



ARTÍCULO ESPECIAL

El Síndrome de Guillain-Barré en Perú: ¿Dengue y Zika detrás del aumento de casos?

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa^{1,2,a*} 

- Laboratorio de Inmunología – Virología. Dirección de Investigación. Hospital Regional Lambayeque
 - Grupo de Investigación en inmunología y Virología del Norte. Lambayeque, Perú.
- a. Licenciado en Microbiología

***Correspondencia:**Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa
correo: faguilar@hrlamb.gob.pe**Resumen**

En el presente año, el Perú registró el mayor brote de dengue de su historia, superando los 197 000 casos confirmados. Entre las semanas epidemiológicas 23 y 27 del mismo, se observó un pico en los casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB), apenas dos semanas después del pico máximo de dengue. Existen antecedentes que asocian al dengue con el desarrollo de SGB, por lo que es probable que el virus del dengue esté detrás de muchos de los casos actuales. Asimismo, en este año se registraron 31 casos de zika en Perú; un virus con capacidad neurotrópica que también se ha vinculado previamente al SGB. Aunque en algunos medios se ha especulado que el actual brote de SGB está relacionado con *Campylobacter jejuni* en pollos, no hay evidencia concluyente al respecto. Resulta necesario investigar en profundidad la presencia de dengue y zika en muestras de pacientes con SGB, para comprender el posible rol causal de estos virus. El estudio de la relación entre estos agentes infecciosos y el desarrollo de SGB pueden mejorar las estrategias de prevención y tratamiento ante futuras amenazas epidemiológicas.

Palabras clave: Dengue; Síndrome de Guillain-Barré; Virus Zika; Epidemias. (fuente: DeCS BIREME).

Guillain-Barré syndrome in Peru: Are dengue and Zika behind the increase in cases?**Abstract**

In 2023, Peru experienced the largest dengue outbreak in its history, with over 197,000 confirmed cases. Between epidemiological weeks 23 and 27 of that year, there was a peak in cases of Guillain-Barré syndrome (GBS), just two weeks after the peak of dengue cases. There is previous evidence associating dengue with the development of GBS, suggesting that the dengue virus may be responsible for many of the current cases. Additionally, there were 31 cases of Zika recorded in Peru in 2023, a neurotropic virus that has also been previously linked to GBS. While there has been speculation in some media about the current GBS outbreak being related to *Campylobacter jejuni* in chickens, there is no conclusive evidence supporting this claim. It is necessary to conduct in-depth investigations into the presence of dengue and Zika in samples from patients with GBS to understand the potential causal role of these viruses. Studying the relationship between these infectious agents and the development of GBS can enhance prevention and treatment strategies for future epidemiological threats.

Keywords: Dengue; Guillain-Barré Syndrome; Zika virus; Epidemics. (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno neurológico autoinmunitario en el que el sistema inmune ataca por error el sistema nervioso periférico, lo que puede provocar debilidad

muscular, parálisis y otros síntomas. Aunque se ha establecido una relación clásica entre la bacteria *Campylobacter jejuni* con el desarrollo de este síndrome, es importante tener en cuenta que existen numerosos agentes infecciosos asociados con esta enfermedad, en los últimos años se han reportado

especialmente virus ⁽¹⁾. De este modo, virus como Zika y Dengue son también causa bien documentada de estos eventos sobre todo a partir del brote de 2015 en Brasil ^(2,3,4,5).

La fiebre hemorrágica y el síndrome de choque del Dengue surgen como consecuencia de mecanismos inmunopatológicos después de la infección secuencial de un individuo con diferentes serotipos relacionados antigénicamente. Se cree que la “potenciación inmune” desempeña un papel importante en la patogénesis. Se han identificado varios determinantes antigénicos en la glicoproteína de la envoltura del virus que pueden potenciar la infección en presencia de anticuerpos. Por lo tanto, los anticuerpos generados durante una infección previa podrían actuar contra estos determinantes antigénicos, lo que podría conducir a la desmielinización a través de un mecanismo conocido como mejora dependiente de anticuerpos (ADE) ⁽¹⁾.

