

# Actualización Epidemiológica

## Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika.

17 de enero de 2016

Ante el incremento de anomalías congénitas, síndrome de Guillain Barre y otras manifestaciones autoinmunes en áreas donde circula el virus Zika, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, preparen a los servicios de salud para responder a una posible mayor demanda de servicios especializados para la atención de síndromes neurológicos, así como también que fortalezcan las actividades de consulta y control prenatal. Se urge a que continúen con los esfuerzos para reducir la presencia del mosquito transmisor a través de una efectiva estrategia de control del vector y de comunicación con la población.

## Resumen de la situación

### Transmisión autóctona de virus Zika

Desde febrero de 2014<sup>1</sup> hasta el 17 de enero de 2016 son 18 los países y territorios que han confirmado circulación autóctona de virus Zika (ZIKV) entre 2015 y 2016: Brasil, Barbados, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Guyana Francesa, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Surinam y Venezuela. Entre noviembre de 2015 y enero de 2016, la transmisión local del virus se detectó en 14 nuevos países y territorios.

### Incremento de síndromes neurológico

#### *Síndrome de Guillain Barré*

Durante el brote virus Zika en la Polinesia Francesa (2013 – 2014)<sup>2</sup>, 74 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). De los 42 SGB registrados, 24 (57%) fueron del sexo masculino, y 37 (88%) presentaron signos y síntomas compatibles con infección por virus Zika (3,4,5).

<sup>1</sup> La primera circulación autóctona de virus Zika (ZIKV) en las Américas fue confirmada en febrero de 2014 en Isla de Pascua, Chile. Los casos se registraron hasta junio de 2014.

<sup>2</sup> Con 8750 casos sospechosos registrados y un estimado de 32.000 personas infectadas.

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 historia de síntomas compatibles con infección por virus Zika.

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

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.

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 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.

#### *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 han 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.

### **Incremento de microcefalias y otras anomalías congénitas**

En octubre de 2015, el Centro Nacional de Enlace de Brasil notificó la detección de un incremento inusual de recién nacidos con microcefalia<sup>3</sup> en servicios de salud públicos y privados del estado de Pernambuco, en el noreste de Brasil<sup>4</sup>. Hasta la semana epidemiológica 1 del 2016, se registraron 3.530 casos de microcefalia, incluidos 46 fallecidos, en 20 estados y el Distrito Federal. Entre 2010 y 2014, a nivel nacional, se registraron en promedio anual 163 (DE 16,9) casos de microcefalia<sup>5</sup>. La Figura 1 muestra la distribución geográfica comparativa de los casos de microcefalia (promedio anual durante el periodo 2010-2014 en comparación con 2015).

---

<sup>3</sup> Se define como un trastorno neurológico en la que la circunferencia occipitofrontal es menor de acuerdo a lo que corresponde a la edad, raza y sexo.

<sup>4</sup> OPS/OMS. Alerta Epidemiológica, disponible en:

