



ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE CAMPYLOBACTER JEJUNI AISLADAS DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE. PERÚ, 2019-2020

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el grado académico de Doctor en Salud Pública

Autor:

Quino Sifuentes, Willi

Asesora:

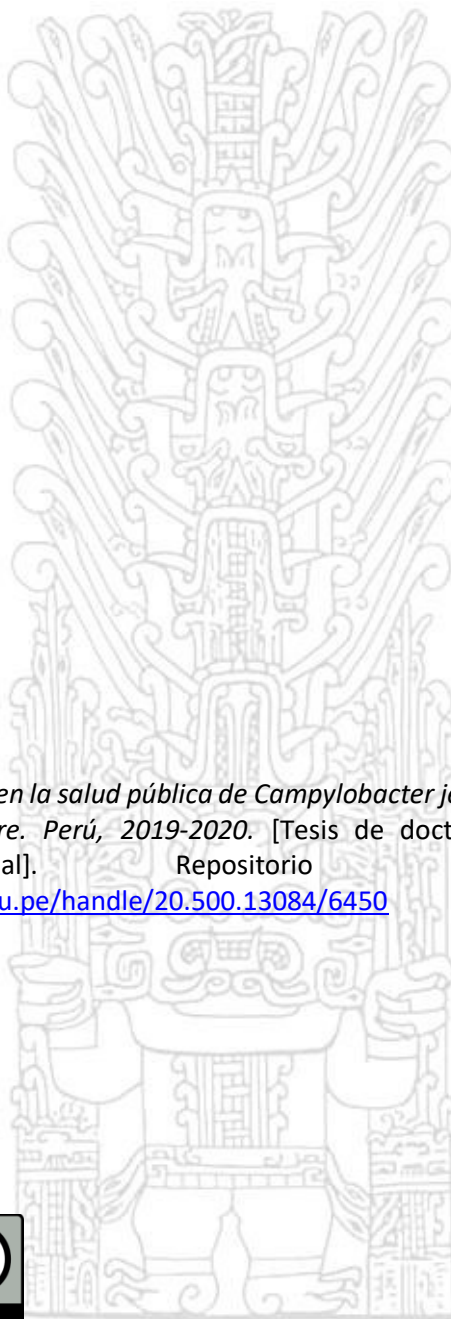
Cruz Gonzales, Gloria Esperanza
(ORCID: 0000-0003-1937-5446)

Jurado:

La Rosa Botonero, José Luis
Medina Espinoza de Munarriz, Regina
Huarag Reyes, Raúl Abel

Lima - Perú

2022



Referencia:

Quino, W. (2022). *Impacto en la salud pública de Campylobacter jejuni aisladas de pacientes con Síndrome de Guillain Barre. Perú, 2019-2020*. [Tesis de doctorado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/6450>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO

**IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE CAMPYLOBACTER JEJUNI AISLADAS
DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE. PERÚ, 2019-2020**

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el grado académico de doctor en salud pública

Autor:

Quino Sifuentes, Willi

Asesora:

Cruz Gonzales, Gloria Esperanza
(ORCID: 0000-0003-1937-5446)

Jurado:

La Rosa Botonero, José Luis
Medina Espinoza de Munarriz, Regina
Huarag Reyes, Raúl Abel

Lima - Perú

2022

Dedicatoria

A Dios por darme una maravillosa familia, a mi madre por brindarme todo su amor, en cada momento de mi vida, a mi esposa gracias por estar siempre brindándome tu amor, paciencia y comprensión, a mis hijos Darien, Johanna y Lully por ser la fuente de motivación e inspiración de mi vida.

Agradecimiento

A mi asesora de tesis Dra. Gloria Esperanza Cruz Gonzales, al Dr. Ronnie Gavilán Chávez por su asesoría en el Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud, lo que me permitieron plasmarlo en el diseño de mi tesis y terminar exitosamente mi investigación

Índice

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Índice.....	iv
Índice de tablas.....	vi
Índice de figuras.....	vii
Resumen.....	viii
Resumo.....	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Planteamiento del Problema.....	11
1.2. Descripción del problema.....	12
1.3. Formulación del Problema.....	13
1.3.1. Problema general.....	13
1.3.2. Problemas específicos:.....	13
1.4 Antecedentes.....	14
1.5 Justificación de la investigación.....	30
1.6. Limitaciones de la investigación.....	31
1.7. Objetivos.....	31
1.7.1. Objetivo General.....	31
1.7.2. Objetivos Específicos.....	31
1.8 Hipótesis.....	32
II. MARCO TEÓRICO.....	33
2.1 Marco conceptual.....	33
2.2 Bases Teóricas de la investigación.....	34
2.3 Marco Filosófico.....	56
III. MÉTODO.....	59

3.1 Tipo de investigación.....	59
3.2 Población y muestra.....	59
3.3. Operacionalización de variables.....	61
3.4 Instrumentos.....	62
3.5 Procedimientos.....	62
3.6 Análisis de datos genómicos.....	67
3.7 Consideraciones Éticas.....	69
3.8 Responsabilidad social.....	70
IV. RESULTADOS.....	71
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	84
VI. CONCLUSIONES.....	89
VII. RECOMENDACIONES.....	90
VIII. REFERENCIAS.....	91
IX. ANEXOS.....	114
Anexo A. Primer y condiciones de amplificación para la detección de genes de virulencia y resistencia.....	115
Anexo B. Matriz de Consistencia.....	116
Anexo C. Instrumentos.....	117
Anexo D. Validación de instrumentos por juicio de expertos.....	119
Anexo E. Resultados de la validación por juicio de expertos.....	135

Índice de tablas

Tabla 1	Procedencia de las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de humanos y aves de corral	72
Tabla 2	Rango de edad de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	73
Tabla 3	Genero de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	74
Tabla 4	Susceptibilidad antibiótica de <i>Campylobacter jejuni</i>	75
Tabla 5	Concentración mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina Tetraciclina	76

Índice de figuras

Figura 1	Número de casos de Síndrome de Guillain Barré en Perú durante el 2018 al 2020	71
Figura 2	Procedencia de las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de humanos y aves de corral	72
Figura 3	Rango de edad de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	73
Figura 4	Genero de los pacientes con SGB de donde se aislaron las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	74
Figura 5	Susceptibilidad antibiótica de <i>Campylobacter jejuni</i>	75
Figura 6	Presencia de genes responsables de la resistencia antibiótica en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	77
Figura 7	Presencia de mutaciones puntuales en genes responsables de la resistencia antibiótica en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	78
Figura 8	Presencia de genes responsables de la virulencia en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	79
Figura 9	Presencia de genes responsables de mimetismo molecular en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	80
Figura 10	Filogenia de <i>Campylobacter jejuni</i> : Diversidad genética de <i>Campylobacter jejuni</i> relacionados al síndrome de Guillain-Barre y otras relacionadas a enfermedades gastrointestinales.	81
Figura 11	Árbol filogenético de <i>Campylobacter jejuni</i> asociado al síndrome de Guillain Barré	82
Figura 12	Comparación genómica de las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i> ST2993	83

Resumen

Introducción: La infección por *Campylobacter jejuni* se considera el factor más frecuente asociado al síndrome de Guillain-Barré (SGB). En 2019, se detectó un gran brote de SGB en Perú, que se asoció con *C. jejuni* detectado en muestras de heces de estos pacientes. **Objetivo:** analizar la epidemiología molecular de *C. jejuni* peruana asociada a SGB mediante filogenómica. **Método:** Se analizaron 99 muestras de heces positivas para *C. jejuni* de pacientes con SGB mediante la herramienta molecular FilmArray entre 2019 y 2020, recuperando 26 cepas que fueron secuenciadas. Se eliminaron cinco secuencias de baja calidad mediante bioinformática y 21 se consideraron en el análisis final. Todos ellos pertenecían al mismo genotipo, ST-2993. **Resultados:** La reconstrucción filogenética mostró una conexión entre las cepas de SGB peruanas y chinas, ambas con genes de locus de lipooligosacáridos (LOS) relacionados con el mimetismo molecular con gangliósidos en nervios periféricos. Además, se detectó ST-2993 en aislamientos recuperados muchos años antes del brote de 2019, pero sin conexión epidemiológica con SGB. Además, una fuerte relación entre las cepas humanas y de pollo indicó a esos animales como el reservorio más probable. Finalmente, la genómica comparada reveló la diferencia entre las cepas chinas y peruanas: la presencia de un profago insertado en el genoma. **Conclusiones:** Las cepas de *Campylobacter jejuni* ST-2993 peruano aislado de pacientes con SGB son muy similares en contenido genético a las cepas de pollo, cepas no relacionadas a SGB y cepas chinas. Además, las cepas ST-2993 se presentan en nuestro país desde 2003 sin ser detectados, mostrando la necesidad de incrementar el seguimiento epidemiológico de este tipo de patógenos para detectarlos y evitar brotes de SGB en el futuro.

Palabras clave: *Campylobacter jejuni*, Síndrome Guillain Barré, salud pública

Resumo

Introdução: A infecção por *Campylobacter jejuni* é considerada o fator mais frequente associado à síndrome de Guillain-Barré (SGB). Em 2019, um grande surto de GBS foi detectado no Peru, associado ao *C. jejuni* detectado em amostras de fezes desses pacientes.

Objetivo: Analisar a epidemiologia molecular de *C. jejuni* peruana associada ao SGB por meio da filogenia. 99 amostras de fezes positivas para *C. jejuni* de pacientes com SGB foram analisadas usando a ferramenta molecular FilmArray entre 2019 e 2020, recuperando 26 cepas que foram sequenciadas. Cinco sequências de baixa qualidade foram removidas usando bioinformática e 21 foram consideradas na análise final. Todos eles pertenciam ao mesmo genótipo, ST-2993. **Resultados:** A reconstrução filogenética mostrou uma conexão entre cepas SGB peruana e chinesa, ambas com genes de locus de lipooligossacarídeos (LOS) relacionados ao mimetismo molecular com gangliosídeos em nervos periféricos. Além disso, ST-2993 foi detectado em isolados recuperados muitos anos antes do surto de 2019, mas sem conexão epidemiológica com SGB. Além disso, uma forte relação entre linhagens humanas e de frango indicou esses animais como o reservatório mais provável. Finalmente, a genômica comparativa revelou a diferença entre as linhagens chinesas e peruanas: a presença de um profago inserido no genoma. **Conclusões:** As cepas peruanas de *Campylobacter jejuni* ST-2993 isoladas de pacientes com GBS são muito semelhantes em conteúdo genético às cepas de frango, cepas não relacionadas ao GBS e cepas chinesas. Além disso, as cepas ST-2993 estão presentes em nosso país desde 2003 sem serem detectadas, mostrando a necessidade de aumentar o monitoramento epidemiológico desse tipo de patógeno para detectá-los e prevenir surtos de GBS no futuro.

Palavras-chave: *Campylobacter jejuni*, Síndrome de Guillain Barré, saúde pública

I. Introducción

A principios de mayo de 2019, el sistema de vigilancia del Ministerio de Salud de Perú reportó varios casos sospechosos de SGB, con un valor que superó la incidencia esperada, 29 casos por cada 100.000 habitantes. Varias muestras, como suero, orina, hisopos nasales y heces, se analizaron mediante paneles moleculares para la detección de múltiples patógenos y se encontró *Campylobacter jejuni* en las muestras de heces (Munayco, 2020). La secuenciación genómica detectó el genotipo (ST-2993) en varios casos de diferentes regiones peruanas (Pachas et. al., 2020), confirmando el agente causal del SGB en este brote. De hecho, este brote peruano de SGB es considerado uno de los mayores brotes de SGB a nivel mundial, con 305 casos en la semana epidemiológica 23, el pico máximo de este brote (Munayco, 2020). Con el objetivo de obtener información sobre la relación genética entre las cepas peruanas de *Campylobacter jejuni* involucradas en este gran brote de SGB, este estudio realizó un análisis filogenético y comparativo entre las cepas recuperadas en este estudio y otras cepas de estudios relacionados utilizando varias herramientas bioinformáticas, a fin de analizar la epidemiología molecular de *Campylobacter jejuni* peruana asociada al SGB.

Los resultados y conclusiones de este estudio permitieron plantear algunas recomendaciones para la aplicación de la norma técnica de salud para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorios del síndrome de Guillain Barré en el Perú y la norma técnica para la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) por *Campylobacter* spp. en hospitales centinelas, a fin de incrementar el monitoreo de los patógenos de salud pública que causan el SGB mediante la epidemiología molecular.

1.1. Planteamiento del Problema

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune del sistema nervioso periférico (SNP), caracterizado por una debilidad motora ascendente simétrica aguda o subaguda, disreflexia y anomalías sensoriales leves a moderadas, que ahora se ha convertido en la causa más común de parálisis flácida aguda con una incidencia anual aproximada de 0,6 a 4 casos por cada 100.000 personas (Nyati y Nyati, 2013). Aproximadamente el 60% de los pacientes con SGB tienen un episodio previo de infección gastrointestinal o respiratoria, causada por una bacteria o un virus, semanas previas del inicio de las neuropatías (Puga et al., 2003). Entre todos los microorganismos que pueden desencadenar el SGB, *C. jejuni*, es una bacteria que causa gastroenteritis aguda en países en vías de desarrollo, y es la causa más frecuente de este síndrome (26-41%), pudiendo encontrarse en las heces después de varias semanas del cese de la diarrea (Casares et al., 2007).

Las técnicas moleculares determinaron que después de una infección por *C. jejuni* en individuos susceptibles, se sintetizan anticuerpos que dan reacción cruzada con gangliósidos específicos (van den Berg et al., 2014). El mimetismo molecular entre lipooligosacáridos (LOS) de la pared celular de ciertos subtipos de *C. jejuni* y gangliósidos en los nervios periféricos juega un papel crucial en la patogenia del SGB. Los sueros de fase aguda de la mayoría de los pacientes con SGB asociado con *C. jejuni* contienen títulos elevados de esos anticuerpos contra diversos gangliósidos que generan una reacción cruzada con LOS de *C. jejuni* (Ang et al., 2002). Las especificidades de estos anticuerpos antigangliósidos están relacionadas con diferentes presentaciones clínicas de SGB: los anticuerpos anti-GM1 se han asociado con una forma motora pura y severa de SGB (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, AIDP) (Jacobs et al., 1996), anti-GD1a se asocia con la forma axonal (neuropatía motora aguda, AMAN) (Nachamkin et al., 2002), mientras que el síndrome de

Miller Fisher (MFS), una variante de GBS con debilidad oculomotora y ataxia, está fuertemente asociado con anticuerpos anti-GQ1b (Chiba et al., 1993).

Algo importante a destacar es que no todas las cepas de *C. jejuni* están involucradas en casos de SGB en todo el mundo, sino que están restringidas a ciertos genotipos de esta bacteria. Por ejemplo, utilizando técnicas de genómica como MLST, ha sido posible determinar algunas de ellas. Estos incluyen ST-362, que ha causado la mayoría de los casos de GBS en Sudáfrica desde 1994 (Parker et al., 2015), y ST-2993, que desencadenó un brote en la provincia de Jilin, China durante 2007 (Zhang et al., 2010), ambos genotipos pertenecientes al CC-362.

Aunque los científicos saben mucho sobre las bases genéticas de *C. jejuni* relacionadas con el SGB, todavía no hay herramientas efectivas disponibles para rastrear la fuente exacta de un brote causado por este microorganismo. Las técnicas actualmente utilizadas para obtener huellas dactilares de ADN de este agente microbiano a menudo no pueden discriminar entre todas las cepas bacterianas del mismo brote, lo que dificulta el seguimiento de la propagación de esta enfermedad (Schürch y Siezen, 2010). En este contexto, se propone como solución la aplicación de la secuenciación del genoma completo (WGS), que permite determinar toda la información genética disponible de cada aislado clínico y establecer una asociación entre los genomas que provocan un brote y su posible fuente a través de pequeñas similitudes y variantes de sus genomas.

1.2. Descripción del problema

C. jejuni es uno agentes etiológicos de importancia en salud pública que provocan diarrea acuosa, principalmente en niños, en Perú (Lucas et al., 2013). Así, sumado a la resistencia microbiana previamente reportada (Moya-Salazar et al., 2018), ya lo había convertido en un microorganismo de gran importancia en salud pública. En el brote más

reciente de SGB ocurrido en Perú durante 2019 (Pachas et al., 2020), se encontró esta bacteria en algunas muestras de heces, detectada como ST-2993.

En este último brote, el laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud, analizó un total de 822 muestras fecales de pacientes con SGB recolectadas durante el mes de junio del 2019 hasta marzo del 2020, provenientes de Lima (234), Piura (194), Lambayeque (96), Junín (95), La libertad (89), Callao (50), Cajamarca (23), Cuzco (14), Arequipa (8), Loreto (5), Ucayali (4), Huancavelica (3), Ancash (2), Madre de Dios (2), Ica (1) y Apurímac (1), adicionalmente se analizó 12 muestras de hisopado cloacal de aves de corral obtenidas en la región de Junín. De los cuales 99 muestras fecales (81 de humanos y 8 de aves) fueron positivas para *C. jejuni* mediante la herramienta molecular FilmArray, recuperando 26 cepas de *C. jejuni*. Con lo cual se creó la necesidad de estudiar a profundidad a este microorganismo y determinar si fue el responsable de causar este último brote.

En este trabajo de tesis doctoral, se estudiará una colección de cepas de *C. jejuni*, aisladas de pacientes con SGB, y cepas de *C. jejuni* recuperadas de aves de corral. La finalidad de este trabajo fue analizar la epidemiología molecular de *C. jejuni* peruana asociada al SGB.

1.3. Formulación del Problema

1.3.1. Problema general

¿Cuál es el impacto en la salud pública de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con Síndrome de Guillain Barré. Perú, 2019 - 2020?

1.3.2. Problemas específicos:

- ¿Cuáles son los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con el SGB?

- ¿Cuáles son los genes responsables de la virulencia y resistencia antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con el SGB?
- ¿Cuáles son las características genéticas de los lipopolisacaridos de *Campylobacter jejuni* similares a gangliósidos humanos aisladas de pacientes con el SGB?
- ¿Cuál es la diversidad genética de *Campylobacter jejuni* aislados de pacientes con SGB mediante análisis de genoma completo?
- ¿Cuál es la relación genómica que existe entre *Campylobacter jejuni* aislados de pacientes con SGB, aves de corral y enfermedades gastrointestinales?

1.4 Antecedentes

1.4.1. Antecedentes internacionales

Kim et al. (2021) en su estudio titulado “*Epidemiological Features and Economic Burden of Guillain-Barré Syndrome in South Korea: A Nationwide Population-Based Study*” publicado en la revista *Journal of Clinical Neurology*, mencionaron que, el objetivo de este estudio fue investigar las características epidemiológicas y económicas del SGB en Corea del Sur, por lo que indicaron que, el Síndrome de Guillain Barré, no es muy frecuente, sin embargo sus síntomas son graves y ocasionalmente conducen a una discapacidad a largo plazo, por lo que la información epidemiológica de cada país es importante para detectar problemas potenciales en la población. En este estudio, mostraron que la tasa de incidencia aumentó un 45,6% entre el 2010 y 2016, de 1,28 a 1,82 por 100.000 habitantes, observaron tendencias crecientes en los grupos de edad menores de 20 años, así mismo, en las personas entre 65 a 74 años la incidencia fueron más altas. Mencionaron también, que el 72% de los pacientes con SGB tenían antecedentes de infección dentro de los 42 días anteriores al diagnóstico, y que el 93.7% de los niños menores de 10 años fueron los que más presentaron antecedentes de infecciones. La duración media de la estancia hospitalaria por SGB fue de

33,5 días. También, los pacientes tuvieron un promedio de 7,48 visitas ambulatorias para el tratamiento de SGB por año. La carga económica desde una perspectiva social del tratamiento del SGB durante el primer año fue de USD 16.428. Por lo que este estudio concluye que es muy importante las estrategias efectivas de prevención y manejo del SGB

Papri et al. (2021) en su artículo de revisión titulado “*Guillain–Barré syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects*” publicado en la Nature Reviews Neurology, mencionaron algunas características del síndrome de Guillain Barré (GBS), en cuanto a la clínica, el tratamiento y los resultados del síndrome de Guillain Barré (GBS), así como la epidemiología son diferentes entre los países de bajos y medios ingresos (PIBM) y los países de altos ingresos (PIA). Así mismo indicaron que, actualmente, la información sobre el SGB en los PBMI son muy limitados, por lo que se necesita mayor información del SGB en los PBMI, mencionaron también que, la falta de higiene y la elevada exposición a infecciones hacen que los países de bajos y medianos ingresos sean más vulnerables a los brotes de GBS. Además, que el diagnóstico y la atención médica son insuficientes en estos países, lo cual contribuyeron a retrasar el diagnóstico en pacientes graves con SGB. Por lo que indicaron, que es necesario desarrollar novedosas estrategias de tratamiento y servicios de rehabilitación, en el contexto de los desafíos del sistema de salud en los PIBM, y que por lo tanto, la investigación aplicada es importante para mejorar el manejo clínico del SGB en PIBM, por lo que se debería convertirse en programas de investigaciones futuros.