Se ha observado una notable asociación entre el virus Zika y el SGB durante el brote de 2013-2014, donde la mayoría de los pacientes presentaron síntomas virales compatibles con el Zika, antes de desarrollar los síntomas neurológicos. En Colombia se encontró una alta correlación entre los síntomas clínicos del SGB y la infección por el virus Zika, respaldada por la detección del virus y anticuerpos antivirales en los pacientes afectados ⁽⁶⁾. Aunque se requieren estudios analíticos adicionales para establecer una relación concluyente, estas observaciones sugieren una asociación entre el virus Zika y el SGB, planteando interrogantes sobre la posible influencia del Zika y el dengue en el aumento de casos de SGB en Perú.

DESARROLLO

Posible vínculo de la infección por Dengue y Zika con el aumento de casos del Síndrome de Guillain-Barré

Durante el verano del presente año, en Perú, se ha reportado el mayor brote de virus del dengue del que se tiene registro. Hasta la semana epidemiológica 27 se han notificado 197 461 casos confirmados y 260 defunciones. Si se compara con el brote más agresivo previamente registrado en 2017, se evidencia que los casos han superado en tres veces los registrados en aquel año ⁽⁷⁾. Asimismo, se ha descrito que los casos de SGB se incrementaron entre la SE 23 y 27 de 2023, coincidentemente luego de que el brote por virus dengue alcanzara un pico en el número de casos (Figura 1). En este sentido, se plantean dos hipótesis que podrían estar relacionadas con el incremento de

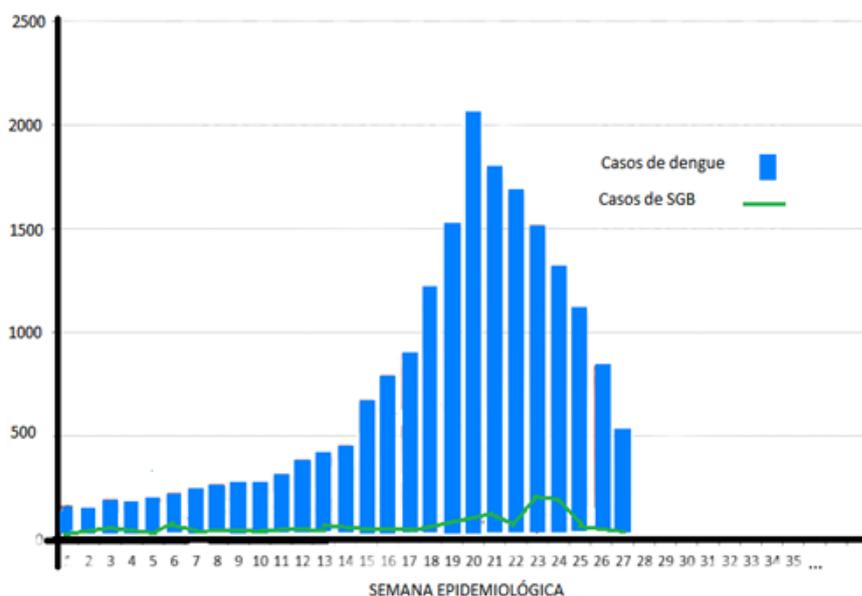


Figura 1. Tendencia de casos de dengue y síndrome de Guillain-Barré durante las primeras 27 semanas epidemiológicas del 2023 en Perú.

Imagen adaptada a partir del reporte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica CDC-MINSA, situación del síndrome de Guillain-Barré Perú, 2023 (SE 27) ⁽¹²⁾, y del reporte de número de casos de dengue hasta la semana 27 de 2023 ⁽⁷⁾

casos de SGB en el país. La primera hipótesis sugiere que las infecciones por el virus del dengue podrían estar asociadas con este aumento. Por otro lado, la segunda hipótesis plantea que la presencia del virus Zika, en paralelo al brote de dengue, podría también estar relacionada con el incremento de casos de SGB. El respaldo de estas hipótesis se basa en la confirmación de 31 casos a nivel nacional de Zika durante el período de 2023 hasta la semana epidemiológica 35 donde las regiones más afectadas son las pertenecientes al litoral peruano con énfasis en la región Lambayeque la que reporta el mayor número de casos con 7 (22,6 %) reportes de la enfermedad. Además, se consideran los antecedentes epidemiológicos del síndrome febril a nivel nacional, los cuales están relacionados con la aparición del ciclón Yaku en 2023 ^(8,9).