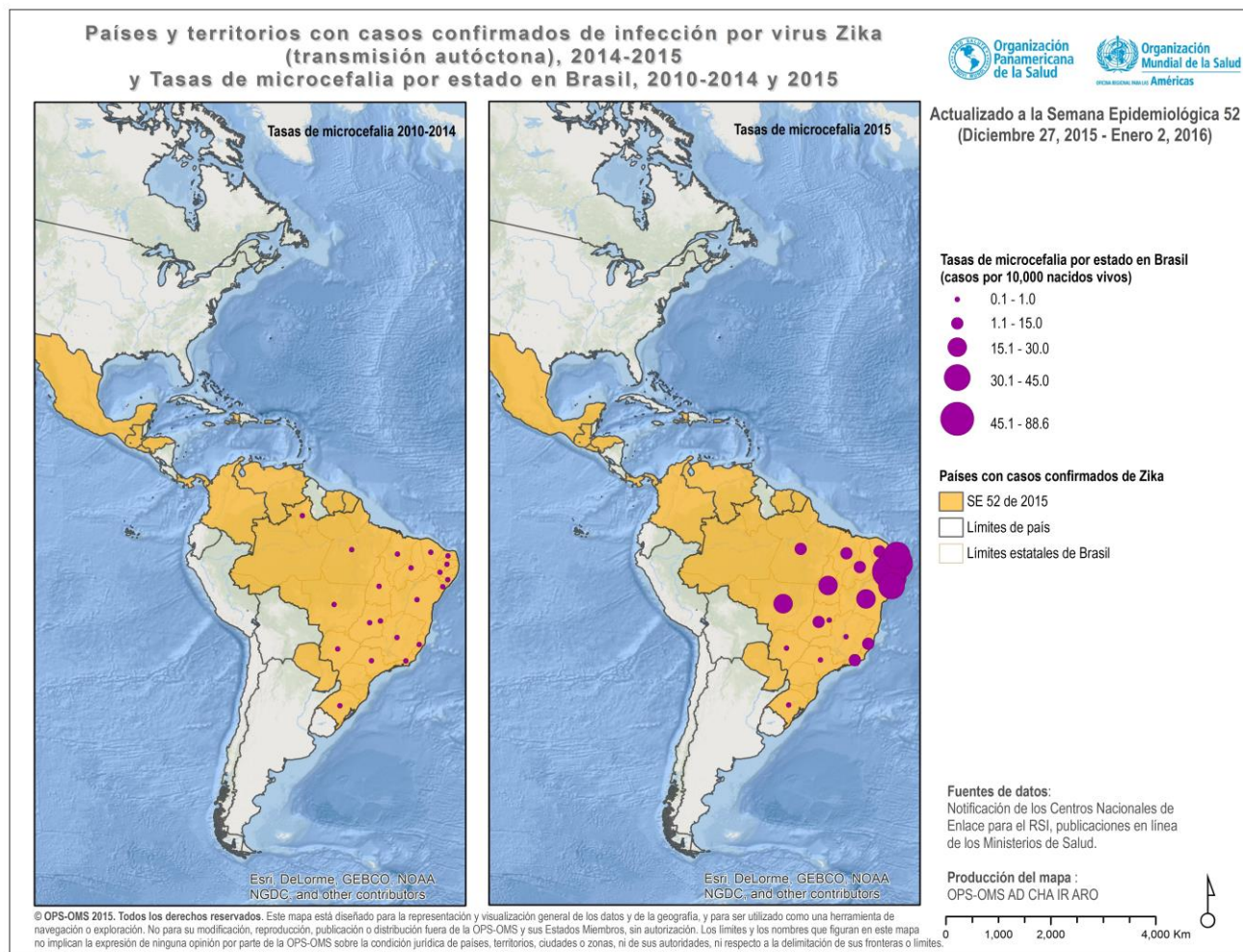
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32286&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32286&lang=es)

<sup>5</sup> El Sinac es un sistema universal, que capta informaciones de nacimiento en todo el territorio nacional. Disponible en:

<http://www2.aims.gov.br/cgi/tabcgi.exe?caumul/anoma.def>

En enero de 2016, se informó sobre la detección de lesiones oculares en la región macular en 3 recién nacidos con microcefalia y calcificaciones cerebrales en los que se presume infección intrauterina por virus Zika. Los 3 recién nacidos presentaron trastornos de pigmentación en la región macular y pérdida del reflejo foveal unilaterales. En uno de los recién nacidos se detectó además atrofia macular neuroretiniana (6).

**Figura 1.** Países y territorios con casos confirmados de infección por virus Zika (transmisión autóctona), 2015-2016, y tasas de microcefalia por estado en Brasil, 2010-2014 y 2015.



## Evidencia de transmisión vertical del virus Zika

El 13 de enero de 2016, el Ministerio de Salud de Brasil informó sobre la detección de genoma de virus Zika, a través de la técnica RT-PCR en 4 casos de malformación congénita del estado de Rio Grande do Norte. Los casos corresponden a dos abortos y a dos recién nacidos a término (37 y 42 semanas de gestación respectivamente) que fallecieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejido de ambos recién nacidos resultaron además positivas para virus Zika a través de inmunohistoquímica (1).