Rivera et al, (2020) en su estudio titulado “Genomic Analysis Reveals the Genetic Determinants Associated With Antibiotic Resistance in the Zoonotic Pathogen *Campylobacter* spp. Distributed Globally” publicado en la revista *Frontiers in Microbiology*, mencionaron que, la OMS ha considerado al género *Campylobacter* como un patógeno de alta prioridad para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos. Los elementos

genéticos relacionados con la resistencia a los antibióticos en las especies de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* distribuidas globalmente, sigue siendo poco estudiado. En este estudio, analizaron la ocurrencia y distribución de factores de resistencia a los antibióticos en 237 genomas cerrados de *Campylobacter* disponibles en la National Center for Biotechnology Information (NCBI), obtenidos de aislamientos recolectados en todo el mundo, y que comprenden 22 especies de *Campylobacter*. En este estudio revelaron 18 determinantes genéticos distintos, genes o mutaciones puntuales en los genes constitutivos, asociados con la resistencia a los aminoglucósidos, β -lactámicos, fluoroquinolonas, lincosamidas, macrólidos, fenicoles o tetraciclinas, que se distribuyen diferencialmente entre las especies de *Campylobacter* tanto a nivel del cromosoma o plásmidos. Así mismo reportaron la presencia de tres nuevos determinantes de la resistencia no reportados en *Campylobacter*, los genes bla OXA-493 y bla OXA-576 relacionados con la resistencia a los β -lactámicos, así como el gen lnu (AN2), relacionado con la resistencia a las lincosamidas.

Gomes et al. (2020) en su estudio titulado “*Molecular Epidemiology and Resistance Profile of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli Strains Isolated from Different Sources in Brazil*” publicado en la revista Microbial Drug Resistance, mencionaron que en un estudio cuyo objetivo fue genotipificación de 48 aislados de *Campylobacter jejuni* y 39 de *Campylobacter coli* aisladas en Brasil durante 1995 a 2016 mediante tipificación de secuencia multilocus (MLST), obteniendo 36 ST de *C. jejuni* y 27 ST de *C. coli*. El 70,8% de *C. jejuni* y 35,9% de *C. coli* fueron resistentes al menos a un antimicrobiano probado. El 43,7% de *C. jejuni* y 12,8% *C. coli* presentaron el gen tet (O). No se detectó la presencia del gen ermB, solo un aislado de *C. jejuni* presentó la mutación en el gen ARNr 23S en cual confiere resistencia a los macrólidos. Además, el 58,3% de aislados *C. jejuni* y el 15,4% de

presentaron mutación en el gen *gyrA* (T86I) el cual confiere resistencia a las quinolonas. El 97,9% de aislados de *C. jejuni* y en 97,4% de *C. coli* presentaron el gen *cmeB*.

Walencka et al. (2019) en su trabajo de revisión titulado “*The role of campylobacter jejuni infection in the development of guillain-barré síndrome*” publicado en la revista *Advancements of Microbiology*, mencionaron que, alrededor del 25% al 40% de los casos con SGB han sufrido una infección por *Campylobacter jejuni* entre 1 a 3 semanas antes del inicio de los síntomas, y que el papel clave en la patogenia del SGB juega el mimetismo molecular de los lipooligosacaridos y la reacción cruzada de anticuerpos contra *C. jejuni* que reacciona contra los gangliosidos de las células nerviosas del huésped desencadenan el SGB en el huésped. Indicaron también que, la resistencia antimicrobiana de *Campylobacter* spp. es un problema prioritario en salud pública en los últimos años, y que se han descrito la resistencia antimicrobiana a las penicilinas, cefalosporinas, trimetoprim, sulfametoxazol, rifampicina y vancomicina tanto en *Campylobacter jejuni* como en *Campylobacter coli*, mencionando que los antibióticos comúnmente usados para el tratamiento de infecciones para *Campylobacter* spp. son la eritromicina, azithromicina y gentamicina, y que la resistencia de los macrólidos es debido a una mutación del gen 23S rRNA, y la resistencia a los aminoglucósidos son a causa de muchas enzimas descritas en *Campylobacter* spp. que modifican a estos antibióticos. Las fluoroquinolonas son también usados, sin embargo se observado incremento de resistencia a ciprofloxacina y ácido nalidixico en más del 70% de cepas en *Campylobacter jejuni* y en el 100% de cepas de *Campylobacter coli*, debido a las mutaciones en los genes que codifican la girasa y topoisomerasa IV. También mencionan que los factores de virulencia como la motilidad, adherencia, invasividad y la producción de toxinas son importantes en la patogénesis de *Campylobacter* spp.

Shang et al. (2019) en su trabajo de revisión titulado “*Axonal variants of Guillain–Barré syndrome: an update*” publicado en la revista *Journal of Neurology*, mencionaron que,

las variantes axonales del síndrome de Guillain-Barré (SGB) incluyen principalmente neuropatía axonal aguda motora, neuropatía axonal motora sensorial aguda y variante faríngea cervical braquial, y que el mimetismo molecular de gangliosidos humanos por lipooligosacáridos de patógenos es un mecanismo bien establecido para el SGB asociado a *Campylobacter jejuni*. Así mismo indican que se están identificando nuevos desencadenantes de variante axonal de SGB, como el virus del Zika, virus de la hepatitis, administración intravenosa de gangliósido, vacunación, y cirugía. Sin embargo, los mecanismos patogénicos de SGB axonal relacionados con antecedentes bacterianos o infecciones virales distintas de *Campylobacter jejuni* permanecen aún desconocidas. Mencionan también que, actualmente, la clasificación de autoanticuerpos y electrofisiología seriada son enfoques fundamentales para diferenciar el SGB axonal del prototipo de SGB de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

Levican et al, (2019) en su estudio titulado “Genomic Analysis of Chilean Strains of *Campylobacter jejuni* from Human Faeces” publicado en la revista BioMed Research International, mencionaron que, el objetivo principal de su estudio fue describir los rasgos genómicos de cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de muestras fecales de pacientes con diarrea aguda en Valparaíso, Chile, obteniendo como resultado el aislamiento de *Campylobacter* spp. en 28 muestras de heces de 350 pacientes con diarrea aguda, de los cuales 26 (93%) correspondieron a *Campylobacter jejuni*, así mismo indicaron que el 63% de los aislamientos fueron a ciprofloxacina, el 25.9% a tetraciclina y el 3.5% a eritromicina. Estas cepas también presentaron factores de virulencia como la toxina citotóxica distender (cdtA, cdtB y cdtC) asociada a la detención del ciclo celular, así como la presencia de los genes *pldA* y *CadF* que están asociados a la adhesión celular. Mencionaron también que, secuenciaron el genoma de tres aislamientos de *Campylobacter jejuni* los cuales son los primeros genomas de aislamientos Chilenos de *Campylobacter jejuni* disponibles en la bases

de datos públicas y brindan información relevante sobre los determinantes genéticos de virulencia, RAM y posible origen de la cepa. *C. jejuni* asociado con la infección humana en este país. .

Igwaran y Okho (2019) en su artículo de revisión titulado “Human campylobacteriosis: A public health concern of global importance” publicado en la revista Heliyon, mencionaron que, *Campylobacter* es uno de los principales patógenos de causar infecciones gastrointestinales bacterianas en el mundo, así mismo indicaron que *Campylobacter* es una zoonosis importante de infección bacteriana transmitida por alimentos, y los animales de granja son los principales reservorios de especies de *Campylobacter* y la causa principal de campilobacteriosis en el mundo. Mencionaron también que, su patogenicidad está relacionado con diversos factores de virulencia, que incluyen: motilidad y flagelos, quimiotaxis, adhesión, producción de toxinas, invasión, otros mecanismos de virulencia como La actividad de las sialiltransferasas (*cstIII*) y el gen *wlaN* está implicados en la producción de lipopolisacáridos suman a la patogenicidad de *Campylobacter*.

Wieczorec et al, (2018) en su estudio titulado “Antimicrobial Resistance and Virulence-Associated Traits of *Campylobacter jejuni* Isolated From Poultry Food Chain and Humans With Diarrhea” publicado en la revista Frontiers in microbiology, mencionaron que el objetivo de su estudio fue determinar la prevalencia de marcadores asociados a la virulencia y la resistencia a los antimicrobianos en 624 cepas de *C. jejuni*, aislados de las heces de aves de corral (n = 160), canales de aves de corral (n = 157), carne de aves de corral (n = 152) y de humanos (n = 155). Todas las cepas de *Campylobacter* aisladas de humanos presentaron 9 de 13 genes (*flaA*, *cadF*, *docA*, *racR*, *cdtA*, *cdtB*, *cdtC*, *ciaB* y *sodB*) asociados a la virulencia de este patógeno. La presencia de estos marcadores también fue alta en cepas de aisladas de heces, canales y carne de pollo, aunque no todos fueron identificados en el 100% de los aislamientos. Por otro lado, solo el 1,9%, 15.2 y 20.5% del total de cepas

presentaron el gen *virB11*, *wlaN* e *iam* respectivamente. Mencionaron también que, los aislados de *C. jejuni*, independientemente del origen, el 92.5% , 88.9% y 68.4% presentaron resistencia elevada a ciprofloxacina, ácido nalidíxico y tetraciclina respectivamente, y que en el caso de la ciprofloxacina, las cepas de *Campylobacter* aisladas a partir de heces y carne de aves de corral fueron significativamente más resistentes que los obtenidos de humanos. y se observó la misma relación para la tetraciclina, donde los aislamientos de *C. jejuni* a partir de heces de aves de corral fueron más resistentes que los aislados de canales y origen cárnico. Así mismo el 18.4% presentaron resistencia a la estreptomicina y solo 5 el 0.8% de cepas mostraron resistencia a la eritromicina.

Wakerley et al. (2016) en su carta al editor titulado “*Risk of Guillain–Barré syndrome from fresh chicken in the United Kingdom*” publicado en la revista *Journal of Acute Medicine*, mencionaron que, en un estudio realizado por de la Autoridad de Normas Alimentarias- Inglaterra indicaron que casi dos tercios de los pollos vendidos por los principales expendios al por menor en Inglaterra estaban contaminados con *Campylobacter*. En esta encuesta se analizaron 4,011 muestras de pollo fresco producido en Inglaterra durante febrero de 2014 y febrero de 2015. Indicaron también que, la contaminación de la piel osciló entre el 66% y el 80% entre los minoristas, Así mismo, mencionaron que se aislaron *Campylobacter* aproximadamente del 7% del embalaje exterior. La *Campylobacteriosis* en el mundo es un tiene mucha importancia en la salud pública y neurológica, así mismo no solo es responsable de producir enfermedades gastrointestinales y enfermedades transmitidas por alimentos, sino que también, desencadena el síndrome de Guillain-Barré, la causa más común de parálisis flácida en todo el mundo.

Jackson et al. (2014) realizaron el estudio “*Binational outbreak of Guillain–Barré syndrome associated with Campylobacter jejuni infection, Mexico and USA, 2011*”, publicado en la revista *Epidemiology & Infection*, donde señalaron que en el 2011, se

identificaron casos sospechosos de síndrome de Guillain Barré (SGB) post infección por *Campylobacter jejuni* en San Luis Rio Colorado, Sonora, México y el condado de Yuma, Estados Unidos. En la investigación de brote se identificaron 26 pacientes; 18 de Sonora y 8 de Arizona, de los cuales 21 (18%) pacientes presentaron antecedentes de diarrea con SGB que informaron antecedentes de diarrea, y el 61% de los 18 pacientes evaluados presentaron IgM de *C. jejuni*. Mencionaron también que, en un estudio de casos y controles, todos los pacientes con SGB de Arizona viajaron a SLRC durante el periodo de exposición vs.45% de los controles emparejados. El estudio de la exposición y evaluación ambiental sugirieron que los casos de GBS fueron a consecuencia de un gran brote de infección por *Campylobacter jejuni* por el consumo de agua del grifo contaminado en la ciudad de SLRC. Indicaron también que, el trabajo colaborativo binacional fue muy importante para investigar este brote de SGB en la frontera de México y Estados Unidos en el 2011.

Nyati y Nayti (2013) en su trabajo de revisión titulado “*Role of Campylobacter jejuni Infection in the Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome: An Update*” publicado en la revista BioMed Research International, mencionaron que actualmente el conocimiento sobre la transmisión por *Campylobacter jejuni* en seres humanos se ha incrementado en las últimas décadas, indicando también que la transmisión por *C. jejuni* es la causa más común de gastroenteritis bacteriana, en algunas oportunidades superando a infecciones causadas por *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli*, y que la mayoría de las transmisiones son adquiridos por el consumo de carne de aves de corral crudas o poco cocidas, leche no pasteurizada y agua contaminada. Mencionaron también que los nuevos métodos para la detección de *C. jejuni*, han permitido su asociación con nuevas patologías, indicaron también que después después de este gran éxito, se han reportado trabajos que mencionan la aparición del SGB después de una infección por *Campylobacter jejuni*. Por lo tanto, *C. jejuni* actualmente se considera como uno de los patógenos principales que desencadena el SGB.

Describen también, que el mimetismo molecular entre las estructuras de lipooligosacáridos (LOS) sialilados de la envoltura celular de *Campylobacter jejuni* y los epítomos de gangliósidos en los nervios humanos, generan una respuesta inmune de reacción cruzada, provocando un daño nervioso autoinmune. Si bien *C. jejuni* se asocia con varias formas patológicas de SGB, los subtipos axonales que siguen a la infección por este patógeno pueden ser más graves. Indicaron también que, la existencia de mucha información sobre el SGB, aún los estudios sobre la asociación de *Campylobacter jejuni*-SGB no son concluyentes.

Zhang et al. (2010) realizaron el trabajo “*Association Study Between an Outbreak of Guillain-Barre Syndrome in Jilin, China, and Preceding Campylobacter jejuni Infection*”, publicado en la Revista *Foodborne Pathogens and Disease*, mencionaron que, durante junio a julio del 2007, se produjeron 36 casos de síndrome de Guillain Barré SGB ocurrido en el norte de China. Se realizaron estudios para investigar la asociación entre una infección previa por *Campylobacter jejuni* y este brote, donde encontraron anticuerpos anti *Campylobacter jejuni* en un número mayor de pacientes con SGB (IgM 84%, IgG 87.5%) que en los pacientes sanos (IgM 33%, IgG 27%). La IgG anti-GM1 fue el anticuerpo anti-gangliósido dominante entre los pacientes con SGB. Así mismo se obtuvieron siete aislados de *C. jejuni* (cuatro de heces humanas y tres de muestras de aves de corral tomadas de las casas de los pacientes), mencionaron también que, se utilizaron análisis de serotipo y moleculares para determinar la relación genética entre estas cepas de *Campylobacter jejuni*. Los cuatro aislamientos humanos, recolectados de pacientes del mismo distrito, fueron idénticos tanto por la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) como por la tipificación de secuencias multilocus (MLST), lo que sugieren que estos pacientes tenían una fuente común de infección, asignando un nuevo tipo de secuencia, el ST 2993, a los aislados de *Campylobacter jejuni* de humanos, tres de los cuales pertenecían al serotipo Penner

termoestable (HS): 41. Concluyendo que, las cepas de *Campylobacter jejuni* aislados de humanos fueron diferentes de los aislados obtenidos de muestras de aves de corral, y que la infección anterior por *Campylobacter jejuni* ST 2993 desencadenó este brote de SGB en China.

1.4.2 Antecedentes nacionales

Ramos et al. (2021) en su estudio titulado “Guillain-Barré Syndrome outbreak in Peru 2019 associated with *Campylobacter jejuni* infection”, publicado en la revista *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, mencionaron que el objetivo de su estudio fue identificar los fenotipos clínicos y desencadenantes infecciosos en el brote de síndrome de Guillain Barré (SGB) ocurrido en Perú durante el 2019. Para ello recolectaron datos clínicos de pacientes con SGB ingresados en un hospital de Lima, Perú, entre mayo y agosto del 2019, utilizaron también métodos moleculares, inmunológicos y microbiológicos para identificar los agentes infecciosos causales. Se compararon los sueros de 41 controles con casos con anticuerpos contra *Campylobacter jejuni* y gangliósidos. También realizaron el análisis del genoma de 4 aislados de *Campylobacter jejuni*. Los 49 pacientes incluidos en este estudio tenían edades entre 30-54 años, y 28 (57%) fueron varones. Treinta y dos (65%) tuvieron síntomas de una infección anterior: 24 (49%) diarrea y 13 (27%) infección del tracto respiratorio superior. El 80% tuvo una forma motora pura de SGB, 21 (43%) tenían el subtipo electrofisiológico axonal y el 18% el subtipo desmielinizante. Se determinó infección reciente por *Campylobacter jejuni* en 28/43 (65%). Veintitrés casos frente a 11 controles tenían anticuerpos IgM y / o IgA contra *C. jejuni*. Los anticuerpos anti-GM1: fosfatidilserina y / o anti-GT1a: GM1 fueron fuertemente positivos en los casos. El análisis genómico mostró que las cepas de *Campylobacter jejuni* estaban estrechamente relacionadas y tenían el polimorfismo Asn51 en el gen *cstII*. Por lo que concluyeron que el brote de SGB del 2019 se

asoció con la infección por *Campylobacter jejuni* y que estas están vinculadas al SGB las cuales circulan ampliamente en diferentes partes del mundo

Munayco et al.. (2020) realizaron la investigación “*Large Outbreak of Guillain-Barré Syndrome, Peru, 2019*”, publicada en la revista *Emerging infectious Disease*, mencionaron que, durante la semana del 26 de mayo de 2019, el sistema de vigilancia del Ministerio de Salud de Perú detectó varios casos de sospecha de SGB que excedieron la incidencia esperada de 1.2 casos / 100,000 personas / año (es decir, 29 casos / año), indicaron también, que del 20 de mayo al 27 de julio de 2019, se identificó 683 casos sospechosos o confirmados de SGB en Perú. Los brotes más grandes de SGB han involucrado entre 30 y 50 casos, excepto los brotes grandes de SGB asociados con la infección por el virus del Zika; por lo tanto, este brote fue extremadamente inusual debido a su tamaño. De los casos, 32 (6,9%) fueron Brighton nivel 1, 188 (27,5%) Brighton nivel 2 y 463 (67,7%) Brighton nivel 3. Clasificaron los casos de Brighton niveles 1 y 2 como confirmados, y Brighton nivel 3 casos como sospechosos. Nueve de los 24 departamentos de Perú notificaron casos de SGB, lo que resultó en una incidencia anualizada de 30,9 casos /100.000 personas /año. Las muestras clínicas recibidas por el Instituto Nacional de Salud fueron: suero (622 muestras), orina (191), líquido cefalorraquídeo (230), muestras de hisopos nasales y faríngeos (394) y heces (362). Detectando *Campylobacter* spp. en 19 (5,2%) muestras fecales, de los cuales se aislaron 8 cepas de *Campylobacter jejuni* biotipo los cuales presentaron un ST 2993 asociado con brotes de SGB en China. Estos resultados apoyan la hipótesis de que este brote sin precedentes de SGB se relacionó con un antecedente de brote *Campylobacter* con fuente puntual. Sin embargo, no se informaron enfermedades diarreicas poco antes o durante el brote de SGB;

Pascoe et al.. (2020) en su estudio titulado “*Genomic epidemiology of Campylobacter jejuni associated with asymptomatic pediatric infection in the Peruvian Amazon*” publicado

en la revista PLOS Neglected Tropical Diseases, mencionaron que, *Campylobacter* es la principal causa bacteriana de gastroenteritis en el mundo y su incidencia es alta en los países de ingresos bajos y medios (PIBM). La epidemiología de las enfermedades en estos países son diferente a los países de ingresos altos. En los PIBM, la infección entre los niños y el portador asintomático está asociado la con desnutrición, crecimiento atenuado en la primera infancia y desarrollo cognitivo y físico deficiente. En este estudio, secuenciaron los genomas de 62 *Campylobacter jejuni* aislados de niños de la Amazonía peruana para investigar los genotipos asociados con la gravedad de la enfermedad variable y la fuente de infección. Entre los genotipos comunes que circulan en el mundo y los genotipos locales raramente vistos antes, ningún linaje fue responsable de la infección sintomática o asintomática, lo que sugiere un papel importante para los factores del huésped. Sin embargo, al igual que en muchos otros países, las cepas asociadas a las aves de corral fueron probablemente una fuente importante de infección humana, pero casi la mitad de los casos de enfermedades locales (15 de 31) se atribuyeron a genotipos que son raros fuera de Perú. Por lo que concluyeron que, la infección asintomática no se limitó a un solo linajes humanos adaptados, sino que resultó de cepas filogenéticamente divergentes, lo que sugiere un papel importante de los factores del huésped en la epidemiología críptica de la campilobacteriosis en los PIBM.