El 8 de julio de 2023, la Presidencia de la República de Perú emitió un Decreto que declaró en emergencia sanitaria a nivel nacional debido al incremento inusual de casos de SGB. El decreto establece diversas medidas para hacer frente a la situación, entre ellas la implementación de un plan de acción que incluye el financiamiento para el abastecimiento de recursos estratégicos en salud, incluyendo la adquisición de inmunoglobulina humana como parte del tratamiento de los pacientes con SGB, intensificación de las acciones de vigilancia, prevención, respuesta ante posibles casos, la comunicación de riesgo a los profesionales de la salud y la emisión de mensajes clave a la población para adoptar medidas preventivas, así como asesoramiento, información y orientación sobre el SGB a los profesionales de la salud y la población general ⁽¹⁰⁾. En dicha resolución se tiene a bien considerar la realización de

diagnóstico especializado de los agentes biológicos asociados a SGB de las muestras remitidas al laboratorio de Instituto Nacional de Salud (INS) así como facilitar el fortalecimiento de los laboratorios de referencia regionales y hospitales priorizados a través de asistencia técnica sobre obtención, conservación, transporte y procesamiento microbiológico. De este modo, se deja en claro la necesidad de investigar múltiples agentes relacionados al brote.

Durante el periodo comprendido entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 27 de 2023 (hasta el 8 de julio), se notificaron en Perú 191 casos de SGB, de los cuales 77 fueron confirmados y cuatro resultaron en defunciones. Los departamentos con mayor número de casos fueron Lima, La Libertad, Lambayeque, Cajamarca, Piura, Junín, Callao y Cusco⁽¹¹⁾. Ante ello, es necesario precisar que el brote de dengue tuvo un incremento marcado de casos hacia la semana 15 con un pico hacia la semana 20 que fue posteriormente en descenso, mientras que los casos de SGB se incrementaron entre la SE 23 y 27⁽⁷⁾, donde se reportaron 96 casos, de los cuales el 77,1 % fueron procedentes de los departamentos de Lima (25 casos), La Libertad (15), Lambayeque (14), Piura (12) y Cajamarca (8)⁽¹¹⁾. De este modo, estos datos revelan un pico de casos de SGB dos semanas después del pico de casos de dengue (Figura 1), lo cual hace suponer una asociación entre ambas entidades.

Es posible que los casos de SGB que han aumentado entre la semana epidemiológica 23 y 27 de 2023 estén relacionados con el brote de fiebre del dengue, como se comentó anteriormente. Tras la emisión de la declaratoria de emergencia sanitaria se está enfatizando la búsqueda de múltiples patógenos en muestras de orina, heces, secreciones respiratorias incluso líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, aunque en años anteriores se han encontrado pocos casos de *Campylobacter jejuni* en pacientes con SGB y en la actualidad no hay sustento firme que respalde que estos sean la única causa del brote, medios internacionales informan sobre la situación del Perú sindicando principalmente a la presencia de esta bacteria en pollos de consumo como el causante del actual brote en 2023⁽¹³⁾. Este tipo de informes puede tener implicaciones negativas en la toma de decisiones y políticas en el sector salud, ya que la confianza de la sociedad en el conjunto de medidas y estrategias para mejorar la atención de estos casos depende en gran medida de la información que se difunde en los medios. Además, no hay que pasar por alto el daño indirecto que se puede producir en el sector avícola, ya que la carne de pollo es una de las principales fuentes de alimento en Perú y su venta representa una de las principales actividades económicas del país. Por lo tanto, es importante realizar investigaciones rigurosas y evitar hacer afirmaciones precipitadas que puedan generar temor injustificado en la población.