Esta evidencia se suma al hallazgo que fue informado en la Alerta Epidemiológica del 1 de diciembre de 2015 respecto a la detección de genoma de virus Zika, a través de la técnica RT-

PCR, en fluido amniótico de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos presentaban microcefalia de acuerdo a la ultrasonografía que se les había realizado (7).

## Recomendaciones para las autoridades de salud pública

Aunque hasta el momento sólo se cuenta con evidencia ecológica de la asociación entre el incremento de microcefalias, de síndromes neurológicos y autoinmunes, y la infección previa con virus Zika, la posible naturaleza causal de dicha asociación no puede descartarse con la evidencia disponible.

Ante esta situación y considerando la continua expansión del virus Zika en la Región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la salud (OPS/OMS) **refuerza** las recomendaciones relacionadas a la vigilancia por el virus Zika, incluyendo la vigilancia de síndromes neurológicos y anomalías congénitas, las cuales están publicadas en la [Alerta Epidemiológica del 1 de diciembre de 2015](#). Adicionalmente se amplían las orientaciones respecto a la vigilancia del síndrome neurológico y se recuerda el manejo clínico del Síndrome de Guillain-Barré.

Todas estas recomendaciones serán revisadas y actualizadas a la luz de nuevas evidencias.

### Vigilancia epidemiológica

#### Vigilancia de complicaciones neurológicas y autoinmunes

Se orienta a los Estados Miembros, en particular en situaciones de posible circulación del ZIKV que implementen o intensifiquen la vigilancia de síndromes neurológicos en todos los grupos de edad.

Esta vigilancia puede establecerse bajo la modalidad de vigilancia sindrómica o bien vigilancia de casos, de base hospitalaria. De optarse por la vigilancia de casos habrá que definir que presentaciones clínicas serán sujetas a vigilancia. Se sugiere incluir el síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fisher, encefalitis, meningitis, meningoencefalitis.

El síndrome de Guillain-Barre en su forma típica es una polirradiculoneuropatía aguda que produce un déficit de desarrollo sensoriomotor inferior, bilateral y simétrico, asociado con arreflexia osteotendinosa generalizada. En muchos casos hay una historia previa de infección que causa la respuesta inmunológica en los nervios. Entre el 3,5 y el 12% de los pacientes fallece a causa de complicaciones durante la fase aguda. Se estima que la incidencia anual del SGB oscila entre 0,4 y 4,0 casos por 100.000 habitantes por año<sup>6</sup>. En Norteamérica y en Europa el SGB es más común en adultos y aumenta de manera constante con la edad. Varios estudios indican que los hombres tienden a ser más afectados que las mujeres (8).

El síndrome de Fischer (o Miller Fischer) se caracteriza por alteración de los movimientos oculares, coordinación anormal y pérdida de los reflejos tendinosos. Mientras la triada clínica (ataxia, oftalmoplejía y arreflexia) es fácilmente reconocible, en algunos casos se solapa con el SGB por lo que algunos autores la consideran como una variante del SGB y al igual que este último se le asocia con la inflamación autoinmune de los nervios después de una infección.

---

<sup>6</sup> El valor depende de la metodología utilizada para calcularla. Estudios prospectivos realizados en países desarrollados sugieren una incidencia de 1-2 casos por 100.00 habitantes por año.

## Vigilancia de anomalías congénitas

El objetivo de la vigilancia debe estar orientado a la detección de un incremento inusual de anomalías congénitas y cuando se detecte un brote, la vigilancia debe enfocarse en el seguimiento de la tendencia. Adicionalmente, debe proporcionar la base sobre la cual se realicen futuras investigaciones epidemiológicas.

### *Detección de incremento inusual*

Para los **países con sistema de vigilancia de anomalías congénitas establecido**, se recomienda analizar la(s) base(s) de datos en la que se registren anomalías/trastornos neurológicos congénitos, con el objetivo de detectar algún incremento inusual.