Pachas et al.. (2020) en su estudio titulado “Agentes infecciosos en muestras biológicas de pacientes con síndrome de Guillain-Barré en Perú, 2018-2019” publicado en la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, mencionaron que, la finalidad del estudio fue mostrar los resultados del análisis de las muestras biológicas de los pacientes con SGB, las cuales fueron analizadas en el Instituto Nacional de Salud entre el 2018 y 2019, a fin de identificar arbovirus, virus respiratorios, enterovirus y enterobacterias, entre las muestras biológicas. El estudio muestra un total de 2051 muestras biológicas obtenidas de 906 casos con SGB, donde tres pacientes fueron positivo a dengue y tres a Zika. Se

recuperaron cepas de *Campylobacter jejuni* en 19 muestras fecales, las cuales pertenecían al genotipo ST2993, genotipo que fue reportado en un brote de SGB en China.

Mateo (2020) en su análisis de la situación en salud titulado “*Perfil clínico-epidemiológico del Síndrome de Guillain Barré en el Perú: Un análisis basado en la vigilancia epidemiológica 2018 – 2020 (semestre I)*”, mencionó en su análisis que, durante el 2018 y hasta el primer semestre de 2020, se reportaron 1783 casos, donde el 97% correspondieron con la definición de caso de SGB. Mientras que el 71% cumplió con la definición de caso de nivel de certeza 3, el 21% el nivel de certeza 2 y el 6% el nivel de certeza 1. En 2018, se registraron casos en 21 departamentos, con un incremento en el segundo trimestre en La Libertad, Lima y Cajamarca. En el 2019, se registraron casos en 23 departamentos, con incremento entre mayo hasta julio en Lima, Piura, Junín, La Libertad, Lambayeque y Callao, y otro incremento entre octubre hasta noviembre en Lima, Piura, La Libertad y Lambayeque. Así mismo hasta el primer semestre del 2020, se registraron casos en 21 departamentos con incremento en Lima, Junín, Piura y Cajamarca. Sin embargo en abril los casos disminuyeron al ingreso del SARS-Cov-2 al país. En este estudio concluyeron que la tasa de letalidad en el 2018, 2019 hasta el primer semestre del 2020 fue 0,79, 3,18 y 1,38 respectivamente por cada 100 mil habitantes. El análisis general por regiones mostró que el 79% de la casuística se concentró Lima-Callao y la región norte. La tasa más alta de mortalidad en el 2018 ocurrió en Lambayeque; en el año 2019, fue en Piura; y en el año 2020 (I semestre) fue en Junín y Cajamarca.

Schiaffino et al. (2019) en su estudio titulado “Antibiotic Resistance of *Campylobacter* Species in a Pediatric Cohort Study” publicado en la revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, mencionaron que el objetivo fue determinar la resistencia fenotípica a los antimicrobianos y la epidemiología de *Campylobacter* spp. de un entorno de bajos recursos. Siguió una cohorte de nacimiento de 303 niños hasta los 5 años de edad.

Las muestras fecales de niños asintomáticos (10,008) y niños con diarrea (3,175) fueron cultivados para la detección de *Campylobacter* y determinación de la resistencia a los antibióticos. La resistencia a los antimicrobianos en los aislados de *Campylobacter jejuni* y otras especies de *Campylobacter* obtenidos durante la vigilancia y casos con diarreas diarrea fueron comparados. Evaluaron también la asociación entre la exposición personal a los macrólidos y la posterior aparición de cepas de *Campylobacter* spp. resistente a los macrólidos. De 917 cepas de *Campylobacter*, el 77,4% de los aislados de *C. jejuni* y el 79,8% de los aislados de otras especies de *Campylobacter* presentaron resistencia a la ciprofloxacina, mientras que el 4,9% de los aislados de *C. jejuni* y el 24,8% de los aislados de otras especies de *Campylobacter* no presentaron sensibilidad a la azitromicina. Así mismo, de los 303 niños, 33,1% de aislados de *Campylobacter* no fueron sensibles ciprofloxacina como a la azitromicina. La exposición personal a los macrólidos no afectó el riesgo de resistencia en *Campylobacter*. El 94,0% de los aislados de *Campylobacter* presentaron sensibilidad a la amoxicilina y al ácido clavulánico. Determinaron también, la existencia de una elevada incidencia de infecciones por *Campylobacter* resistentes a quinolonas y macrólidos en lactantes menores de 2 años. Concluyeron que este estudio muestra evidencia para proponer la amoxicilina y el ácido clavulánico como tratamiento para la campilobacteriosis.

Munayco et al. (2019) realizaron la investigación “*Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú*”, publicada en la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, mencionaron que, la finalidad de su estudio fue describir la epidemiología del síndrome de Guillain-Barré (SGB) en el Perú, mediante análisis de datos secundarios sobre las salidas hospitalarias del MINSA (2012 – 2017), EsSalud y de SuSalud (2015 y 2017), y datos nacionales de mortalidad (2014-2016). Estimaron también la incidencia, tasa de letalidad y mortalidad por grupos etarios, sexo y departamento. Según el reporte del MINSA se registraron 955 casos de SGB desde el 2012 y 2017, con una mayor frecuencia en varones

de 20 a 59 años. La incidencia nacional de SGB fue de 0,62 (2015), 0,92 (2016) y 0,91 (2017) por cada 100 mil habitantes. La tasa de letalidad general fue de 3,5%, con más frecuencia en >60 años. Asimismo, Lima concentró más del 40% de casos de SGB y Cusco, Lima, Callao, Lambayeque y Arequipa tuvieron la mayor incidencia. Concluyendo este estudio brinda información importante para entender el comportamiento epidemiológico del SGB en el Perú, a fin de garantizar una buena atención a los pacientes a nivel nacional.

Maguiña (2019) en su análisis titulado “Lecciones aprendidas del brote de Guillain-Barré durante el 2019” publicado en la revista Acta Medica Peruana, menciona que, en el año 2018 surge el primer brote de SGB, en el departamento de la Libertad, con 54 casos, el cual no trascendió a otras regiones. En el 2019, hasta la primera semana de noviembre se tuvieron aproximadamente 1021 casos, este brote fue distribuido rápidamente a muchas regiones del país, afectando a adultos, así mismo predominó la forma ascendente clásica y en relación a la forma a la descendente que fue predominante al inicio del brote. El Instituto Nacional de Salud identificó *Campylobacter jejuni* en 12 muestras de pacientes con SGB. Las causas de este brote SGB, aun no están dilucidadas, sin embargo la deficiente situación sanitaria del nuestro país, son propicios para el predominio de muchas etiologías infecciosas, asociados al SGB. Mencionó también que, en 1982 se confirmó el primer caso de SGB y se asoció a *Campylobacter jejuni*. El autor indica también que la forma atípica del SGB la neuropatía aguda motora axonal (AMAN) se la asocia frecuentemente con esta bacteria. Concluyendo que este brote de SGB revela los grandes problemas de salud desde hace varias décadas, por lo que plantea invertir en la salud de la población peruana.

Moya et al. (2018) en su carta al editor titulado “Alta resistencia antimicrobiana a fluoroquinolonas por *Campylobacter* en pacientes pediátricos de un hospital peruano”, publicada en la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, mencionaron que, con la finalidad de determinar la sensibilidad antibiótica de *Campylobacter* aislados de

pacientes pediátricos sintomáticos, realizaron un estudio en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé en dos periodos comprendidos entre noviembre de 2012 a febrero de 2013, y diciembre de 2014 a julio de 2015, periodos que fueron establecidos por la alta frecuencia de aislamientos de enteropatógenos durante los meses de verano. Incluyeron en este estudio muestras fecales de neonatos hasta los 24 meses, con reacción inflamatoria positiva. Como resultado, obtuvieron 150 aislamientos de *Campylobacter*; *Campylobacter coli* 62 (41%), *Campylobacter jejuni* 44 (30%) y *Campylobacter* spp. 44 (30%). De los cuales, 131 (87%) fueron resistentes ciprofloxacino y 11 (7,3%) a eritromicina mediante el método de disco difusión, sin embargo cuando analizaron el MIC evidenciaron que la solo 121 (80.7%) cepas presentaron resistencia a ciprofloxacina, y la sensibilidad intermedia disminuyó a dos cepas (1,3%), 3 veces menos que los obtenidos por el método de disco difusión. Además, 07 aislamientos presentaron resistencia a ciprofloxacino y eritromicina; tres fueron *Campylobacter coli*, dos *Campylobacter jejuni* y dos fueron *Campylobacter* spp. Mencionaron también que, 110 (73 %) pacientes tenían menos de un año, y 80 (53,3 %) pacientes presentaron resistencia a ciprofloxacino. Por lo que en este estudio reportaron una resistencia significativa a las fluoroquinolonas y baja resistencia a los macrólidos.

Lluque et al. (2017) en su estudio titulado “Virulence and Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* spp. from a Peruvian Pediatric Cohort” publicado en la revista Científica (Cairo), mencionaron que el objetivo de su estudio fue analizar la presencia de factores de virulencia y mecanismo de resistencia a quinolonas y macrólidos en *Campylobacter* spp. de un estudio de cohorte pediátrico en Lima, incluyendo 149 aislamientos: 39 *Campylobacter jejuni* y 24 *Campylobacter coli* fueron de casos diarreicos; 57 *Campylobacter jejuni* y 29 *Campylobacter coli* como controles. El gen *cadF* y todos los genes del operón *cdtABC* fueron significativamente más frecuentes entre *C. jejuni* el marcador *iam* fue más frecuente en *C. coli*, No se observaron diferencias en los factores de virulencia entre casos y

controles. El 90,4% y 88,7%, fueron resistentes a tetraciclina y a las quinolonas respectivamente. El 13% (*C. jejuni* 4,3%; *C. coli* 26,1%) fueron resistentes a los macrólidos. La resistencia a la ciprofloxacina se relacionó con la mutación del gen de GyrA Thr86, mientras que 13 de los 15 cepas resistentes a macrólidos presentaron una mutación en el gen ARNr 23S (A2075G). Se observaron diferencias en la presencia de factores de virulencia y niveles alarmantes de resistencia a los agentes antimicrobianos ensayados entre *C. jejuni* y *C. coli*.

1.5 Justificación de la investigación

Justificación teórica: En cuanto a la justificación teórica este estudio, se profundizó la revisión de diferentes publicaciones disponibles nacionales e internacionales que evidencian que el síndrome de Guillain Barré es una enfermedad precedida por un proceso infeccioso, y en la mayoría de los casos relacionan a *C. jejuni* como responsable de este síndrome. Estos antecedentes bibliográficos fortalecieron el conocimiento de este síndrome y los agentes infecciosos relacionados con esta enfermedad, los cuales orientaron a suponer que el brote de SGB ocurrido en nuestro país durante el 2019 y 2020 fueron a causa de *C. jejuni*.

Justificación práctica: Desde el punto de vista práctico, este estudio contribuye en el conocimiento del agente causal del brote de SGB ocurrido en nuestro país el cual es considerado el más grande ocurrido en el mundo, lo cual permitirá fortalecer la vigilancia nacional de *Campylobacter jejuni*, así como establecer programas de prevención en el control de todo el proceso de la cadena alimentaria (producción, elaboración, manufactura) y la industrialización de los alimentos tanto comercialmente como en los hogares.

Justificación metodológica: Desde el punto de vista metodológico, se aplicaron herramientas metodológicas y formularios de recolección de datos validados por juicio de

expertos, los cuales permitieron obtener datos valiosos, para el análisis de epidemiología molecular de *C. jejuni* aisladas de pacientes con SGB mediante la filogenómica, de manera válida y confiable, a fin de establecer evidencia científica si este patógeno cumple con las características genómicas de inducir esta enfermedad.

1.6. Limitaciones de la investigación

- La limitación más importante este estudio fue el número de cepas a estudiar, se contó con un total de 26 cepas de *Campylobacter jejuni*: 20 cepas de *C. jejuni* aislados de pacientes con SGB y 06 cepas aislados de aves de corral, las cuales fueron aisladas durante el brote de SGB en el año 2019 hasta marzo del 2020, son los únicos aislamientos de representación nacional.
- Esta limitación se verá compensada mediante la inclusión en el análisis genómico de 70 secuencias de *C. jejuni* aisladas de pacientes con EDA de Perú y *C. jejuni* asociadas a SGB reportadas por otros países.

1.7. Objetivos

1.7.1. Objetivo General

Determinar el impacto en la salud pública de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con síndrome de Guillain Barre. Perú, 2019 - 2020.

1.7.2. Objetivos Específicos

- Identificar los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con el SGB.
- Determinar la presencia de genes los responsables de la virulencia y resistencia antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con el SGB.

- Describir las características genéticas de los lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni* similares a gangliósidos humanos aislados de pacientes con el SGB.
- Determinar la diversidad genética de *Campylobacter jejuni* aislados de pacientes con SGB mediante análisis de genoma completo.
- Analizar la relación genómica que existe entre *Campylobacter jejuni* aislados de pacientes con SGB, aves de corral y enfermedades gastrointestinales.

1.8 Hipótesis

Los resultados del análisis de epidemiología molecular de *C. jejuni* aislados de pacientes con SGB genera un impacto positivo en la salud pública.

II. Marco teórico

2.1 Marco conceptual

2.1.1 *Campylobacter jejuni*

Campylobacter jejuni es una bacteria Gram negativa, considerada como la causa más frecuente de diarrea en humanos en el mundo, una de las bacterias que se encuentra principalmente relacionada con el síndrome de Guillain-Barré y otras manifestaciones extra intestinales. Considerados como comensales frecuentes en el tracto gastrointestinal de los animales, especialmente aves de corral (Orihuel et al., 2015)

2.1.2 *Síndrome Guillain Barre*

El síndrome de Guillain Barre (SGB), es una polineuropatía desmielinizante aguda inflamatoria autoinmune ocasionada por una respuesta inmune celular, contra un antígeno de mielina periférica, cuya etiología aún no está claramente establecida. Sin embargo el trastorno suele aparecer unos días o semanas después de que la persona presente síntomas de infección respiratoria o gastrointestinal (Ballón y Campos 2017)

2.1.3 *Salud pública*

La Salud Pública es la práctica social integrada que tiene como sujeto y objeto de estudio, la salud de las poblaciones humanas y se le considera como la ciencia encargada de prevenir la enfermedad, la discapacidad, prolongar la vida, fomentar la salud física y mental, mediante los esfuerzos organizados de la comunidad, para el saneamiento del ambiente y desarrollo de la maquinaria social, para afrontar los problemas de salud y mantener un nivel de vida adecuado (Calderón, 2018).

2.2 Bases Teóricas de la investigación

2.2.1 *Campylobacter jejuni*

2.2.1.1. Taxonomía de *Campylobacter*. El término *Campylobacter* deriva del griego baktron (bacilo) y campylos (curvo) y, fue denominado así para diferenciarlos del género vibrio, cuya apariencia es muy similar. Se considera a la campilobacteriosis como una zoonosis mundial. *C. jejuni* pertenece al reino Bacteria, Phylum Proteobacteria, Clase *Epsilonproteobacteria*, Orden *Campylobacterales* y familia *Campylobacteriaceae*. La taxonomía del género *Campylobacter* se ha modificado muchas veces en el transcurso del tiempo hasta la actualidad; sin embargo, esta especie pertenece al grupo de las campilobacterias termófilas (Debruyne et al., 2008; On, 2001).

En el año 1886, Theodor Escherich describió por primera vez una bacteria espiralada que no podía ser cultivada del contenido del colon de niños y gatos fallecidos a causa del “cólera infantum” (Fridmann, 2014). Este es el primer reporte de un microorganismo que hoy en día se conoce como *Campylobacter*. Hasta principios del siglo XX, no era posible cultivar estos microorganismos (Skirrow y Butzler, 2000; Park, 2002). Luego, en 1909, los veterinarios McFadyean y Stockman identificaron una bacteria parecida a *Vibrio*. Este fue aislado de abortos de animales infectados (McFadyean, 1913).

Debido a su similitud morfológica con *Vibrio cholerae*, esta bacteria ha sido clasificada como *Vibrios*. Años más tarde, Cinco años más tarde Smith concluyó que los bacterias espiraladas que descubrió en abortos de bovinos y las bacterias identificadas por McFadyean y Stockman formaban parte de la misma especie (Smith et al., 1919), a la que llamó *Vibrio fetus*. *Campylobacter fetus* (*Vibrio fetus*) fue reconocido como patógeno del ganado vacuno y ovino, y otras bacterias relacionadas a esta posteriormente se denominaron como *Vibrio jejuni* recuperado del yeyuno de vacas, y *Vibrio coli* de cerdos (Doyle, 19; Jones et al., 1931).

En 1957, Elizabeth King, investigó un grupo de bacterias relacionadas a vibrios asociadas con enfermedades intestinales en humanos y fue la primera en estudiar a detalle la cepa en humanos. Ella distinguió entre *Vibrio fetal*, *Vibrio jejuni* y *Vibrio coli*, aunque conservó el nombre provisional de "Vibrio relacionado" (King, 1957). Posteriormente, en base a sus características de ADN, metabolismo y condiciones de crecimiento, en 1963 Sébad y Veron proponen el género *Campylobacter*, diferenciándolos de esta manera de vibrios spp. (Silva et al., 2011). Una década después, Verón y Chatelain dilucidaron la taxonomía y propusieron cuatro especies distintas en género *Campylobacter*: *C. fetal*, *C. coli*, *C. jejuni* y *C. sputorum* (Véron et al., 1973).

El aislamiento de *Campylobacter* a partir de muestras fecales estaba relacionada a las exigencias nutricionales y a la contaminación con coliformes. Esta dificultad mejoro al emplear medios selectivos y métodos de cultivo utilizando papel filtro (Dekeyser et al., 1972, Buzler et al., 1973). En 1977, el cultivo de *Campylobacter* mejoró con el uso de medios de cultivos suplementados (vancomicina, polimixina B y trimetoprim), dejando en algunos casos método del filtro (Skirrow, 1977). Estos medios selectivos permitió el aislamiento de *Campylobacter* de diversas fuentes, (humanas, animales y ambientales), así mismo proponen la inclusión gradual de nuevas especies, aprobándose la nueva familia Campylobacteriaceae (Vandamme et al., 1991). En la actualidad esta familia consta de 4 géneros: *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Sulfurospillium* y *Dialospillium*.

2.2.1.2. El género *Campylobacter*. El género *Campylobacter* actualmente consta de 34 especies, 14 subespecies y 2 biovares (<http://www.bacterio.net/>) . *C. jejuni* y *C. coli* son las especies patógenas más importantes que representan aproximadamente el 90% de las infecciones en humanos (Tam et al 2003).

