jeffrey L, David Brown, Elisabeth Hazard, Ashok Chainani and Chester Andrzejewski. "Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome." *BMC health services research* (2011).
7. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225–30.
8. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001446.
9. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2007 Apr 3; 68(14):1144-6. 2007; 130: 2245–57.
10. Van Koningsveld, Rinske et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome *The Lancet Neurology* , Volume 6, Issue 7, 589 – 594.
11. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:1487–95.
12. Wang Y, Li G, Yang S, Gu X, Li X, Fasting Glucose Levels Correlate with Disease Severity of Guillain-Barré Syndrome. *PLoS One*. 2015 Dec 18;10(12):e0145075.

Anexo: Clasificación de Hughes modificada

Escala de Hughes modificada	
Grado	Definición
0	Sano
1	Síntomas o signos menores de neuropatía, pero capaz de realizar trabajo manual/capaz de correr
2	Capaz de caminar sin ayuda de un bastón (5m en espacio abierto), pero incapaz de realizar trabajo manual/correr
3	Capaz de caminar con un bastón (5m en espacio abierto)
4	Confinados a la cama o silla
5	Requieren ventilación asistida (en cualquier momento del día/noche)
6	Muerte

Basada en la tabla modificada en *Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review*. Richard A. C. Hughes, Anthony V. Swan, Jean-Claude Raphaël, Djillali Annane, Rinske van Koningsveld, Pieter A. van Doorn, Brain Sep 2007, 130 . La tabla original fue publicada en 1978 (Hughes et al).