Para los **países sin sistema establecido de vigilancia de anomalías congénitas**, se recomienda la implementación de un sistema de detección de casos en establecimientos de atención de salud u hospitales. Se sugiere empezar por incluir sólo las microcefalias y luego extender paulatinamente a otras anomalías congénitas, en base a la capacidad y recursos del sistema de salud del país.

Como parte del establecimiento del protocolo de vigilancia es fundamental que se incluya una clara y operativa definición de caso, así como la frecuencia y flujo de transmisión de datos (por ejemplo, desde el nivel local al regional y luego al nacional, de forma semanal o mensual). Más abajo se propone la definición de caso de microcefalia. Se deberá asegurar además los aspectos relacionados a la confidencialidad, la referencia y contra-referencia de casos cuando procede.

La vigilancia basada en eventos es una herramienta útil para la detección de condiciones o eventos inusuales. Por esa razón, se debe alentar a los profesionales de salud involucrados en las consultas de atención prenatal así como en la atención del recién nacido a que notifiquen todo evento inusual.

Microcefalia se define como una circunferencia craneana con 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo o aproximadamente menor que el tercer percentil. Es importante señalar que no existen valores absolutos para definir la microcefalia, dado que varía según el sexo y la edad gestacional. Por esa razón, a continuación se ofrecen las tablas de la OMS como instrumento de referencia para la valoración de la circunferencia craneana en recién nacidos de término así como también instrucciones para construir las tablas nacionales. Están disponibles en: [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/). Para la valoración de recién nacidos prematuros deben considerarse otras referencias específicas para recién nacidos prematuros como las referencias de Fenton.

Todo incremento de microcefalia u otro trastorno neurológico congénito debe ser analizado, investigado e informado a las autoridades de salud pública competentes.

## Orientaciones para la notificación internacional

Considerando la reciente introducción del virus Zika en las Américas, y en beneficio de la vigilancia integrada de los arbovirus, se orienta a las autoridades nacionales de salud pública a informar a la OPS/OMS, a través de los canales establecidos por el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), sobre los casos confirmados por laboratorio de infección por virus Zika que se registren en los países y territorios de la Región de las Américas.

Adicionalmente, y a fin de contribuir con el conocimiento de las posibles complicaciones y secuelas de este virus, la OPS/OMS solicita a los Estados Miembros que notifiquen todo incremento de síndromes neurológicos y síndrome autoinmune (tanto en niños como en adultos) o un incremento en las anomalías congénitas en recién nacidos, que no puedan ser explicados por una causa conocida.

## **Manejo clínico**

### **Síndrome de Guillain-Barré**

El tratamiento es sintomático y de soporte. La recuperación puede llevar varias semanas o meses y con frecuencia puede provocar discapacidad prolongada que requiere rehabilitación por parte de un equipo multidisciplinario (integrado por médicos, enfermeros, fisioterapeutas, entre otros).

Dada la naturaleza autoinmune de la enfermedad, la estrategia de tratamiento utilizada en la fase aguda es la inmunoterapia como la plasmaféresis (recambio plasmático) o la administración de inmunoglobulina intravenosa. No hay evidencia sobre el beneficio del uso de corticosteroides.

El objetivo de la plasmaféresis es remover los anticuerpos del torrente sanguíneo e infundir una solución de reemplazo, generalmente albúmina. La plasmaféresis es más beneficiosa cuando se inicia dentro de los 7 – 14 días del inicio de la enfermedad.

La inmunoglobulina intravenosa es tan efectiva como el intercambio plasmático y mucho más fácil de administrar. Debe iniciarse dentro de las dos semanas desde el inicio de síntomas.