2.2.1.3. Características morfológicas y fisiológicas

Campylobacter es un bacilo Gram negativo cuyo tamaño va de 0,2 a 0.8 μm x 0,5–5 μm , son curvos, espiralados o en forma de S. Presenten un flagelo polar el cual le confiere motilidad (Vinzent, 1947). *Campylobacter* no forma esporas ni fermentan la sacarosa, por lo que es considerado un microorganismo altamente exigente, El cual se atribuye al tamaño de su genoma (Griffiths et al., 1990). Crece en un ambiente microaerofílico (5% O₂ oxígeno, 10% CO₂ y 85% de N (Lapierre, 2013). Son oxidasa negativa; no fermenta ni oxida los carbohidratos, la fuente de energía la obtienen de los aminoácidos o productos del ciclo de Krebs (Vandamme, 2000). La mayoría de las *Campylobacterias* crecen a una temperatura óptima de 37°C, sin embargo *C. jejuni* crece a 42° C, e incapaces de crecen por debajo de 30° C (Levin, 2007).

2.2.1.4. Identificación. La identificación y diferenciación de especie de este patógeno infeccioso por lo general suele ser muy complicado mediante metodologías convencionales (Solis et al., 2011). Los métodos en base a reacciones bioquímicas, son las más empleadas de manera rutinaria desde hace muchos años, así como la capacidad de *Campylobacter jejuni* de hidrolizar el ácido hipúrico, a diferencia de otras especies de *Campylobacter* (Nakari et al., 2008). Además con la implementación de medios cromogénicos ha sido posible la identificación de *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* y *Campylobacter lari*. El Agar *Campylobacter* RAPID es un medio cromogénico (Bio-Rad, EEUU), que permite la identificación de estas especies a partir de diferentes muestras (Alimentos y medio ambiente). El aislamiento de *Campylobacter* a partir de pollos con este agar cromogenico han demostrado ser muy bueno al ser comparado con los medios mCCDA (Inglaterra) y CFA (Francia) (Seliwiorstow et al., 2014).

Igualmente existen otros productos no automatizados, como el sistema Campy API (Francia) Este es un mini método de identificación bioquímicas que van desde reacciones convencionales hasta enzimáticas (Martiny et al., 2010), a diferencia del Microgen *Campylobacter* látex (Inglaterra) otro producto comercial per emplea la técnica de aglutinación para la identificación de *Campylobacter* a partir de muestras provenientes de pacientes sospechosas de una gastroenteritis bacteriana.

Los grandes avances en biología molecular han llevado al desarrollo de varios métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Así como la PCR en tiempo real (Ivanova et al., 2014) y la PCR multiplex (Pavlova et al., 2016), tanto para la detección directa, así como para la identificación de aislados. En base a esto, se desarrolló el kit *Campylobacter* iQCheck™ (EE. UU.), que permite la detección cualitativa de fragmentos específicos de ADN de *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* y *Campylobacter lari* de forma sencilla y rápida, a partir de alimentos y medio ambiente. Además se desarrollaron técnicas de hibridación (Fontanot et al., 2014). Denis et al. (1999) desarrollaron una PCR multiplex que permite diferenciar rápidamente *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* a partir de una muestra (Denis et al., 1999), sin la necesidad de pruebas bioquímicas para diferenciar especies.

Hoy en día existen diversas casas comerciales que ofrecen productos automatizados para detectar *Campylobacter* y otras bacterias entéricas de manera fácil y rápida a partir de muestras fecales, tales como el Filmarray (Francia), STATdx (Alemania) y Seegene. Así mismo la espectrometría de masas (MALDITOF, EE.UU), que actualmente, es considerado como una de las principales herramientas para la identificación rápida y precisa de cepas de *Campylobacter* (Bessede et al., 2011; Lawton et al., 2018).un aislado obtenido de las muestras a analizar (Bessede et al., 2011; Lawton et al., 2018).

2.2.1.5. Patología causada por *Campylobacter*. Las especies de *Campylobacter* son uno de los principales patógenos asociados a infecciones intestinales, *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* son las principales especies que causan problemas gastrointestinales en humanos. La severidad de la enfermedad está asociado con la dosis infectiva Los estudios han demostrado que se requiere una dosis de 360 UFC/ml para desarrollar la enfermedad (Hara-Kudo et al., 2011). En otros estudios se ha demostrado que la colonización aumenta con la dosis, pero no con los síntomas o la severidad de la enfermedad (Johnson et al., 2017).

Los síntomas suelen aparecer entre el segundo y tercer día después de ingerir alimentos contaminados, pero la ingesta de dosis bajas de microorganismos puede retrasar el inicio de la enfermedad. *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* pueden contaminar a personas de todas las edades, pero se ha demostrado que afectan con mayor frecuencia a niños de menores de 5 años y jóvenes de 15 - 24 años (Amour et al., 2016).

La infección gastrointestinal es la principal condición médica causada por *Campylobacter*, sin embargo también está asociado a: la enfermedad inflamatoria intestinal, patologías del esófago, la periodontitis y alteraciones en la función del tracto gastrointestinal, colecistitis y neoplasia del colon (Kaakoush et al., 2015). Adicionalmente de las condiciones médicas mencionadas, la campilobacteriosis está asociada a infecciones extra gastrointestinales posterior a un proceso de infección gastrointestinal, así como el síndrome de Guillain Barré (Hughes et al., 1999), síndrome de Miller-Fisher (Salloway et al., 1996), bacteriemias, sepsis, absceso cerebral, meningitis, etc (Kaakoush et al., 2015).

2.2.1.6. Epidemiología. Las enfermedades originadas por este patógeno son consideradas de importancia en la salud pública mundial (EFSA-ECDC, 2016). En los últimos años, se ha observado un incremento de la campilobacteriosis en gran parte de países de América del norte, Comunidad Europea, Australia y en la mayoría de países de América latina, lo cual

representa un grave problema de salud pública, sin embargo en alguno de los casos no son observado con importancia por los responsables de la salud pública de cada país (Kaakoush et al., 2015). Así mismo la Campylobacteriosis en países avanzados en algunos casos son considerados endémicos, afectando sobre todo a niños, y la severidad disminuye con la edad, lo que podría estar relacionado con el desarrollo de la inmunidad. Por lo general en mucho de estos países, *Campylobacter* es recuperado de niños asintomáticos, sin embargo existen reportes donde se indica que la frecuencia de aislamientos de niños sintomáticos y asintomáticos no presenta una diferencia significativa (Coker et al., 2002).

El incremento de casos inusuales de *Campylobacter* es poco frecuente. Este incremento inusual por lo general es considerado como brotes de casos por encima de lo esperado en un periodo específico (<http://www.cdc.gov/mmwr>). No obstante, se ha observado que anualmente ocurre un evento de campilobacteriosis por cada persona adulta sana, y en la mayoría de los eventos solo se notifican los casos sintomáticos, trayendo como consecuencia datos irreales de los eventos ocurridos (Havelaar et al., 2016).

En la última década se ha observado un incremento de brotes en América del norte (Geissler et al., 2017), sin embargo en Europa suceden más eventos aislados que brotes. Mientras que en España, los casos de gastroenteritis ocasionados por *Campylobacter* fueron detectados predominantemente en niños menores de 5 años en los meses de verano (Berradre-Sáenz et al., 2017). Recientemente, en Perú se reportó un brote de Síndrome Guillain Barre asociado a *Campylobacter jejuni* ST 229 (Munayco, 2020). La notificación constante de eventos ocasionados por *Campylobacter* fortalece la vigilancia de *Campylobacter* en las regiones.

2.2.1.7. Transmisión. La vía de infección por *Campylobacter* por lo general se da por el consumo de alimentos contaminados, específicamente al consumir la carne de aves de corral

contaminados. Adicionalmente, se han reportado que algunos eventos de campylobacteriosis están relacionadas más a una infección cruzada, debido a la mala manipulación de los productos cárnicos, que al consumo de carne mal cocida (Mughini Gras et al., 2012). La otra vía de infección es de humano a humano o con animales infectados (Domingues et al., 2012). En un estudio realizado por Little et al., (2010) en Inglaterra, demostró que la infección vía fecal-oral ocasionó el 3% de los brotes por este patógeno durante 1992 a 2009 (Little et al., 2010). El consumo de productos lácteos no pasteurizados, podrían ser puede ser una fuente muy importante para la transmisión de *Campylobacter*. Por lo que, E.E.U.U. ha reportado el incremento de brotes por el consumo de leche durante 2007 al 2012 (Mungai et al., 2015).

Adicionalmente, se ha evidenciado que la transmisión por *Campylobacter* depende de la residencia del hospedero, donde sobresalen otras vías de infección como la participación de roedores y aves silvestres. En un estudio realizado por Strachan et al., (2009) donde comparó niños <5 años con campylobacteriosis en zonas rurales y urbanas se determinó que la infección por este patógeno ocurre generalmente en niños que habitan en zonas rurales (24.4%) de aquellos que habitan en zonas urbanas (6.4%) a consecuencia del consumo alimentos contaminados y mal cocidos. Además la presencia de roedores, juegan un rol importante en la transmisión de este patógeno en zonas rurales que en zonas urbanas.

También, se ha demostrado que la prevalencia de *Campylobacter* está relacionado con determinadas zonas geográficas, por lo que el riesgo de infección en los viajeros se ve incrementado (Kaakoush et al., 2015). Así mismo, se ha reportado que las personas que viajan al suroeste de así tienen mayor riesgo de infectarse que los que viajan de occidente a Europa.

2.2.1.8. Factores de Virulencia. Las especies de *Campylobacter jejuni* pueden resistir al estrés ocasionados por diversas condiciones ambientales el cual le ha permitido

sobrepasar por todo el tratamiento de la cadena alimenticia hasta su arribo en el ser humano. La presencia y expresión de factores de patogenicidad han permitido que estas se mantengan como patógenos en los alimentos y en algunos mamíferos (Dasti et al., 2010).

En la actualidad, los mecanismos de patogenicidad e inocuidad de *Campylobacter* no están totalmente dilucidados en aves, a pesar de haberse reportado tres etapas importantes en la patogenicidad de *Campylobacter* (Schnee et al., 2017): (i) Adhesión, por lo general está dado por las proteínas que codifican los genes *cadF* y *jlpA* (Jin et al., 2001), la motilidad está mediada por proteínas codificadas por los genes *flaA* y *flaB* (Guerry, 2007) y estrategias de quimiotaxis (Yao et al., 1997); (ii) La invasión y la supervivencia en las células del hospedero, está dada por el gen *ciaB* (Konkel et al., 1999), lo cual es importante en los procesos de colonización (Wysok et al., 2020); y (iii) la citotoxinas de distensión, está codificada por los genes *cdtA*, *cdtB* y *cdtC* (Purdy et al., 2000). Además, se ha demostrado la presencia de lipooligosacáridos (LOS) que están asociados a la patogenicidad de esta bacteria, el cual está codificado por el gen *wlaN* (Guerry et al., 2000), y el sistema de secreción tipo IV (T6SS), codificado por el gen *hcp*.

La estructura del lipooligosacárido presenta un oligosacárido y un lípido A en su cápsula, estructura que le permite evadir la respuesta inmune del hospedero permitiendo la adhesión e invasión (Guerry et al., 2000). Así mismo, se ha observado en diversos estudios que la adherencia de cepas mutantes de *Campylobacter* (sin capsula) en células INT-407 se ve reducida (Bacon et al., 2001). Además, se han descrito otros factores de patogenicidad como los mecanismos de captación de hierro (Hermans et al., 2011), tolerancia a la bilis, a los antibióticos y factores externos ambientales (Alfredson et al., 2007) se han considerado también como factores de patogenicidad:

A. Adhesión y colonización. El inicio de la patogénesis de *Campylobacter* está mediado por la movilidad a través de sus flagelos polares, lo cuales le permiten adherirse al

epitelio celular del intestino y sumado a ello, su diminuto tamaño, estas pueden atravesar el tubo digestivo. Estos flagelos (flagelina FlaA y FlaB) que cumplen una función muy importante durante el proceso de infección, los cuales están codificados por los genes *flaA* y *flaB* (Nachamkin et al., 1993). Análisis mutaciones determinaron que estudios de mutación han demostrado que la flagelina FlaA es indispensable en el proceso de colonización a diferencia del FlaB (Wassenaar et al., 1993). La quimiotaxis es otro mecanismo importante en la patogénesis (participación del gen *acfB*) que consiste en el movimiento bacteriano hacia el blanco favorable para colonizar al hospedero. Se ha reportado que en aves de corral, la quimiotaxis orienta a *Campylobacter jejuni* a colonizar el intestino (ciego) de las aves de corral, medidas por mucinas, glicoproteínas y condiciones químicas favorables (Hermans et al., 2011). La adherencia al epitelio celular es una condición para la colonización, las cuales están dadas por un grupo de adhesinas ubicadas en la pared celular de la bacteria (Jin et al., 2001), como la proteína exteARN CadF (Konkel et al., 1997), y la proteína *JlpA*, está última además favorece a la respuesta inflamatoria (Jin et al., 2003). Adicionalmente se han reportado que el gen *virB11* ubicado en el plásmido *pVir*, tiene un rol muy importante en la adherencia, así como en el desarrollo de una patología grave (Bacon et al., 2000).

B. Invasión. Posterior a la adherencia celular y colonización en el hospedero, se inicia la etapa de invasión, causando daño y alteración en el citoesqueleto celular del hospedero. En esta etapa se han reportado la participación de los genes *htrA* y *htrB*, algunos estudios indican que el gen *htrB* también se ha reportado en el género *Salmonella* (Phongsisay et al., 2007). Adicionalmente, el gen *ciaB*, también participa en esta etapa (Konkel et al., 2004).

C. Producción de citotoxinas. En el desarrollo de la patogénesis de *Campylobacter* es muy importante también destacar la presencia de las toxinas de distensión citoletal o CDT, cuya función es detener el ciclo celular ocasionando la muerte de células en cultivos de líneas celulares humanas. Actualmente, estas toxinas son las únicas identificadas en *Campylobacter*

jejuni, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter upsaliensis* (Johnson and Lior, 1988). En *Campylobacter jejuni* el rol de estas toxinas durante la patogénesis aún no está dilucidado, por lo que se piensa que podrían participar los procesos de invasividad y regulación de la respuesta inmunológica (Purdy et al., 2000). Esta toxina presenta tres subunidades (cdtA, cdtB y cdtC) y tiene una actividad ADNasa que conduce a la muerte celular (daño del ADN celular) (Ge et al., 2008). Así mismo, se ha reportado que la expresión de esta toxina por *Campylobacter* en ratones incrementa la virulencia incrementando de la permanencia de la enfermedad en el tubo digestivo, así como en el hígado.

Adicionalmente, se ha reportado recientemente sistemas de secreción en *Campylobacter*, considerado también como un mecanismo de patogenicidad porque permite la exportación de esta toxina (Bleumink et al., 2013). Estos sistemas de secreción tienen un rol muy importante en la severidad de la enfermedad por *Campylobacter jejuni*, así mismo se ha reportado que el gen *hcp*, es uno de los componentes de este sistema y su presencia se ha descrito en pacientes con diarreas con sangre. Se ha reportado también que la presencia de este gen en *Campylobacter* incrementa la destreza en los procesos de adherencia e invasión al epitelio de los enterocitos del hospedero (Lertpiriyapong et al., 2012). También, se ha reportado que en *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* recuperadas de aves de corral que sistema de secreción tipo 6 (T6SS) está relacionado con cepas más virulentas que las salvajes (Corcionivoschi et al., 2015).

D. Mimetismo molecular. El lipooligosacárido (LOS) que se encuentra en la membrana externa de *C. jejuni* es la molécula responsable de inducir los autoanticuerpos contra el GBS (Parker et al., 2005). El LOS de *C. jejuni* puede modificarse en gran medida mediante la adición de restos de carbohidratos al antígeno O, lo que da como resultado una

serie diversa de antígenos LOS entre las cepas de *C. jejuni* (Li et al., 2005). La adición de residuos de ácido siálico al antígeno O puede resultar en estructuras que son casi idénticas a los gangliósidos GM1, GD1a, GQ1b y GT1a que se encuentran en la superficie de las células nerviosas (Gilbert et al., 2002).

Se ha demostrado que los sueros extraídos de pacientes con GBS reconocen uno o más de estos gangliósidos, así como la superficie de cepas específicas de *C. jejuni* (Lardone et al., 2016). Si bien aún no es posible determinar quién es susceptible a estos trastornos autoinmunitarios, es posible predecir si una cepa de *C. jejuni* posee LOS sialilada y tiene el potencial de inducir el SGB. No está del todo claro qué gangliósido mimetizado en particular tiene más probabilidades de inducir SGB, pero parece que la adición de ácido siálico (sialilación) al LOS es necesaria para el mimetismo del gangliósido (Godschalk et al., 2004).

Hasta ahora se han descrito más de 20 tipos de LOS diferentes, pero los tipos A, B y C de LOS son los más comúnmente asociados con el SGB (Koga et al., 2006). Estos tres tipos de LOS contienen una variante del gen *cst*, que codifica una sialiltransferasa necesaria para la adición de ácido siálico al LOS. Los tipos A y B codifican el gen *cst-II*, mientras que el tipo C codifica *cst-III* (Gilbert et al., 2002). Las dos variantes de *cst* pueden agregar ácido siálico a una posición única o múltiples posiciones dentro del antígeno O del LOS para crear múltiples estructuras con mimetismo a los gangliósidos GM1, GT1a o GD1a (Koga et al., 2006). Además, la interacción entre moléculas LOS con diferentes patrones de sialilación puede producir estructuras que mimetizan gangliósidos adicionales (Koga et al., 2015), y los pacientes con SGB pueden desarrollar diferentes anticuerpos anti-gangliósidos en respuesta a los mismos gangliósidos mimetizados (Lardone et al., 2016). Por todo ello, los genes *cst* se eligieron como marcadores de cepas de *C. jejuni* que pueden producir LOS con mimetismo de gangliósidos. El gen *waaM*, que es necesario para la síntesis de LOS del núcleo, se utiliza

normalmente como control, ya que se encuentra en todas las cepas independientemente del tipo de LOS (Gilbert et al., 2002).

E. Resistencia a los antimicrobianos En *Campylobacter* como en otras bacterias, el incremento de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se debe a mutaciones puntuales en el cromosoma bacteriano o la adquisición de genes de resistencia antibiótica transmitidos por plásmidos y adquiridos mediante el proceso de conjugación. Sin embargo, la capacidad de estas cepas para adquirir e incorporar ADN por transformación natural es otro mecanismo potencial para la adición de genes de resistencia a los antimicrobianos en el cromosoma. (Elhadidy et al., 2020).

La resistencia a fluoroquinolonas y macrólidos en *Campylobacter* suele ser el resultado de mutaciones puntuales discretas y bien caracterizadas (Elhadidy et al., 2020), esta se debe generalmente por las mutaciones de aminoácidos en la región determinante de la resistencia a las quinolonas (QRDR) de la topoisomerasa. En las especies de *Campylobacter* existen diferentes modificaciones individuales de GyrA que se relacionan con la resistencia a fluoroquinolonas. Sin embargo, la mutación observada frecuentemente en *Campylobacter* con resistencia a quinolonas es la mutación C257T en el gen *gyrA*, que conduce a la sustitución Thr86Ile en la girasa confiriendo una elevada resistencia a este grupo de antimicrobianos (Payot et al., 2006).

La resistencia a macrólidos en *Campylobacter* se da como consecuencia de la modificación del sitio de unión a la diana del ribosoma por mutación del ARNr 23S o cambios en las proteínas resultantes (Wieczorek et al., 2013). Las sustituciones de bases en las posiciones 2074 y 2075 de los residuos de adenina en las tres copias del gen de ARNr 23S en *Campylobacter* son las mutaciones más comunes que transmiten resistencia a eritromicina (Gibreel, et al., 2005)(Payot et al., 2006). Entre las mutaciones asociadas a la resistencia, las

mutaciones A2074C, A2074G y A2075G confieren un alto nivel de resistencia a los macrólidos, mientras que en las proteínas ribosómicas L4 (G74D) y L22 confieren un nivel más bajo de resistencia a macrólidos en *Campylobacter* (Payot et al., 2006)(Cagliero et al., 2006)(Caldwell et al., 2008)(Gibreel et al., 2005). También se ha demostrado que la resistencia a macrólidos se debe a las bombas de eflujo de antibióticos (CmeABC y CmeABC) y la metilación del ribosoma realizada por una metiltransferasa de ARNr 23S codificada por el gen ermB (Caldwell et al., 2008)(Bolinger et al., 2017). Este mecanismo es de particular preocupación porque, el gen es transferible horizontalmente entre cepas de *Campylobacter* y confiere un alto nivel de resistencia (Qin et al., 2014).