El sustento de esta asociación; *C. jejuni* - SGB en el Perú, se

remonta a reportes de 2019 en el que el país informó un brote de SGB sin precedentes, que afectó a varias regiones, con más de 900 casos notificados. A partir de las características epidemiológicas clínicas y el estudio de los agentes identificados, se concluyó que este brote se asoció con la presencia del genotipo *C. jejuni* ST2993⁽¹¹⁾ y, para llegar a esta conclusión, se secuenciaron tan solo 21 genomas de *C. jejuni* pertenecientes al ST-2293, obtenidas entre 2019 y 2020⁽¹⁴⁾. Este estudio proporcionó información importante sobre la epidemiología molecular de las cepas de *C. jejuni* asociadas con un brote de SGB en Perú. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ningún estudio es completamente concluyente, ya que siempre existen limitaciones en términos de las muestras analizadas, el diseño del estudio y otros factores. Particularmente este estudio se centró en un número limitado de cepas de *C. jejuni* recuperadas de pacientes con SGB y pollos en Perú, lo que limita su generalización a otras poblaciones y brotes. Además, aunque el análisis filogenético y la comparación genómica permitieron establecer conexiones moleculares entre las cepas analizadas, estas conexiones no son necesariamente indicativas de una relación causal entre las cepas y el brote de SGB.

Ante un brote de fiebre del dengue seguido de un aumento en los casos SGB, es posible que el virus del dengue sea el agente más probable en muchos de los casos de SGB. No obstante, es crucial no descartar otras posibles causas y evaluar de forma minuciosa todos los factores relacionados con el brote. En este contexto, no hay suficiente evidencia para afirmar que *Campylobacter jejuni* sea el principal agente responsable del brote actual de SGB. Es importante recordar que en ocasiones anteriores se ha vinculado intencionalmente ciertos agentes infecciosos con el SGB basándose en hallazgos incidentales, como sucedió en 2017 cuando se señaló al *Enterovirus* como la causa del brote debido a su detección en muestras de líquido cefalorraquídeo⁽¹⁵⁾. Sin embargo, se debe precisar que el hallazgo de algún agente infeccioso *in situ* en pacientes con SGB, significa una infección activa y no una reacción inmunológica posterior.

La asociación entre el SGB con la fiebre del dengue está ampliamente documentada en la literatura^(3,4,5,16); sin embargo, esta puede estar infradiagnosticada incluso en áreas endémicas⁽²⁾. Algunos estudios describen también que el dengue puede ser una causa potencial del síndrome de Miller Fisher (SMF) un tipo de SGB, y sugiere que el SMF puede surgir como resultado del neurotropismo directo del virus del dengue. Destacando la importancia de que se considere la posibilidad de dengue como una causa potencial del SMF en pacientes con antecedentes de infección por este virus⁽¹⁷⁾.

Durante el periodo del brote peruano en 2023 se han reportado 31 casos de infección por el virus Zika; sin embargo, es posible que hayan pasado desapercibidos muchos casos debido a la

falta de un *screening* sistemático. Esto remarca la importancia de investigar la presencia de ambos virus en muestras clínicas de pacientes con SGB ya que, si bien el dengue parece jugar un rol importante, la participación del Zika también amerita estudio.

Es crucial ampliar el conocimiento, sobre todo en el personal de salud, acerca de las posibles causas del SGB para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados. El mensaje por divulgar es claro: “el SGB puede ser desencadenado por una variedad de infecciones, no solo por la bacteria *C. jejuni*”. En este sentido, es importante considerar al dengue como posible causa del actual brote de SGB en pacientes con síntomas neurológicos y estudiar a mayor detalle el antecedente de la presencia del virus Zika en esta población. Esto permitirá desarrollar estrategias más efectivas de prevención y tratamiento para los pacientes afectados y estar preparados ante futuras amenazas, como el fenómeno del niño.