Incluso en disposición de la mejor calidad y cuidados médicos, aproximadamente un 5% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré fallecen debido a complicaciones tales como sepsis, embolismo pulmonar o paro cardíaco inexplicado. Así, los cuidados han de identificar de manera temprana estas complicaciones, con un monitoreo de las funciones vitales frecuente y profilaxis de la embolia de pulmón. Cuando sea posible, los pacientes han de ser tratados en una unidad de cuidados intensivos, para poder mantener la monitorización continua y la respuesta inmediata a cualquier emergencia.

### **Microcefalias y otras anomalías congénitas**

Se recomienda que los recién nacidos que cumplan los criterios de microcefalia sean evaluados por equipos médicos cualificados para conocer el alcance de la afectación neurológica, así como detectar otras anomalías posibles. Se realizarán los estudios complementarios (exámenes de laboratorio y radiológicos) según los protocolos de atención local, que incluyan el diagnóstico de otras causas de microcefalia, especialmente aquellas que requieran tratamiento (por ejemplo sífilis congénita, citomegalovirus, toxoplasmosis). Tras la evaluación clínica del recién nacido, se ha de desarrollar un plan de atención y seguimiento clínico de estos recién nacidos con microcefalia.

En virtud de la información disponible hasta el momento, no se conocen las posibles consecuencias o la presencia de otras afectaciones funcionales que puedan acompañar a los casos de microcefalia relacionada con virus Zika. Por tanto se enfatiza la necesidad de asegurar el seguimiento clínico de los recién nacidos, con controles y evaluaciones posteriores. No existe un tratamiento específico para la microcefalia.

## Medidas de prevención personal

La OPS recomienda que cualquier persona que viaje o viva en zonas donde circula el virus del Zika, tome las medidas necesarias para evitar la picadura de mosquitos.

La OPS también tiene recomendaciones específicas para embarazadas (ver abajo) que viven en áreas donde el virus está circulando, al igual que para las embarazadas que viven en áreas sin transmisión y que planean viajar a áreas donde está circulando el virus zika. Para estas últimas, se aconseja específicamente que consulten con su médico o proveedor de servicios de salud antes de viajar.

La OPS reconoce que sus Estados Miembros, pueden tener contextos epidemiológicos diferentes en términos de presencia de los mosquitos vectores que pueden transmitir Arbovirus y deben decidir qué recomendaciones hacer a nivel nacional, basados en sus evaluaciones, utilizando la evidencia disponible sobre la infección por virus Zika y tomando en cuenta los posibles factores de riesgo y consecuencias.

Recomendaciones de la OPS para embarazadas viviendo o viajando hacia áreas donde circula el virus del Zika, están disponibles en:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11552&Itemid=41672&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552&Itemid=41672&lang=es)

## Referencias

1. Informe del Centro de Operaciones de Emergencia en Salud Pública sobre microcefalias. Semana Epidemiológica 1 de 2016. Ministerio de Salud de Brasil. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-08---SE-01-2016---Valida---o-12jan2016---VALIDADO-PELO-CLAUDIO--e-com-os-estados-por-webconfer--n.pdf>
2. Boletín Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Semana Epidemiológica 52 de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%201.pdf>
3. Bulletin hebdomadaire international du 5 au 11 mars 2014. N°442. Disponible en: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2014/Bulletin-hebdomadaire-international-du-5-au-11-mars-2014.-N-442>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>
5. Millon P. Epidémiologie des syndromes de Guillain-Barré en Nouvelle-Calédonie entre 2011 et 2014 : influence des arboviroses. Faculte de Medecine de Grenoble: Universite Joseph Fourier; 2015. Disponible en : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01153577/document>
6. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho v, Góis Adriana, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. Correspondence. The Lancet. Enero 2016. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00006-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00006-4/abstract)
7. Ministerio de Salud de Brasil. Microcefalia - Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico [Internet]. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>
8. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain–Barre Syndrome worldwide. A systematic literature review. Neuroepidemiology. 2008 Dec 17;32(2):150–63.
9. Yuki N, Hartung P. Guillain-Barré Syndrome. N Eng J Med. 2012 ; 366 : 2294-304.
10. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas : manual para gestores de programas. Ginebra : Organización Mundial de la Salud; 2015.