En *Campylobacter*, la resistencia a otros antimicrobianos, como la tetraciclina, se debe a la adquisición de genes de resistencia. El gen que codifica la proteína de protección ribosómica Tet (O), confiere resistencia a las tetraciclinas al evitar que esta se una al sitio de unión primario en el ribosoma (Connell et al., 2003) generalmente se transporta en los plásmidos (Gibreel et al., 2004) aunque se ha identificado también en el cromosoma (Wu et al., 2014).

F. Epidemiología Molecular. El conocimiento sobre los aspectos epidemiológicos de las enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni* se deben gracias a las técnicas de tipificación molecular (Sheppard et al., 2015). Algunos métodos convencionales como la tipificación serológica y por fago, han sido desplazados por métodos de tipificación molecular como la Tipificación Multilocus de Secuencias (MLST) y el gel de electroforesis en campo pulsado (PFGE), los cuales a su vez pueden ser desplazados gracias a las herramientas de secuenciación de genoma completo (WGS). La tecnología del MLST permite determinar la relación genética entre dos o más patógenos a través del análisis de las secuencias de 7 genes constitutivos (*aspA*, *glnA*, *gltA*, *glyA*, *pgm*, *tkl* y *uncA*) (Dingle et al., 2001). Esta herramienta molecular también permite conocer la evolución de una comunidad

bacteriana en base a la obtención de las secuencias tipo (ST) (Cody et al., 2012), siendo importante en los estudios de genética evolutiva y poblacional, así como en los estudios epidemiológicos (Dingle et al., 2001).

El análisis genómico de *Campylobacter* revela que estos microorganismos presentan una diversidad genética muy amplia y muy recombinantes, lo que dificulta entender los datos generados por diversos métodos moleculares de tipificación. El uso del MLST en *Campylobacter* se ha extendido rápidamente, conllevando el incremento de la data base MLST, es así que hasta el 2008, la data base contenía la información de 3516 cepas y las cuales eran usadas o mencionadas por diferentes estudios (<http://pubmlst.org/campylobacter/>). El incremento de secuencias tipo está relacionado con la identificación de estos microorganismos aislados de diversas fuentes ambientales de una zona determinada (Stone et al., 2013), ha conllevado que a la fecha se ha reportado 11884 ST (https://pubmlst.org/big5db?db=pubmlst_campylobacter_seqdef&page=downloadProfiles&scheme_id=1). Adicionalmente, se propone que plantea que la predominancia de secuencia tipo puede cambiar en una determinada muestra con el tiempo, en el cual un ST determinado de *Campylobacter* deja de colonizar el huésped y permite que un ST diferente predomine (Griekspoor et al., 2015).

En muchos estudios realizados en diferentes partes del mundo se han descrito la existencia de una gran variabilidad genética en *Campylobacter*: En E.E.U.U se ha descrito la predominancia de los ST-137, ST-1233 y ST-7671 en aislamientos recuperados de niños y animales domésticos, predominando el complejo clonal (CC) ST-353 recuperadas de aislamientos de niños y de animales de compañía, y, el CC ST-607 predominó solo en cepas recuperadas animales de compañía, mientras que el complejo clonal ST-354 fue identificado en cepas recuperadas de aves de corral (Vasco et al., 2016). En Finlandia, los ST más frecuentemente reportados en aislamientos de *Campylobacter* recuperados de humanos

fueron los ST ST-21, ST-45, ST-353 y ST-50 (Kovanen et al., 2014), los mismo que han sido reportados en Lituania, en especial se destaca el ST-45 recuperadas de los mataderos (Llarena et al., 2015). En Suecia los ST más frecuentemente reportado a partir de aislamientos de *Campylobacter* recuperados de humanos y aves fueron los ST-45, ST-50, ST48, ST-21 y ST-677, (Griekspoor et al., 2015).

Estos estudios muestran también que se han identificado ST semejantes entre las cepas de *Campylobacter* recuperadas de aves de corral, ganado porcino y ovino: En Alemania, en un estudio realizado en 91 aislamientos recuperadas de aves de corral y humanos, los ST más frecuentes identificados fueron el ST-50 y ST-206; donde la gran mayoría de los casos de gastroenteritis fueron por el consumo de carne de ave de corral contaminado (Rosner et al., 2017). En Polonia, los CC más frecuentemente reportados en aislamientos de *Campylobacter* recuperados de humanos fueron los ST-21, ST-206 y ST-354 (Wieczorek et al., 2017). En Canadá, los CC más frecuentemente reportados en aislamientos de *Campylobacter* recuperados de carne de ave de corral fueron ST-21 y ST-45 (Oh et al., 2015), descrito como responsable del proceso infeccioso gastrointestinal en humanos. En Nueva Zelanda se ha identificado la predominancia de los ST el ST-45 y el ST-48, en aislamientos recuperados del ganado vacuno y aves silvestres (French et al., 2009). Además, en estudios realizados en E.E.U.U e Inglaterra se han descrito que los ST-8 y ST-50 están relacionados con el aborto en el ganado porcino y vacuno (Wu et al., 2014). En Suecia, los ST identificados con mayor frecuencia en aislamientos recuperadas de cuervos fueron los ST-1034, ST-1275, ST1287 y ST-1332 (Griekspoor et al., 2015). En Perú, se ha identificado el ST 2993 en aislamientos recuperados de aves de corral y humanos con Síndrome de Guillain Barré (Munayco et al., 2019)

En la actualidad muchas investigaciones resaltan que la aplicación del secuenciamiento de genoma completo (WGS), sería una herramienta útil en la vigilancia

genómica de enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni* (Cody et al., 2013), así mismo permitirá identificar mecanismos de patogenicidad, determinantes de resistencia a los antimicrobianos cromosómicos y plasmídicos (Llarena et al., 2017), dado que existe escasa información sobre la congruencia de los resultados de los estudios fenotípicos versus la presencia de los genes asociados a resistencia. Sin embargo, se destaca la importancia del WGS en la predicción de los determinantes de la resistencia a los antimicrobianos (Zankari et al., 2013). Además, se ha reportado que con el WGS es posible determinar in silico la concentración mínima inhibitoria en bacterias Gram negativas (Nguyen et al., 2018).

Por lo tanto, se considera que la aplicación del WGS puede solucionar de manera rápida la identificación de los mecanismos de resistencia, así como la predicción fenotípica de la resistencia bacteriana con una elevada sensibilidad y especificidad (Zhao et al., 2015). También se han descrito muchos estudios de WGS para evaluar y profundizar los resultados del MALDI-TOFF (Lawton et al., 2018), a fin de conocer detalladamente el contenido proteico de las bacterias (Clark et al., 2018). Además, se ha descrito que se han desarrollado muchos estudios para comprender el cgMLST y wgMLST (Kovanen et al., 2014).

2.2.2 Síndrome de Guillain-Barré

Desde la disminución de casos de poliomielitis en el mundo gracias a los sistemas de vacunación, el SGB se ha convertido en la causa más común de parálisis flácida aguda humana (Epps, 2013). El SGB es un trastorno autoinmune del sistema nervioso periférico caracterizado por debilidad, generalmente simétrica, que evoluciona durante un período de varios días o más (Adams *et al.*, 1993). Las personas afectadas desarrollan rápidamente debilidad de las extremidades, de los músculos respiratorios y pérdida de reflejos. La enfermedad es autolimitada, y la fuerza muscular disminuye durante 2 a 3 semanas, seguida

de una recuperación parcial o completa que puede tomar incluso varios meses (Winner et al., 1993).

El mecanismo por el cual el organismo infeccioso es capaz de desarrollar este síndrome neurológico se debe a que produce una respuesta autoinmune (humoral y celular), contra los lipooligosacáridos de *Campylobacter* que presentan cierta homología con las células neuronales. Si esta reacción se da en la membrana celular (Schuwan), provoca una reacción cruzada., conllevando a una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, y si la reacción se da en la membrana del axón, conduce a una forma axonal aguda (Cancino et al., 2013).

2.2.2.1. Epidemiología. El término epidemiología está referido a la ciencia que estudia la aparición constante de una enfermedad y sus causas en la población, por esta razón, su estudio incluye todos aquellos eventos relacionados directa o indirectamente con la salud (López et al. 2000); siendo así es importante indicar que la infección por *C. jejuni* es común en los países en vías desarrollo que en los países desarrollados. En casi todos los casos notificados, los varones se vieron más afectados por el SGB que las mujeres (Tauxe et al., 1992).

Aunque el conocimiento del vínculo entre la infección por *C. jejuni* y el SGB ha mejorado rápidamente, no se ha medido el riesgo general de presentar SGB tras el diagnóstico de la infección por *C. jejuni*. Se notificó un caso de SGB después de un brote de *C. jejuni* que involucró aproximadamente 865 casos (Sacks et al., 1986).

Sin embargo, muchos casos incidentes de enteritis bacteriana no se diagnostican ni notifican con precisión, porque los pacientes con enteritis a menudo no buscan atención médica y el cultivo de heces no es una rutina en la investigación de la gastroenteritis aguda (Tauxe et al., 1992). Por ende, el riesgo real de presentar SGB luego de una infección por *C.*

jejuni no es del todo clara debido muchas veces a la falta de datos; se espera que la tasa sea mayor a la estimada en base a la carencia explicada anteriormente.

Varios estudios epidemiológicos han establecido firmemente a *C. jejuni* como agente desencadenante del SGB. Kuroki *et al.* (1993) aislaron *C. jejuni* del 30% de los pacientes con SGB, mientras que Rees *et al.* (1995) tenía una tasa de aislamiento del 8%. En un estudio prospectivo realizado, se identificaron el 2,5% y el 22,5% de los casos de SGB con infecciones por *C. jejuni* mediante cultivo y PCR, respectivamente (Nyati *et al.*, 2013). En general, la tasa de aislamiento de *C. jejuni* de las heces de pacientes con SGB oscila entre el 8 y el 50% (Nachamkin *et al.*, 1998). Esto conduce a la investigación epidemiológica y, en consecuencia, a la comprensión de que *C. jejuni* ha surgido ahora como un problema de salud importante con o sin casos de GBS en todo el mundo.

En el año 2018, en Perú durante los meses de abril a junio, surgió un gran brote nacional, con aproximadamente 170 casos reportados hasta el mes de agosto, siendo la mayoría de los casos (77 casos) en el norte del país (COEN, 2018). Cada año, se notifica aproximadamente 300 y 500 casos de SGB (Díaz *et al.*, 2019). Munayco, en el 2019 describe que durante los años 2015 al 2017, se reportaron aproximadamente 214, 291 y 290 casos de SGB, respectivamente Munayco *et al.* (2019).

En el año 2019 hasta la semana (SE) 45, se ha notificado 1021 casos de pacientes con SGB y hasta el SE 44 se ha reportado 28 fallecidos. El Instituto Nacional de Salud hasta diciembre del 2019 recibió 594 muestras de heces. Se detectó *Campylobacter* spp. en 53 (8,9 %) muestras fecales. Los cultivos fecales produjeron 17 (2,86%) aislamientos de *Campylobacter jejuni* (Lior *et al.*, 1984) y la PCR identificó 36 (6%) positivos como *Campylobacter* spp.. Las cepas aisladas presentaron un genotipo ST 2993 mediante la tipificación de MLST, se ha asociado con brotes de SGB en China (Zhang *et al.*, 2010)

En el 2020, hasta el SE 08 se notificó 263 casos de SGB, el 54.4 % fueron sospechosos y el 45.6 % confirmados. El Instituto Nacional de Salud, hasta el mes de marzo, recibió un total de 224, de los cuales, se detectó *Campylobacter* spp. en 37 (16.5 %) muestras fecales. Los cultivos fecales produjeron 06 (2,67 %) aislamientos de *Campylobacter jejuni* y la PCR identificó 31 (13,9%) positivos de *Campylobacter* spp.

2.2.2.2. Variantes por criterio inmunológico. Los glucoesfingolípidos son glucolípidos constituidos por carbohidratos y lípidos (esfingolípidos y ceramidas principalmente); uno o más ácidos siálicos (ácido N-acetilneuramínico, N-acetilglucosilneuramínico) se encuentran en el carbohidrato son conocidos como gangliósidos. (Yu et al., 2011). Se han determinado aproximadamente 188 tipos de estos glucolípidos que cumplen una función importante en la estructura de la membrana celular de las células glías del sistema nervioso (central y periférico); los cuales son los blancos de los anticuerpos anti-gangliósidos desencadenando el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Los estudios realizados por Yuki et al., (2012) determinaron variantes del SGB en base a las características de los gangliósidos que induce la formación del anticuerpo; en base a la reacción autoinmune y las características neurofisiológicas y neuropatológicas descritas (Yuki, 2012).

2.2.2.3. Diagnóstico y criterios para definir el síndrome de Guillain barré. Las valoraciones de Brighton son las que se deben emplear para el diagnóstico del SGB, basadas en base a casos Clínicos y hallazgos neurofisiológicos, así como la punción lumbar, que consisten en tres niveles de certeza diagnóstica (1, 2 y 3). Esta valoración se ha desarrollado para uniformizar criterios de recopilación de información sobre SGB. Cabe mencionar que aunque esta valoración se pueda aplicar en la clínica, esta se orienta principalmente para fines epidemiológicos, mas no para el tratamiento (Sejvar et al., 2011):

Valoración diagnóstica	Nivel de certeza diagnóstica		
	1	2	3
Debilidad bilateral y flácida de las extremidades	+	+	+/-
Reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes	+	+	+/-
Curso monofásico y el tiempo entre la aparición del nadir de 12 h a 28 días	+	+	+/-
Celulas en LCR <50	+	+	+/-
Proteinas en LCR aumentadas	+	+/-	+/-
Estudios de conducción nerviosa alterados y con un subtipo de SGB	+	+/-	+/-
Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad	+	+	+

Fuente: (Palmezano, 2017)

2.2.2.4. Diagnóstico diferencial. Para el diagnóstico del SGB es muy importante excluir ciertas patologías como: Diagnóstico diferencial patológico (Enfermedad de motoneurona, Polineuropatía, Trastornos de la transmisión neuromuscular y Trastornos musculares y metabólicos), Diagnóstico diferencial neurofisiológico (Criterios para definir neuropatía axonal y desmielinizante) y valoraciones en el diagnóstico diferencial por LCR (Ramos y Díaz, 2005)

2.2.2.5. Tratamiento. Debido al potencial de progresión rápida, todos los casos de SGB progresivo deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos para monitorear la función respiratoria. El manejo de las funciones respiratorias incluye el control de las vías respiratorias, la capacidad para toser y eliminar esputo, la evaluación de la ventilación mecánica, la capacidad para comer y la presencia de síntomas y signos de hipoxia y/o hipercapnia. (Pooja et al., 2003). La acción terapéutica incluye la plasmaferesis y el suministro de inmunoglobulinas, los cuales han dado buenos resultados al ser empleados en las primeras semanas de la enfermedad, aplicando como mínimo cinco dosis de 400 mg/kg/día entre las 2 primeras semanas.

2.2.3 Salud Pública

La primera definición de “salud pública”, nació en Gran Bretaña a mitad del siglo XIX, La salud pública es una disciplina que combina una amplia gama de ciencia y acción humana para contribuir a la mejora de la salud pública. Esta disciplina comenzó a definirse con el advenimiento de los primeros procesos industriales, que llevaron a que los grupos se congregaran alrededor de las guaridas urbanas, lo que generó la necesidad de medidas para garantizar la limpieza de los arroyos, el manejo de estiércol y desechos, vectores de enfermedades, como mosquitos, roedores y ganado buscaron mecanismos que se interrumpieran Cadena de transmisión de enfermedades infecciosas.

A lo largo de los años, se han ido incorporando paulatinamente otras disciplinas relacionadas con la salud y el bienestar de la sociedad humana, como la prevención de emergencias y desastres, y el seguimiento de condiciones de salud crónicas, como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y las enfermedades profesionales. Fue durante la pandemia del cólera en Londres en 1853 donde se resalta los beneficios de las acciones conjuntas por los que propende la salud pública, a raíz de la observación y análisis de la salud social, para formular respuestas sociales organizadas que luego se evalúan para ver los resultados. El doctor John Snow en este evento importante de la historia contribuyó con el cese de la epidemia. En década se fortaleció el movimiento sanitarista e Londres que conllevó a la "Ley de Salud Pública" de 1848, considerado como la primera ley estructurada de salud pública, permitiendo que los problemas de salud de la comunidad se relacionen con los grandes problemas sociales. (Morales, 2019).

2.2.4. Impacto de la genómica bacteriana en la salud pública

Las enfermedades infecciosas han causado graves problemas de salud pública a lo largo del tiempo. Los agentes infecciosos provocan grandes epidemias ocasionando la muerte de

muchos seres humanos, como la gripe de la influenza ocurrido en 1918. Los trabajos de Pasteur en Francia en el siglo XIX y de Koch en Alemania, fueron los cimientos científicos de la infectología, así como de la patogénesis de microorganismos, así mismo, los avances en inmunología en este momento hicieron posible identificar las respuestas del huésped, así como el desarrollo de nuevas tecnologías modernas para la terapia de las enfermedades (Meléndez, et al., 2009).

Otros hechos históricos en la investigación científica que promovieron el progreso en la infectología surgieron de las investigaciones de Watson y Crick al publicar su trabajo en 1953, sobre la estructura del ácido desoxirribonucleico (Pray, 2008). Este trabajo estimuló el desarrollo de nuevas ramas de investigación, como la Biología Molecular y la Genética Microbiana que contribuirían a grandes avances en la medicina en el futuro, como el hallazgo de ciertos genes bacterianos y su capacidad para causar o inducir enfermedades en los humanos, así como de eventos genéticos que suceden a nivel bacteriano para el desarrollo de la resistencia a los antibióticos (Meléndez, et al., 2009).

La biología molecular en la década de los 80 fue un gran aliado en la infectología. El uso de métodos de diagnóstico molecular contribuyó en un diagnóstico rápido y un adecuado tratamiento en las enfermedades. Sin duda la metodología más importante para el diagnóstico, es fue la reacción en la cadena de la polimerasa (PCR). El uso de esta tecnología contribuyó a una rápida de detección de bacterias, virus y otros patógenos difícil de cultivar (Meléndez, et al., 2009).

Con el avance de la secuenciación rápida del ADN publicado a finales del siglo XX por Venter y su equipo en E.E. U.U, dio inicio la genómica (Shampo, et al., 2011), un gran paso importante, dado que se dio la oportunidad de conocer la expresión de genes en los mecanismos de infección del patógeno.

La genómica se apoya en la proteómica, genómica estructural, genómica funcional, etc., quienes contribuirán con los avances tecnológicos usados en la infectología, lo cual implica logros en la medicina humana, y que actualmente dependerá de la genómica (Meléndez, et al., 2009).

Este gran salto de la genómica en el estudio de los agentes etiológicos asociados a enfermedades infecciosas en el ser humano muestran la importancia para fortalecer este campo científico para abordar la patogénesis infecciosa. El incremento de la resistencia a los antimicrobianos, emergencia y reemergencia de patógenos de importancia en salud pública lo cual incrementa el establecimiento de una vigilancia genómica internacional para monitorear agentes infecciosos importantes en salud pública. Promover la genómica en la salud humana es una necesidad imperativa en el mundo (CCIS, 2004).

2.3 Marco Filosófico

2.3.1 Salud pública y *Campylobacter jejuni*

La necesidad de profundizar en el impacto en la salud pública de *C. jejuni* aislados de pacientes con SGB surge de la necesidad que tiene el investigador de conocer la relación que existe entre esta bacteria y el desencadenamiento de la enfermedad neurológica en un brote ocurrido en el año 2019 (Maguiña, 2019), para lo cual es indispensable la utilización del método científico que responda cada una de las interrogantes planteadas en la formulación del problema con resultados que demuestren el nexo entre bacteria-enfermedad al proponer determinado planteamiento.

Por lo descrito anteriormente, para el desarrollo de esta investigación con corte científico, es indispensable el empleo de otros estudios realizados previamente que permitan ayudar a comprender la conexión entre este microorganismo y la aparición del cuadro

neurológico en un grupo de pacientes durante el año 2019, dando origen a una serie de ideas que el investigador debe elegir para poder explicar dicha conexión sobre aquella conexión que pretender demostrar.