Tanto dengue como el Zika podrían estar detrás del incremento de casos de SGB en Perú, debido a su capacidad de afectar el sistema nervioso y a informes previos; sin embargo, es necesario realizar investigaciones más exhaustivas para comprender la contribución relativa de ambos virus y los mecanismos por los cuales pueden causar afectación neurológica. La comprensión de esta posible relación entre ambas enfermedades permitiría una asignación más efectiva de recursos por parte del gobierno, especialmente ante la próxima llegada del fenómeno del niño.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO, Coico-Vega MM, Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO, et al. Etiología viral en el síndrome de Guillain-Barré: Buscando una respuesta a lo idiopático. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2022;22(3):584–96. Doi: 10.25176/rfmh.v22i3.2993.
- Fragoso YD, Gomes S, Brooks JBB, Matta AP da C, Ruocco HH, Tauil CB, et al. Guillain-Barré syndrome and dengue fever: report on ten new cases in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2016;74:1039–40. Doi: 10.1590/0004-282X20160161.
- Pandey S, Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Uniyal R. Simultaneous Occurrence of Axonal Guillain-Barré Syndrome in Two Siblings Following Dengue Infection. *Ann Indian Acad Neurol* 2018;21(4):315–7. Doi: 10.4103/aian.AIAN_454_17.
- Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat AC, et al. Early Guillain-Barré Syndrome associated with acute dengue fever. *J Clin Virol* 2016;77:29–31. Doi: 10.1016/j.jcv.2016.01.016.
- Grijalva I, Grajales-Muñoz C, González-Bonilla C, Borja-Aburto VH, Paredes-Cruz M, Guerrero-Cantera J, et al. Zika and dengue but not chikungunya are associated with Guillain-Barré syndrome in Mexico: A case-control study. *PLOS Negl Trop Dis* 2020;14(12):e0008032. doi: 10.1371/journal.pntd.0008032.
- Arias A, Torres-Tobar L, Hernández G, Paipilla D, Palacios E, Torres Y, et al. Guillain-Barré syndrome in patients with a recent history of Zika in Cúcuta, Colombia: A descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016. *J Crit Care.* 2017;37: 19–23. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.016.
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA. M. Número de casos de dengue, Perú 2017 – 2023, LIMA-PERÚ: MINSA; 2023, p. 88. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/dengue/dengue_202320_30_121921.pdf
- Li G-H, Ning Z-J, Liu Y-M, Li X-H. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:449. Doi: 10.3389/fcimb.2017.00449
- Reporte de Situación epidemiológica resumen. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC - Perú. 2023 [Citado el 24 de julio del 2023] Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/salasituacional/sala/index/SalaRegional/145>.
- DIARIO EL PERUANO. Decreto Supremo que declara en Emergencia Sanitaria a nivel nacional por el incremento inusual de casos de Síndrome de Guillain Barré. 2023. EDITORA PERU [Citado el 24 de julio del 2023]. Disponible en: <https://www.elperuano.pe/noticia/217463-sindrome-de-guillain-barre-gobierno-declaracion-emergencia-sanitaria-al-pais-por-90-dias#:~:text=El%20Decreto%20Supremo%20N%C2%B0,nacional%2C%20que%20se%20incluye%20en>
- Organización Panamericana de la Salud. Nota informativa: Incremento de casos de Síndrome Guillain-Barré Perú - OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. 2023 [Citado el 24 de julio del 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/nota-informativa-incremento-casos-sindrome-guillain-barre-peru>
- Sistema de vigilancia epidemiológica CDC-MINSA M. Situación del síndrome de Guillain Barré Perú, 2023 (SE 27), LIMA-PERÚ: MINSA; 2023 [Citado el 24 de julio del 2023]; p. 18. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/sala_sgb/sala_sgb_202327_10_102534.pdf
- Montoro R. Bacteria que se encuentra en el pollo sería la causa del incremento de casos del síndrome de Guillain-Barré. *Infobae.* 2023 [Citado el 24 de julio del 2023] Disponible en: <https://www.infobae.com/peru/2023/07/02/bacteria-que-se-encuentra-en-el-pollo-seria-la-causa-del-incremento-de-casos-del-sindrome-de-guillain-barre/>.
- Quino W, Caro-Castro J, Mestanza O, Hurtado V, Zamudio ML, Cruz-Gonzales G, et al. Emergence and Molecular Epidemiology of *Campylobacter jejuni* ST-2993 Associated with a Large Outbreak of Guillain-Barré Syndrome in Peru. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0118722. Doi: 10.1128/spectrum.01187-22.
- Aguilar-Gamboa FR. ¿Realmente Enterovirus D68 podría estar relacionado con el brote del Síndrome de Guillain Barré en Perú? *Rev. Exp. Med.* 2019;5:103–5. Doi: 10.37065/rem.v5i2.349.
- Ralapanawa DMPUK, Kularatne SAM, Jayalath WATA. Guillain-Barre syndrome following dengue fever and literature review. *BMC Res Notes* 2015;8:729. Doi: 10.1186/s13104-015-1672-0.
- de Silva NL, Weeratunga P, Umapathi T, Malavige N, Chang T. Miller Fisher syndrome developing as a parainfectious manifestation of dengue fever: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019;13:120. Doi: 10.1186/s13256-019-2066-z.