2.3.2 Paradigma de las enfermedades infecciosas

El paradigma del origen de las enfermedades infecciosas, surgió tras el descubrimiento del bacilo de la tuberculosis en 1880. Esta teoría afirma que los microorganismos están asociadas a muchas enfermedades. Su desarrollo dentro del hospedero puede desencadenar una o varias enfermedades. "Microorganismos" se refiere a virus, bacteria, protista, hongo y prión. A los microorganismos que desencadenan enfermedades se le denomina patógenos y las enfermedades ocasionadas son denominadas enfermedades infecciosas. Las enfermedades infecciosas por estos patógenos por lo general están asociadas con factores intrínsecos y extrínsecos del hospedero, así como la genética, nutrición, sistema inmune, hábitos higiénicos y medio ambiente. Este paradigma se fundamenta en el postulado de Koch, donde los patógenos deben estar presente toda vez que haya una enfermedad, y que debería estar ausente en otra enfermedad como un microorganismo fortuito y no patógeno, además este patógeno pueda ser recuperado del hospedero a través de un cultivo donde podría reproducirse invitro y pueda ser infectado a otro organismo donde pueda causar nuevamente la enfermedad (Urquía, 2019). En relación a lo previamente explicado, el presente estudio se enmarca dentro de un enfoque positivista, el cual es un método cuantitativo basado en el conocimiento científico de carácter racional, objetivo, observable, el cual puede ser manipulado y verificado (Cuenya et al., 2010). El positivismo acepta el conocimiento originado de la experiencia del investigador, basados en la verificación y comprobación para ser aceptado por la ciencia. (Hernández et al., 2010).

2.3.3 Síndrome Guillain Barre

El síndrome de Guillain Barre data desde 1859, donde Landry describe las características de una parálisis ascendente sin amiotrofia; Sin embargo Guillain Barré y Strohl en 1916 describieron un cuadro clínico en base a una polirradiculoneuritis acompañada de un desorden albuminocitológica en el examen de LCR. Durante dos décadas siguientes se reportaron aproximadamente más de 30 casos, En 1936, Guillain publicó en un artículo científico 10 de estos casos; a partir de ese momento, esta patología fue conocido como Síndrome de Guillain Barré (Monroy et al., 2005).

La historia del SGB se puede describir en 3 etapas: 1) Cuando se piensa que el daño del nervio periférico está relacionado con parálisis flácida aguda (1843-1926). 2) Cuando se discute todas las posibilidades del diagnóstico del SGB (1916 – 1969). 3) Cuando nace se inician los estudios para identificar el agente etiológico de la patología, considerándose una patología autoinmune (Ramos et al., 2005).

III. Método

3.1 Tipo de investigación

La investigación de este estudio fue de tipo descriptivo transversal, no experimental, orientado a resolver problemas, con impacto en la salud pública, se utilizó las herramientas de epidemiología molecular para determinar si los aislados de *C. jejuni* aislados de pacientes con SGB cumplen con las características genómicas de inducir esta enfermedad. Registro de casos de SGB notificados por semana epidemiológica del 2018 a 2020 en Perú recopilados por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC MINSA, 2021) de Perú. se trazó utilizando el software Prism (GraphPad) para evaluar la distribución de casos a lo largo de este período de tiempo

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

Constituido por cepas de *Campylobacter jejuni* aisladas de pacientes con síndrome de Guillain Barre y aves de corral, durante el año 2019 hasta marzo del 2020.

3.2.2 Muestra

Se incluyeron 26 cepas de *Campylobacter jejuni*: 20 Cepas de *C. jejuni* aisladas de pacientes con Síndrome de Guillan-Barré (SGB), y seis (06) cepas de *C. jejuni* aislados de aves de corral constituye el 100% de la población. Adicionalmente, para el análisis se incluyeron 4 genomas de *C. jejuni* recuperados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del mismo brote pero de otro estudio (Ramos et al., 2021), así como 5 genomas recuperados en Loreto de niños sintomáticos no relacionados con GSB (Pascoe et al ., 2020) y 03 genomas de origen Chino (Zhang et al. 2010). Todas estas cepas fueron reconfirmados como ST-2993 por MLST., también se incluyeron 74 genomas de *C. jejuni* aisladas de pacientes con

enfermedades diarreicas agudas (EDA) en el marco de la vigilancia laboratorial del Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos (LRNE) del Instituto Nacional de Salud (INS) durante el 2010 al 2020. Estos genomas adicionales fueron utilizados solo como referencia en el análisis, a fin de comparar si el genoma de nuestras cepas tienen una similitud con los genomas aisladas de pacientes con EDA o con aquellas que si han sido reportadas como causantes del SGB.

3.2.3 Marco muestral

Fue constituido por los registros de resultados del cultivo y tipificación, susceptibilidad antimicrobiana y registro de cepario de *C. jejuni* aislados de pacientes con SGB que ingresaron al LRNE/INS durante el periodo de estudio.

3.2.4 Muestreo

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, por lo que se incluyeron las 26 cepas de *C. jejuni* recuperadas en este brote.

3.2.5 Criterios de inclusión

En este estudio se incluyeron todas las cepas de *C. jejuni* recuperadas de pacientes con el SGB, y las cepas de *C. jejuni* aisladas de aves de corral durante el periodo de estudio.

3.2.6 Criterios de exclusión

En este estudio no se incluyeron las cepas *C. jejuni* que no fueron aisladas de pacientes con el SGB, ni las cepas de *C. jejuni* de aves de corral aisladas fuera del periodo de estudio.

3.3. Operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DIMENSIONES/ CATEGORÍAS	INSTRUMENTO
<i>Campylobacter jejuni</i>	Resistencia a los antimicrobianos	Resistencia de un microorganismo a un antibiótico al que originalmente fue sensible	Susceptibilidad antibiótica de <i>Campylobacter jejuni</i>	Catagórica	Ordinal	Sensible Intermedio Resistente	Ficha de recolección de datos
			Concentración mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina Tetraciclina	Numérica	Continua	< 0.12 µg/ml - >128µg/ml	
	Genes de resistencia antimicrobiana	Genes responsables de la resistencia antibiótica del patógeno	Presencia de genes responsables de la resistencia a los antimicrobisnos en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	Catagórica	Nominal	Presencia Ausencia	
			Presencia de genes responsables de la virulencia en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	Catagórica	Nominal	Presencia Ausencia	
	Genes de virulencia	Genes responsables de la virulencia del patógeno	Presencia de genes responsables de mimetismo molecular en las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	Catagórica	Nominal	Presencia Ausencia	
			Variación de los genes conservados (<i>asp, glnA, gltA, glyA, pgm, uncA y tkt</i>)	Numérica	Continua	Secuencia tipos	
			Relación genómica de las cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>	Catagórica	Nominal	Semejante Diferente	
Salud pública	Impacto	Efecto del estudio en la población	Impacto	Catagórica	Nominal	Positivo Negativo	
			Edad	Numérica	Continua	18 a 100 años	
Síndrome Guillain Barré	Características socio-demográficas:	Características de la población de estudio	Genero	Catagórica	Nominal	Masculino Femenino	
			Procedencia	Catagórica	Nominal	Politómica	

3.4 Instrumentos

- Registros de resultados de *Campylobacter* del Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud, este instrumentos no requiere validación por la naturaleza institucional.
- Instrumentos elaborados por el autor:
 1. Instrumento N° 1: condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipolisacaridos de *Campylobacter jejuni*, el cual ha sido validado por 4 expertos en el área Instrumento (Anexo 4).
 2. N° 2: Ficha de recolección de datos de las características fenotípicas y genotípicas de *Campylobacter jejuni*, el cual ha sido validado por 4 expertos en el área (Anexo 4).

Validez y confiabilidad

3.4.1. Validez y confiabilidad

Instrumentos fueron sometidos a nivel de confiabilidad obteniendo el 90% en el primer instrumento y 91.5 en el segundo instrumento; con lo que se permitió recoger la totalidad de la información para el análisis correspondiente.

3.5 Procedimientos

Para determinar las características moleculares de *Campylobacter jejuni* aislados de pacientes con SGB y de aves de corral, y determinar su relación con el Síndrome de Guillain Barre se aplicaron las siguientes metodologías:

3.5.1 Método de difusión en disco

Se determinó la susceptibilidad a los antimicrobianos mediante el método de difusión en disco bajo las indicaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio "Métodos para la dilución de antimicrobianos y pruebas de susceptibilidad de disco de bacterias aisladas o fastidiosas con poca frecuencia. M45, 3rd ed" (CLSI 2015). Los antimicrobianos que se utilizaron fueron: Ciprofloxacina (5 µg), Eritromicina (15 µg), Tetraciclina (30 µg) ácido nalidixico (30 µg), Las concentraciones críticas empleadas para definir las categorías de sensibilidad se interpretaron según el CLSI (Tabla 4). Se utilizó la cepa ATCC 25922 (*Escherichia coli*) y ATCC 33560 (*Campylobacter jejuni*) como controles de calidad del método. Los aislados fueron cultivados en Agar Mueller Hinton (BD BBL™, USA) con 5% de sangre de carnero desfibrinada e incubada a 42°C en condiciones de microanaerobiosis (85% de Nitrógeno, 10% de dióxido de carbono y 5% de oxígeno) durante 24 horas.

Punto de corte de los antibióticos para la interpretación de la susceptibilidad antimicrobiana

Antibióticos	Zona de diámetro para criterio de interpretación		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ciprofloxacina (CIP)	≥ 24	21-23	≤ 20
Eritromicina (ERT)	≥16	13-15	≤ 12
Tetraciclina (TE)	≥26	23-25	≤ 22
Ácido nalidíxico	≥19	14-18	≤ 13

3.5.2 Método de E-test

Se determinó la susceptibilidad antimicrobiana en diferentes rangos de concentración: Ciprofloxacina (0.002-32 µg/mL), ácido nalidixico (0.0016-256 µg/mL), Tetraciclina (0.0016 - 256 µg/mL) y eritromicina (0.0016-256 µg/mL) en 27 cepas de *Campylobacter jejuni* mediante el método E-test. Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC), se interpretaron utilizando el punto de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2015) : eritromicina ($R \geq 32 \mu\text{g/ml}$), ciprofloxacina ($R \geq 4 \mu\text{g/ml}$) y tetraciclina ($R \geq 16 \mu\text{g/ml}$). El punto de corte para el ácido nalidíxico ($\geq 32 \mu\text{g} / \text{mL}$) se estableció según The National

Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (CDC, 2015), (Tabla 5). Se utilizó la cepa ATCC 25922 (*Escherichia coli*) y ATCC 33560 (*Campylobacter jejuni*) como controles de calidad del método. Los aislados fueron cultivados en Agar Mueller Hinton (BD BBL™, USA) con 5% de sangre de carnero desfibrinada e incubada a 42°C en condiciones de microanaerobiosis (85% de Nitrógeno, 10% de dióxido de carbono y 5% de oxígeno) durante 24 horas.

Punto de corte del MIC para la interpretación de la susceptibilidad antimicrobiana:

Test de tiras MIC	Zona de diámetro para criterio de interpretación		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Eritromicina (ERT)	≤ 8	16	≥ 32
Ciprofloxacina (CIP)	≤ 1	2	≥ 4
Tetraciclina (TE)	≤ 4	8	≥ 16
Ácido nalidíxico	≤ 16	---	≥ 32

3.5.3 Extracción de ADN para los ensayos de PCR

La extracción del ADN se realizó de un cultivo puro de 24 horas de *Campylobacter jejuni*. El procedimiento de extracción se realizó de acuerdo al protocolo del Kit de extracción PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen). La cuantificación del ADN se realizó en el equipo Qubit 3.0.

3.5.4 Identificación molecular de *Campylobacter jejuni*

La reacción de PCR específica para la detección de *C. jejuni* y *C. coli* se realizó con oligonucleótidos específicas basadas en el gen *glyA* (serinahidroximetiltransferasa). El procedimiento de amplificación del ADN se realizó bajo las indicaciones del protocolo de la enzima Taq DNA Polimerasa (Invitrogen®). Las secuencias de los primers para para *C. coli* (Col 1 y Col 2) y *C. jejuni* (Jun 3 y Jun 4), así como las reacciones de PCR se realizaron bajo las condiciones que cada autor describe tal como se describe en el Anexo1.

3.5.5 Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana de *Campylobacter jejuni*.

Para determinar los genes de resistencia a la Tetraciclina; se utilizaron los primer DMT1 y DMT2 para la detección gen tet O (proteína de protección ribosómica). Asimismo se utilizaron dos juegos de primer Tet (A)-F/Tet(A)-R y tet-A-1/ tet-A-2 para la detección del gen *tetA* (proteínas de eflujo). la resistencia a las Quinolonas y macrólidos se amplificaron regiones de los genes de *gyrA* y *23SARNr* para determinar la presencia de mutaciones asociados a resistencia. El procedimiento de amplificación del ADN se realizó según las recomendaciones del protocolo de la enzima Taq DNA Polimerasa (Invitrogen®). Las secuencias de los primers y las reacciones de PCR se realizaron bajo las condiciones que cada autor describe tal como se describe en el Anexo1.

3.5.6 Mutaciones en los genes *gyrA* y *23s rRNA* de *Campylobacter jejuni*

Los productos de amplificación de PCR de los genes *gyrA* y *23SARNr* se secuenciaron por la metodología Sanger y las secuencias se analizaron para determinar mutaciones puntuales C257T en el gen de la ADN girasa A (*gyrA*) asociada a la resistencia de quinolonas y la mutación A2075G en el gen del ARNr 23S, asociada a la resistencia a los macrólidos. El procedimiento de amplificación del ADN se realizó de acuerdo las indicaciones del protocolo de la enzima Taq DNA Polimerasa (Invitrogen®). Las secuencias de los primers y las reacciones de PCR se realizaron bajo las condiciones que cada autor describe tal como se describe en el Anexo1.

3.5.7 Caracterización de los genes asociados a los factores de virulencia

La virulencia se determinó en todos los aislamientos mediante análisis de PCR para determinar la presencia de los siguientes genes relacionados a la adherencia y colonización (*cad F*, *rac R*, *fla A*, *dnaJ*), Invasión (*ciaB*, *pdlA*, *virB11*), Producción de toxinas CDT

(*cdtA*, *cdtB*, *cdtC*), Mimetismo LPS (*wlaN*) (Konkel et al., 1999, Datta et al., 2003, Hickey et al., 2000, Linton et al., 2000). El procedimiento de amplificación del ADN se realizó según las recomendaciones del protocolo de la enzima Taq DNA Polimerasa (Invitrogen®). Las secuencias de los primers y las reacciones de PCR se realizaron bajo las condiciones que cada autor describe tal como se describe en el Anexo1.

3.5.8 Electroforesis en geles de agarosa

Todos los productos obtenidos tras la amplificación de la PCR de cada uno de los genes en este estudio se analizaron mediante electroforesis, utilizando geles de agarosa al 1.5% (p / v) en buffer T.A.E. 1X (Tris-Acetato EDTA) que contenía 5 µL de SafeView (abm®) por cada 100 mL de buffer. Los productos amplificados fueron visualizados con un transiluminador UV. SE incluyeron controles (positivo y negativo) en cada reacción de PCR.

3.5.9 Preparación de librerías y Secuenciamiento Genómico

La extracción y purificación del ADN se realizó utilizando cultivos frescos y el kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración y pureza del ADN se evaluaron mediante un espectrofotómetro (Denovix, EE. UU.).

Posteriormente, estos se cuantificaron en un fluorómetro Qubit 3.0 (Invitrogen, Malasia). La secuenciación de las librerías se realizó con el kit de preparación de bibliotecas Nextera XT (Illumina, Inc., Estados Unidos) y la secuenciación genómica con el secuenciador de próxima generación MiSeq (Illumina, Inc., Estados Unidos), con la finalidad de obtener secuencias de calidad que cubra alrededor del 99% del genoma total de cada una de las cepas incluidas en el estudio. La secuenciación se realizó en el Instituto Nacional de Salud, el protocolo de secuenciamiento se realizó como lo describe Timme et al. (2013).

Para el desarrollo de la investigación se realizó las coordinaciones administrativas en el Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

3.6 Análisis de datos genómicos

La calidad de las secuencias se evaluó mediante FastQC v0.11.5. Los adaptadores de baja calidad y las bases nitrogenadas se eliminaron utilizando Trimmomatic v0.38 (Bolger et al., 2014). Las secuencias se ensamblaron de novo utilizando el A5-miseq pipeline v20160825-22 (Coil et al., 2015). La identificación de género y detección de posibles contigs contaminados se realizó con Kraken v1.0 (Wood y Salzberg, 2014). Los genotipos de las cepas se determinaron utilizando el programa MLST v2.11 (Page et al., 2017) de acuerdo con el siguiente esquema: aspA, glnA, gltA, glyA, pgm, tkt y uncA.

3.6.1 Análisis filogenético

La alineación del genoma central se realizó con HarvestTools (Treangen et al., 2014) y los SNP se exportaron para su análisis posterior. La filogenia se realizó mediante el método de Máxima Verosimilitud utilizando RaxML v8.0 (Stamatakis, 2014), aplicando el modelo GTR + G y 1000 de bootstrap. La eliminación de las regiones recombinantes se realizó utilizando ClonalFrameML v1.11-3-g4f13f23 (Didelot y Wilson, 2015). Se utilizó la herramienta en línea Microreact (Argimón et al., 2016) para visualizar los resultados.

3.6.2 Factores de virulencia de C. jejuni relacionados con SGB

La herramienta BLAST (Altschul et al., 1990) se utilizó para buscar genes ubicados dentro del locus LOS, como la beta-1,4-N-acetilgalactosaminiltransferasa (*cgtA*), una lpha-2,3 sialiltransferasa (*cstII*) y N-acetil sintetasa de ácido neuramínico (*neuB* y *neuC*). La

predicción de las secuencias de codificación para cada biblioteca se realizó utilizando Prodigal v2.6.3 (Hyatt et al., 2010). Se identificaron genes homólogos de secuencias a partir de un genoma de referencia, con un algoritmo BLAST con > 90% de identidad y cobertura > 60% de alineación con la referencia. Por otro lado, los genes de resistencia se detectaron utilizando la base de datos CARD TABLE (Alcock et al., 2020). Todas las secuencias obtenidas durante este estudio se han depositado en la base de datos de GenBank.

3.6.3 Mecanismos de RAM de *C. jejuni* relacionados con SGB

Se empleó la base de datos CARD (The Comprehensive Antibiotic Resistance Database) para detectar los genes de resistencia antimicrobiana. Por otro lado, los genes de virulencia se detectaron empleando un multifasta que incluya todos los genes considerados en la PCR realizada previamente y otros genes de virulencia importantes para *C. jejuni*. Se predijo las secuencias codificantes para cada librería mediante el programa Prodigal, las secuencias de los genes homólogos se identificaron de los genes del genoma de referencia, con el BLAST con >90% de identidad y una cobertura >60% de alineamiento a la referencia.

3.6.4 Análisis de Genoma Comparativa

Para el análisis de genómica comparativa de *C. jejuni* ST2993 se utilizó el programa Anvi'o v1.2.2 (Eren et al., 2021). Se usó el guión Anvi-GEN-contigs-base de datos para crear la base de datos de matriz a trabajar. Posteriormente, el anvi-gen-contigs-database script fue ejecutado para llevar a cabo la anotación de los genomas, y finalmente el anvi-pan-genome script fue usado para llevar a cabo la reconstrucción pangénoma. Los resultados se visualizaron mediante el anvi-display-pan script. Genes accesorios de cada grupo observado obtenido a partir de este análisis se evaluaron usando BLAST. Para evaluar las diferencias

más importantes entre los genomas, las regiones de alineación se extrajeron y se compararon mediante Easyfig (Sullivan et al., 2011).

3.6.5 Análisis de los patrones de resistencia antimicrobiana y factores de virulencia

Se preparó una base de datos en Excel, donde se recopiló la información de las cepas de *C. jejuni* asociadas a SGB; Biotipificación de las cepas de *Campylobacter*, Susceptibilidad antimicrobiana (difusión por disco y E-test), tipificación molecular de *C. jejuni* y los secuenciamiento de genoma completo de cada cepa (marcadores de virulencia y resistencia a los antimicrobianos). Las cuales se representaran en tablas y gráficas. Mediante el WHONET (Word Health Organization Net Versión 5.6), se analizaron la susceptibilidad a los antimicrobianos, los cuales se representaron en tablas y graficas en el programa Excel. Finalmente, el programa Bionumerics 7.6 permitió describir los resultados (patrones epidemiológicos, factores de virulencia, patrones de resistencia a la antimicrobiana variabilidad genética) del Secuenciamiento de genoma completo mediante tablas y gráficos

3.7 Consideraciones Éticas

En primera instancia, la presente investigación ha salvaguardado la propiedad intelectual de cada autor citado, respecto a las teorías y conocimientos obtenidos de cada uno de ellos, citándolos apropiadamente y precisando las fuentes bibliográficas en donde se encuentra dicha información. En segundo lugar, con respecto a la reserva de información, se consideró tener las autorizaciones para la publicación de este trabajo al ser finalizado. En tercer lugar, la metodología que se desarrolló e implementó en el presente trabajo de propiedad intelectual del autor del presente estudio. Por último, se mantuvo en reserva la identidad de las personas involucradas en el presente estudio como parte del objeto de investigación (Díaz, 2018), en particular aquellas de las que se recuperaron los microorganismos analizados y que pertenecen al pool de cepas del Laboratorio de Referencia

Nacional de Enteropatógenos del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud. En concordancia con lo manifestado previamente, los ensayos clínicos que se involucran en este estudio se ceñirán a lo mencionado en la Declaración de Helsinki.

3.8 Responsabilidad social

El análisis de epidemiología molecular de *Campylobacter jejuni* permitió determinar la presencia de genotipos de *Campylobacter jejuni* ST2993 asociados al síndrome de Guillain Barré que circulan en nuestro país, esta información científica permitirá fortalecer la vigilancia nacional de *Campylobacter jejuni*, así como establecer programas de prevención basadas en el control de todo el proceso de la cadena alimentaria (producción, elaboración, manufactura) e industrialización de los alimentos tanto comercialmente como en los hogares.

Por consiguiente la vigilancia nacional de *Campylobacter jejuni* en el Perú contribuirá el manejo adecuado en el control y tratamiento de campylobacteriosis, dado que un inadecuado tratamiento contribuirá en la generación de microorganismos resistentes a los antibióticos.

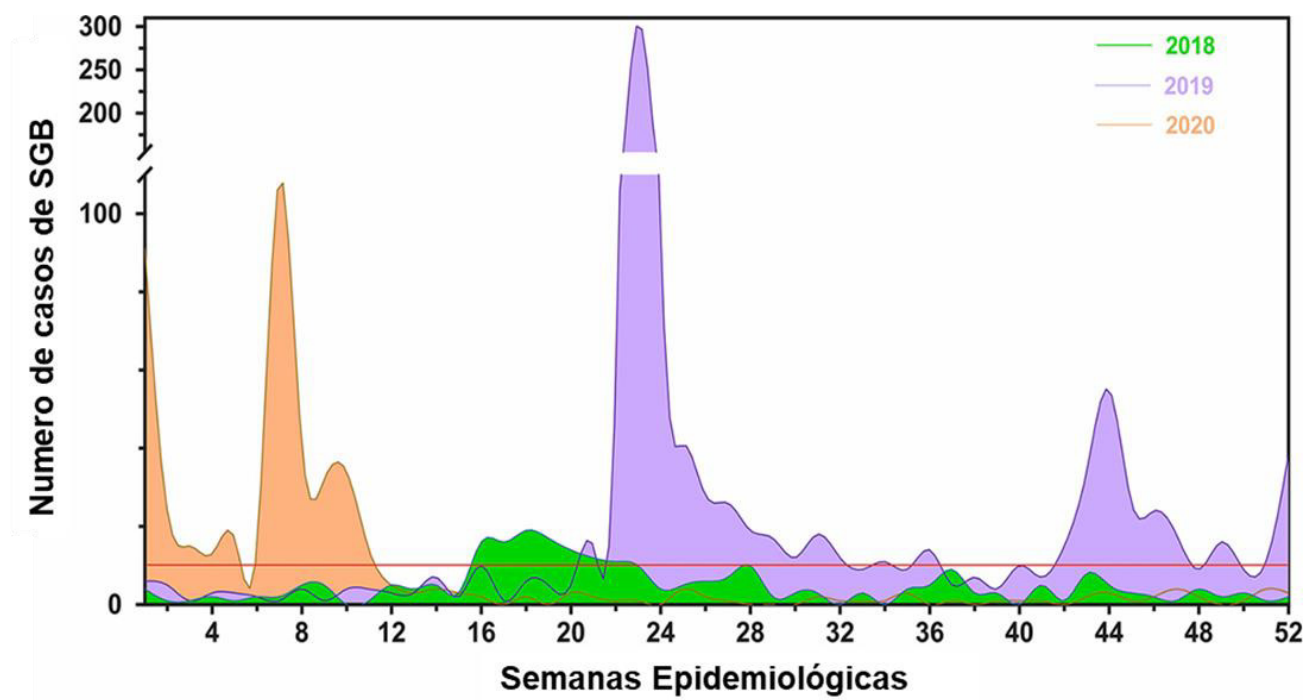
La Estrategia de la OMS define como uso adecuado de los antimicrobianos, al uso adecuado de los antibióticos con el que obtiene el mayor efecto terapéutico minimizando la de toxicidad y el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos. Adicionalmente en el caso de los antibióticos, es que el tratamiento individual puede repercutir en la sociedad, como resultado de la presión selectiva de los antibióticos (WHO, 2001).

La OMS, menciona que el uso inadecuado o irracional de antibióticos en humanos, e incluso en animales, es una de las razones importantes en la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos a los que antes eran sensibles, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública mundial, por lo que la OMS predice que para el 2050 la principal causa de muerte en el mundo será la resistencia a los antimicrobianos (Vanegas y cols., 2020).

IV. Resultados

Figura 1

Número de casos de Síndrome de Guillain Barré en Perú durante el 2018 al 2020



Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

El número total de casos de SGB graficados muestra que el número de casos notificados de 2019 a 2020 fue superior a los casos de 2018. El pico máximo de casos en 2018 se detectó en la 18a semana epidemiológica ($n = 19$), mientras que el máximo pico de casos en 2019 y 2020 se detectaron en el 23° ($n = 305$) y 7° ($n = 109$) semanas epidemiológicas, respectivamente. Además, 11 y 6 semanas epidemiológicas de 2019 y 2020 respectivamente, reportaron más casos que el pico máximo de 2018.

Tabla 1

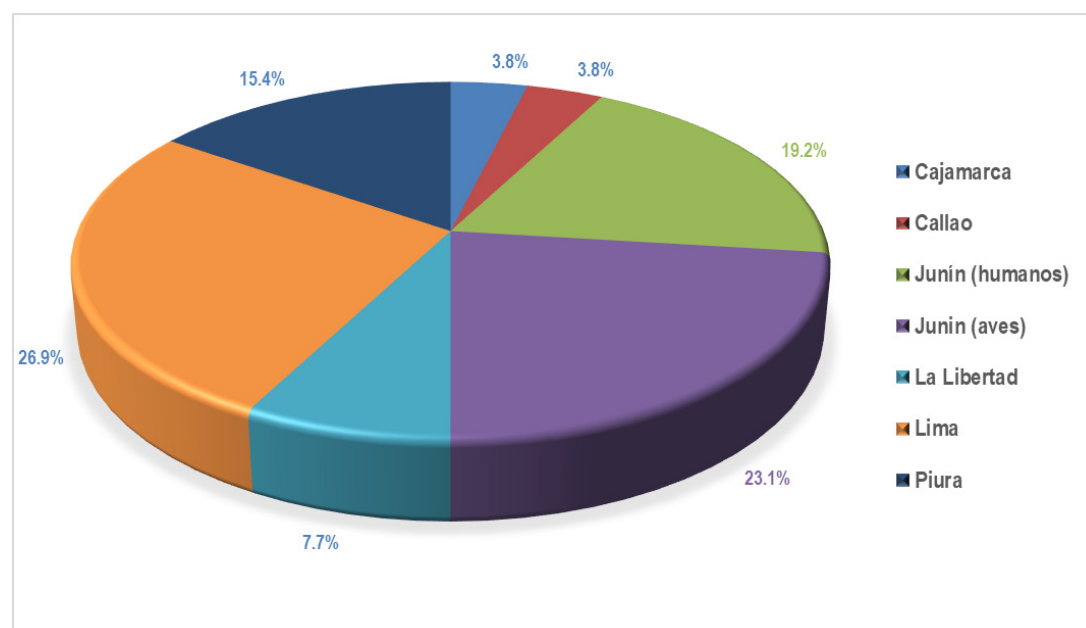
Procedencia de las cepas de Campylobacter jejuni aislados de humanos y aves de corral (n=26)

Origen	Procedencia	n	%
Humanos	Cajamarca	1	3.8%
	Callao	1	3.8%
	Junín	5	19.2%
	La Libertad	2	7.7%
	Lima	7	26.9%
	Piura	4	15.4%
Aves	Junín	6	23.1%
	Total	26	100%

Fuente: Elaboración propia

Figura 2

Procedencia de las cepas de Campylobacter jejuni aislados de humanos y aves de corral (n=26)



Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

Del total de cepas de *Campylobacter jejuni* (n=26) recuperadas: 20 correspondieron a cepas aisladas de pacientes con SGB, las cuales procedieron de: Cajamarca (3.8%), Callao (3.8%), Junín (19.2%), La libertad (7.7%), Lima (26.9%), Piura (15.4%), y 06 correspondieron a cepas aisladas de aves de corral procedentes de la región Junín.

Tabla 2

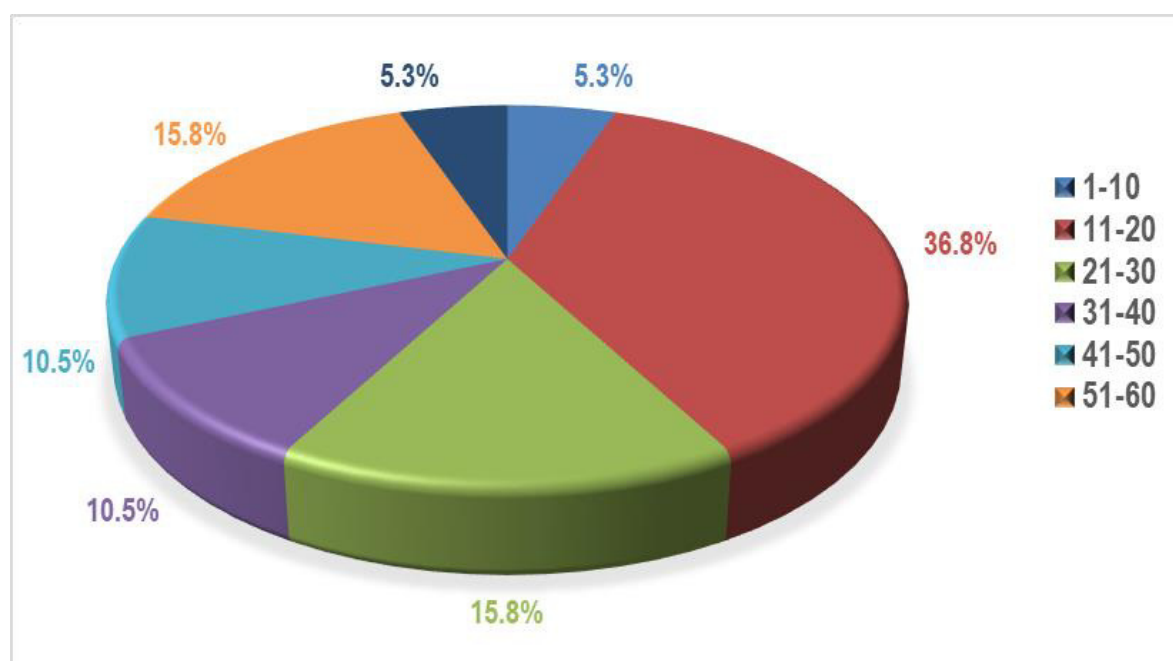
Rango de edad de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de Campylobacter jejuni (n=20)

Edades	n	%
1-10	1	5.3%
11-20	7	36.8%
21-30	4	15.8%
31-40	2	10.5%
41-50	2	10.5%
51-60	3	15.8%
>61	1	5.3%
Total	20	100%

Fuente: Elaboración propia

Figura 3

Rango de edad de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de Campylobacter jejuni (n=20)



Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

El rango de edades de los pacientes con SGB (n=20) de donde se recuperaron las cepas de *Campylobacter jejuni* fueron: 1-10 años (5.3%), 11-20 años (36.8), 21-30 años (15.8%), 31-40 años (10.5%), 41-50 años (10.5%), 51-60 años (15.8%) y mayor a 61 años (5.3%). Por lo que la mayor población de pacientes con SGB estaban constituidos por pacientes entre 11 a 20 años de edad,

Tabla 3

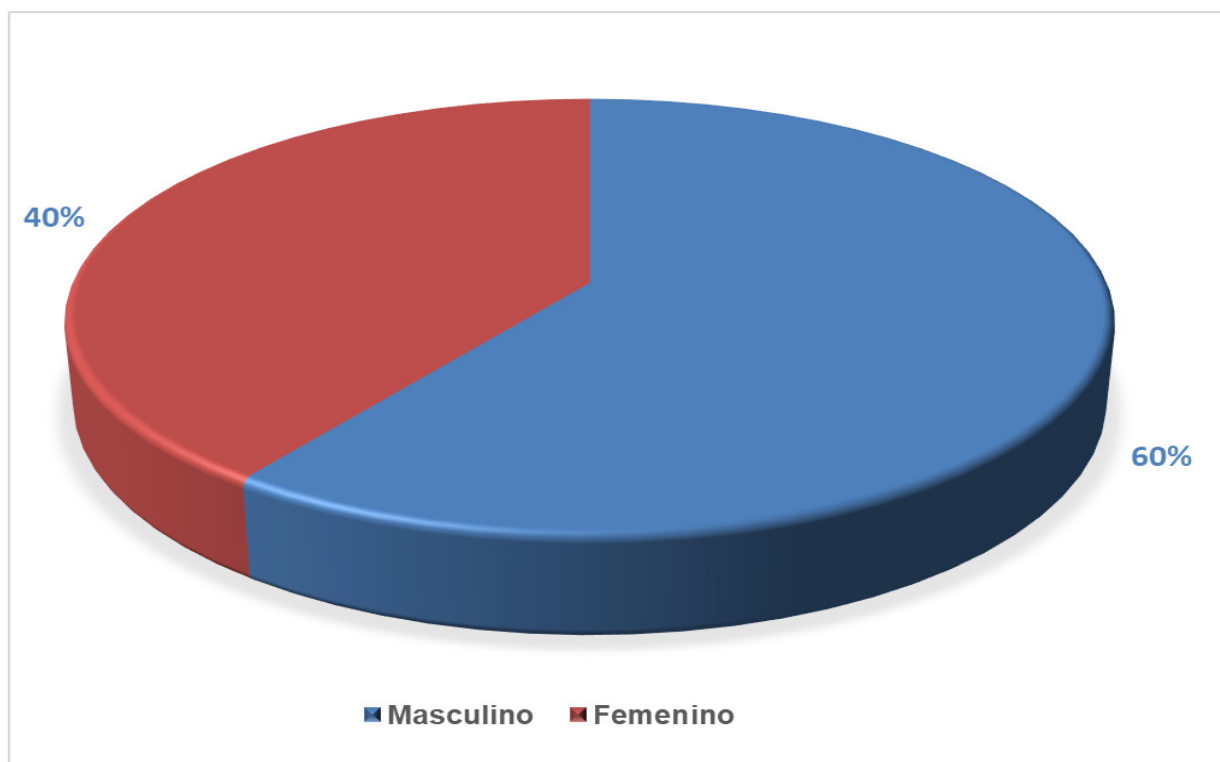
Genero de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de Campylobacter jejuni (n=20)

Genero	n	%
Masculino	12	60.0%
Femenino	8	40.0%
Total	20	100%

Fuente: Elaboración propia

Figura 4

Genero de los pacientes con SGB de donde se recuperaron las cepas de Campylobacter jejuni (n=20)



Fuente: Elaboración propia

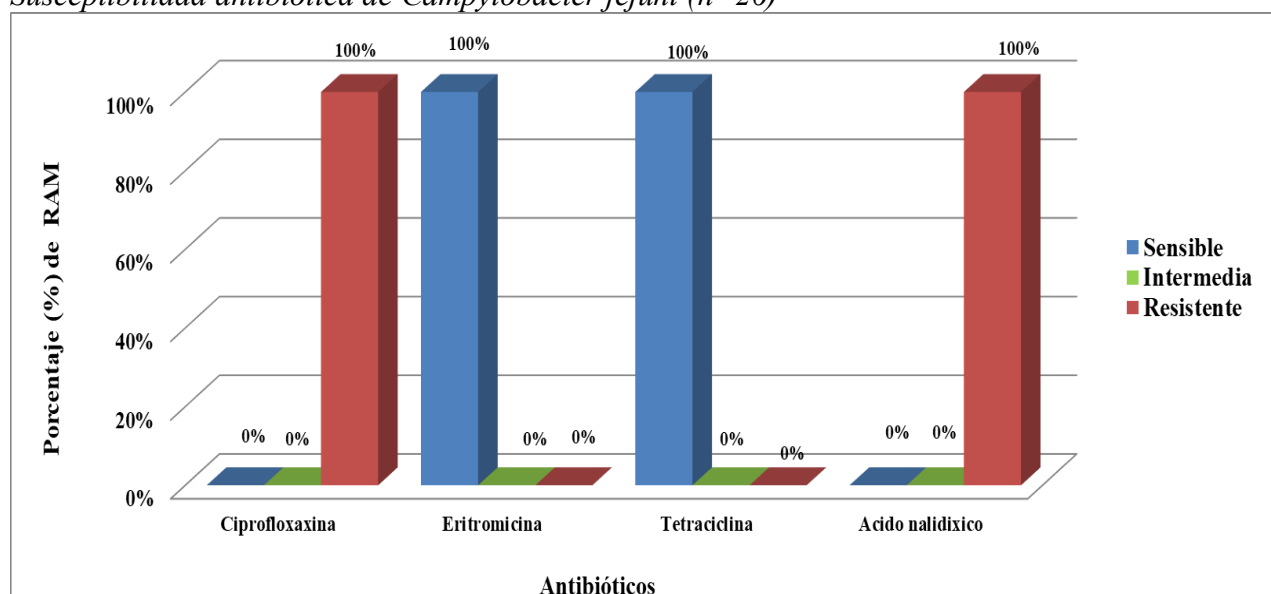
Interpretación de resultados:

El género de los pacientes con SGB (n=20) de donde se recuperaron las cepas de *Campylobacter jejuni* fueron: el 60% hombres y el 40% mujeres. Por lo que la mayor población de pacientes con SGB de los cuales se recuperaron cepas de *Campylobacter jejuni* fueron del sexo Masculino.

Tabla 4*Susceptibilidad antibiótica de Campylobacter jejuni (n=26)*

Antibióticos	Susceptibilidad antimicrobiana							
	Sensible		Intermedia		Resistente		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ciprofloxacina	0	0%	0	0%	26	100%	26	100%
Eritromicina	26	100%	0	0%	0	0%	26	100%
Tetraciclina	26	100%	0	0%	0	0%	26	100%
Ácido nalidíxico	0	0%	0	0%	26	100%	26	100%

Fuente: Elaboración propia

Figura 5.*Susceptibilidad antibiótica de Campylobacter jejuni (n=26)*

Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

La susceptibilidad antibiótica del 100% (26) de cepas de *Campylobacter jejuni* obtenido fueron las siguientes: El 100% de cepas fueron resistentes a Ciprofloxacina y ácido nalidíxico mientras que el 100% de cepas de *Campylobacter jejuni* estudiadas fueron sensibles a Eritromicina y Tetraciclina. Ninguna cepa presentó sensibilidad intermedia. Lo cual significa que el 100% cepas de *Campylobacter jejuni* han generado resistencia antibiótica a las Quinolonas. Por lo que se sugiere, si se amerita, la Eritromicina y Tetraciclina, pueden ser una opción de tratamiento en esta población de cepas.

Tabla 5

Concentración mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina Tetraciclina (n=26)

Especie	ATB	Resistencia (%)	MIC, µg/ml														
			Punto de corte	Rango	<0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Campylobacter jejuni</i>	Cip	100	≥4	0.03–32										20 (77%)			6 (23%)
	Nal	100	≥32	0.03–256										15 (58%)	7 (27%)	4 (15%)	
	Tet	0	≥16	0.03–256	4 (15%)	19 (73%)	3 (12%)										
	Eri	0	≥32	0.03–256		7 (27%)	12 (46%)	4 (15%)	3 (12%)								

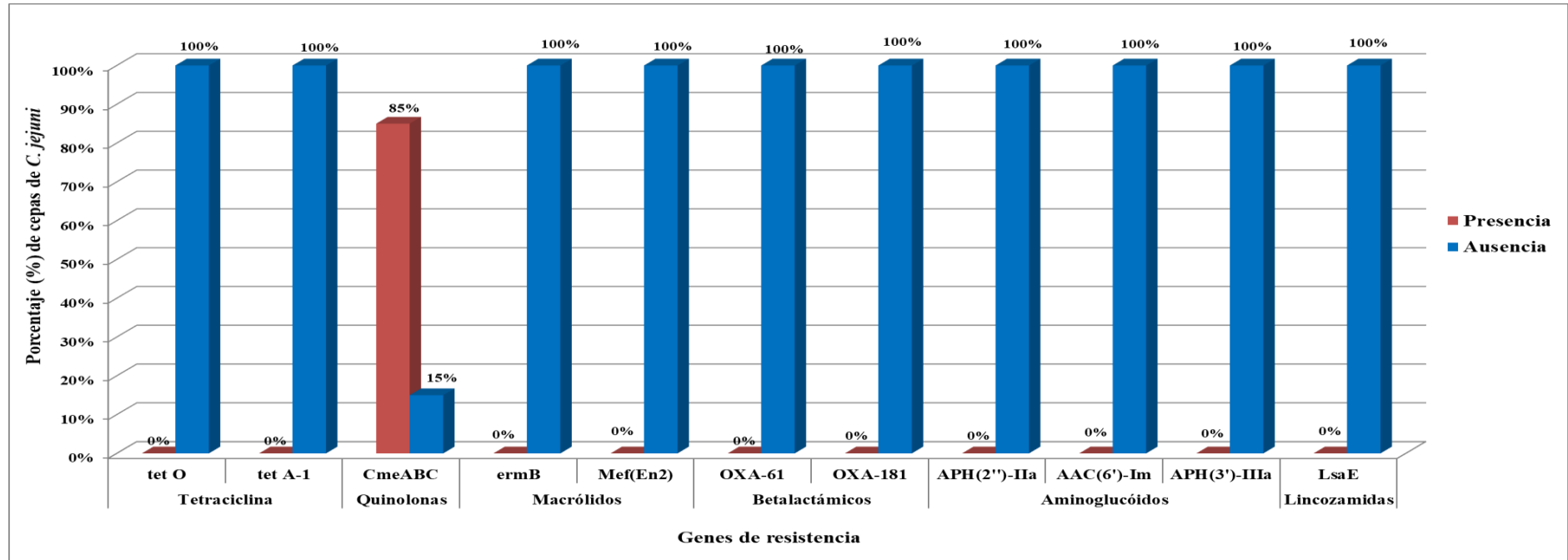
La sombra gris indica el punto de corte para la resistencia antimicrobiana. . Ciprofloxacina (Cip), Ácido nalidíxico (Nal), Tetraciclina (Te), Eritromicina (Eri)
Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

La concentración mínima inhibitoria de los cuatros antibióticos ensayados en el 100% (26) de cepas de *Campylobacter jejuni* fueron las siguientes: En la Ciprofloxacina (la MIC fue 32 µg/ml en el 82% y >128 µg/ml en el 18% de cepas) y el ácido nalidíxico (la MIC fue 32 µg/ml en el 52%, 64 µg/ml en el 33%, y >128 µg/ml en el 15% de cepas) la resistencia fue del 100%. En la tetraciclina (la MIC fue <0.125 µg/ml en el 15%, 0.125 µg/ml en el 73% y 0.25 µg/ml en el 12%) y la Eritromicina (la MIC fue 0.125 µg/ml en el 27%, 0.25 µg/ml en el 46%, 0.5 µg/ml en el 15% y 1 µg/ml en el 12%) la sensibilidad fue del 100%. Lo cual significa que el 100% de cepas de *Campylobacter jejuni* analizadas en este estudio son sensibles a la Eritromicina y a la Tetraciclina, mientras que todas las cepas son resistentes a las Quinolonas, por lo que se sugiere que la Eritromicina y la Tetraciclina son opciones de tratamiento con antibiótico en esta población de cepas de *Campylobacter jejuni*.

Figura 6

Presencia de genes responsables de la resistencia antibiótica en las cepas de *Campylobacter jejuni* (n=26).



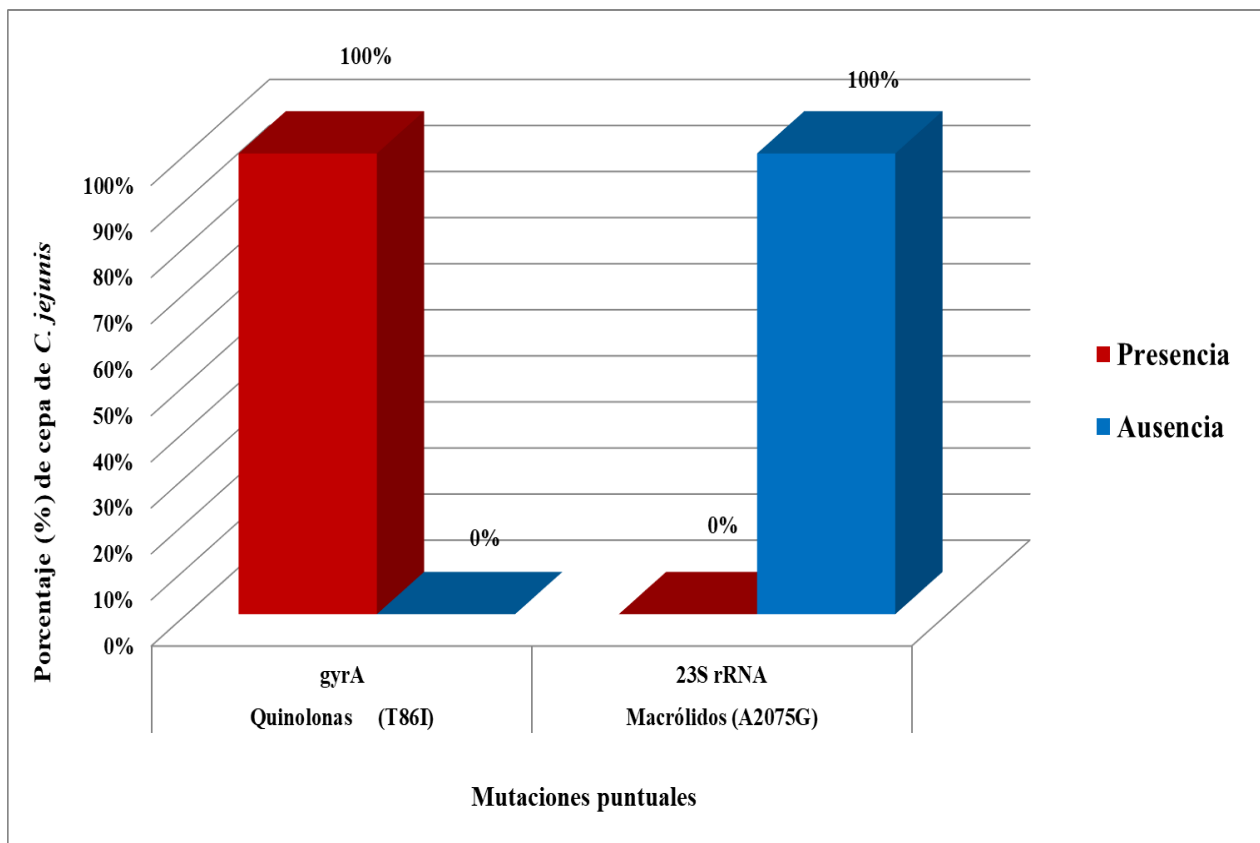
Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

En las 26 (100%) cepas de *Campylobacter jejuni* estudiadas mediante pruebas moleculares se determinó que los genes del operón *CmeABC* estaban presentes en el 85% de cepas. No se encontró la presencia de los genes de resistencia a la Tetraciclina (*tetO* y *tetA*), Macrólidos (*ermB*, *Mef(En2)*), Betalactámicos (*OXA-61* y *OXA-181*), Aminoglucósidos (*APH(2'')-IIa*, *AAC(6')-Im*, *APH(3')-IIIa*) ni a Lincozamidas (*LsaE*). Lo que significa que los genes del Operón *CemABC* contribuye a la resistencia de las Quinolonas en el 85% de cepas de *Campylobacter jejuni*.

Figura 7

Presencia de mutaciones puntuales en genes responsables de la resistencia antibiótica en las cepas de Campylobacter jejuni (n=26).



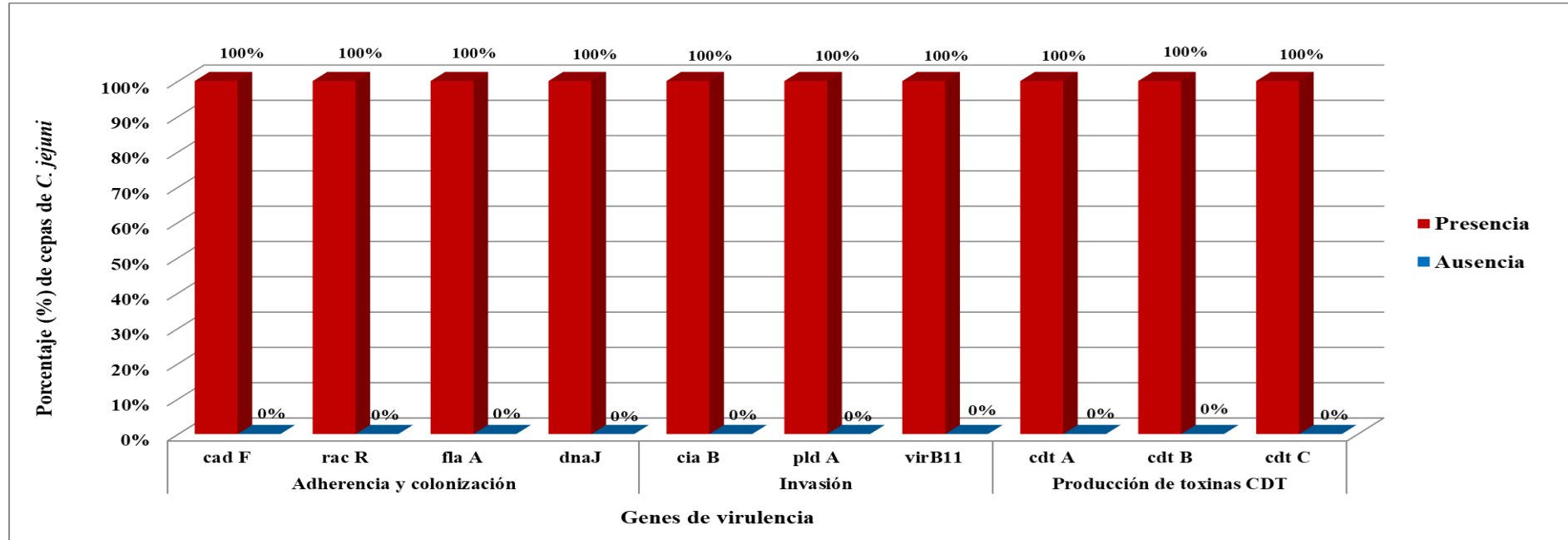
Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

El análisis del gen *gyrA* en el 100% (n=26) de cepas de *Campylobacter jejuni* estudiadas mediante pruebas moleculares, determinó que todas las cepas presentaron la mutación Thr86Ile en el gen *gyrA*. No se encontró evidencia de la mutación A2075G en el gen *ARNr 23S* en todas las cepas analizadas. Lo que significa que la mutación puntual Thr86Ile en el gen *gyrA* es el mecanismo responsable de la resistencia a las Quinolonas. La ausencia de los de la mutación A2075G en el gen *ARNr 23S* determinan la sensibilidad antibiótica de la Eritromicina.

Figura 8

Presencia de genes responsables de la virulencia en las cepas de *Campylobacter jejuni* (n=26).



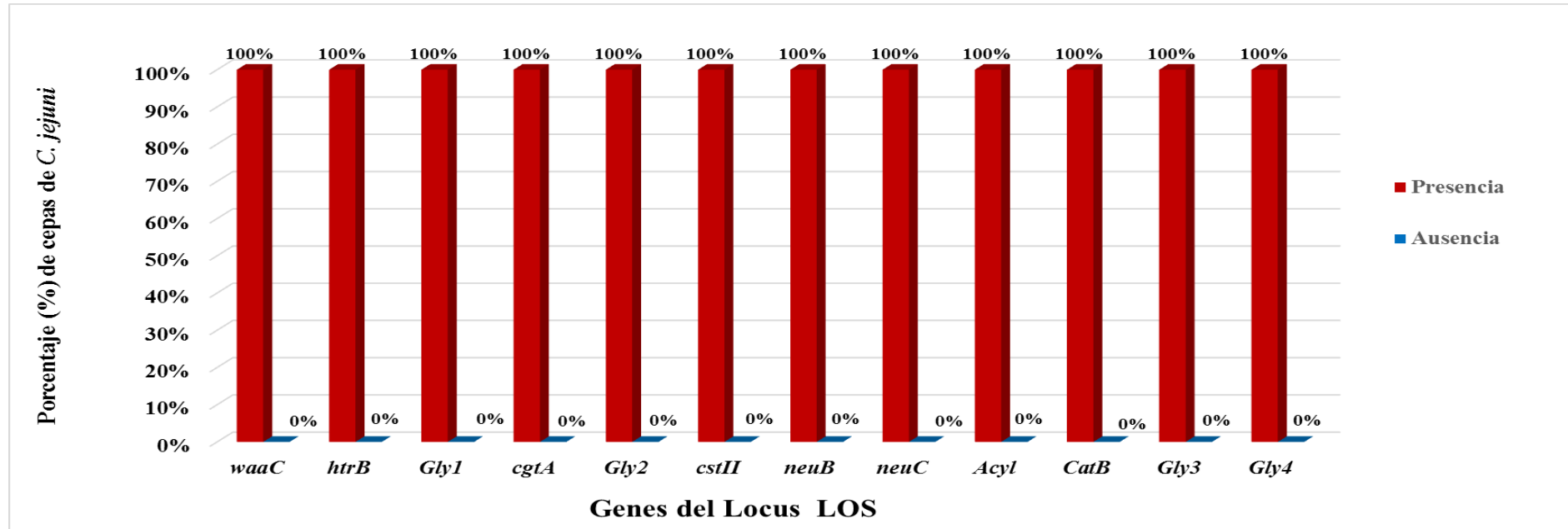
Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

En las 26 (100%) cepas de *Campylobacter jejuni* estudiadas mediante la PCR se determinó que: los genes responsables de la adherencia y colonización (*cadF*, *racR*, *flaA*) estaban presentes en el 100% de cepas, los genes responsables de invasión (*ciaB*, *pldA*, *virB11*) estaban presentes en el 100% de cepas al igual que los genes responsables de la producción de toxinas CDT (*cdtA*, *cdtB*, *cdtC*) estaban presentes en el 100% de cepas de *Campylobacter jejuni*. Lo que significa que la virulencia del total de cepas *Campylobacter jejuni* están mediadas por los genes de adherencia, colonización, invasión y producción de toxinas presentes.

Figura 9

Presencia de genes responsables de mimetismo molecular en las cepas de *Campylobacter jejuni* (n=27).



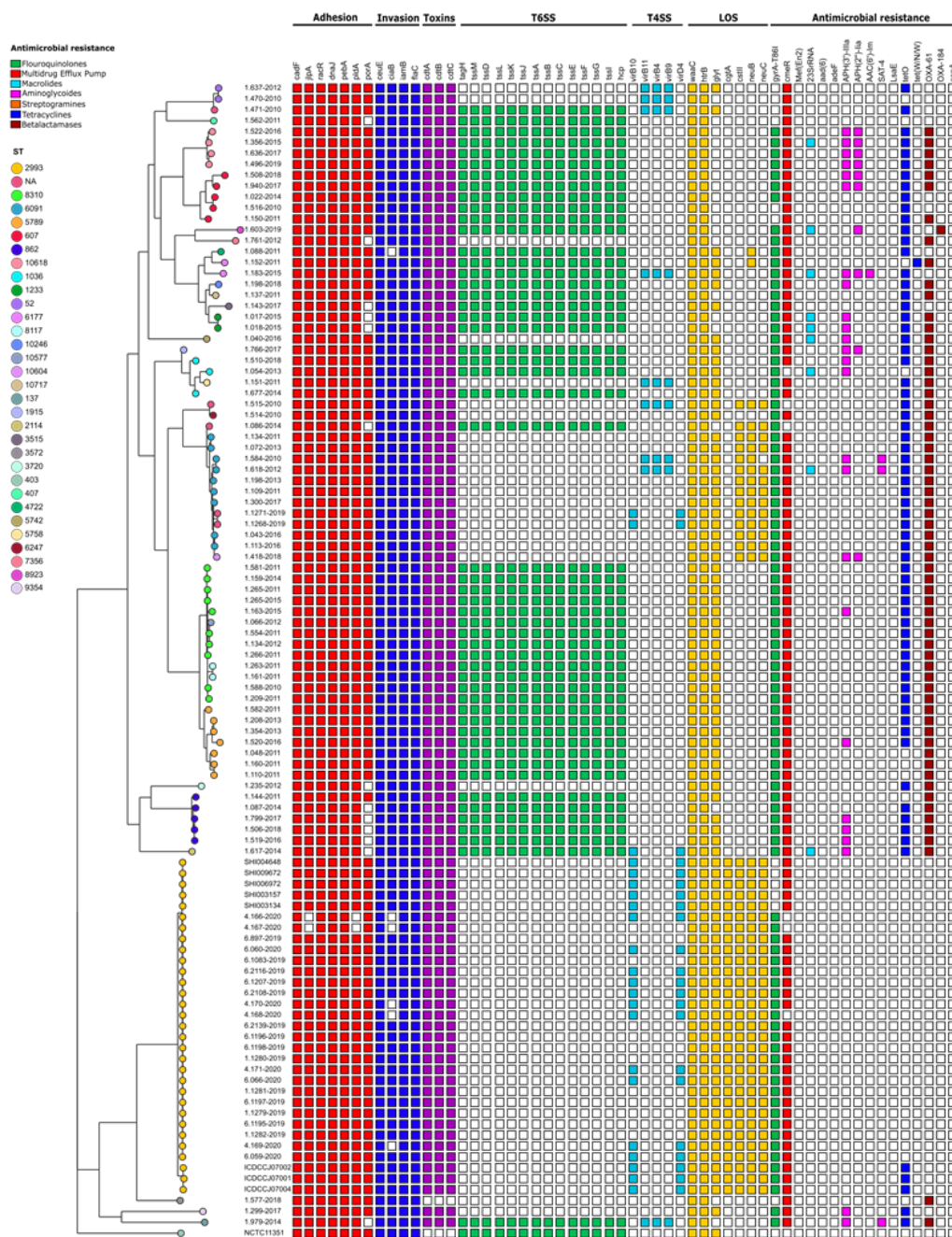
Fuente: Elaboración propia

Interpretación de resultados:

De las 26 (100%) cepas de *Campylobacter jejuni* recuperadas, se incluyó solo 21 cepas para el análisis genómico para determinar la presencia de genes responsables de la biosíntesis de oligosacáridos (LOS), se determinó la presencia de los genes *waaC*, *htrB*, *Gly1*, *cgtA*, *Gly2*, *cstIII*, *neuB*, *neuC*, *Acyl*, *CatB*, *Gly3*, *Gly4* en el 100% de cepas analizadas, lo cual significa estas cepas presentan genes que participan en la biosíntesis de LOS responsables del mimetismo molecular de *Campylobacter jejuni*.

Figura 10

Filogenia de Campylobacter jejuni: Diversidad genética de Campylobacter jejuni relacionados al síndrome de Guillain-Barre y otras relacionadas a enfermedades gastrointestinales.



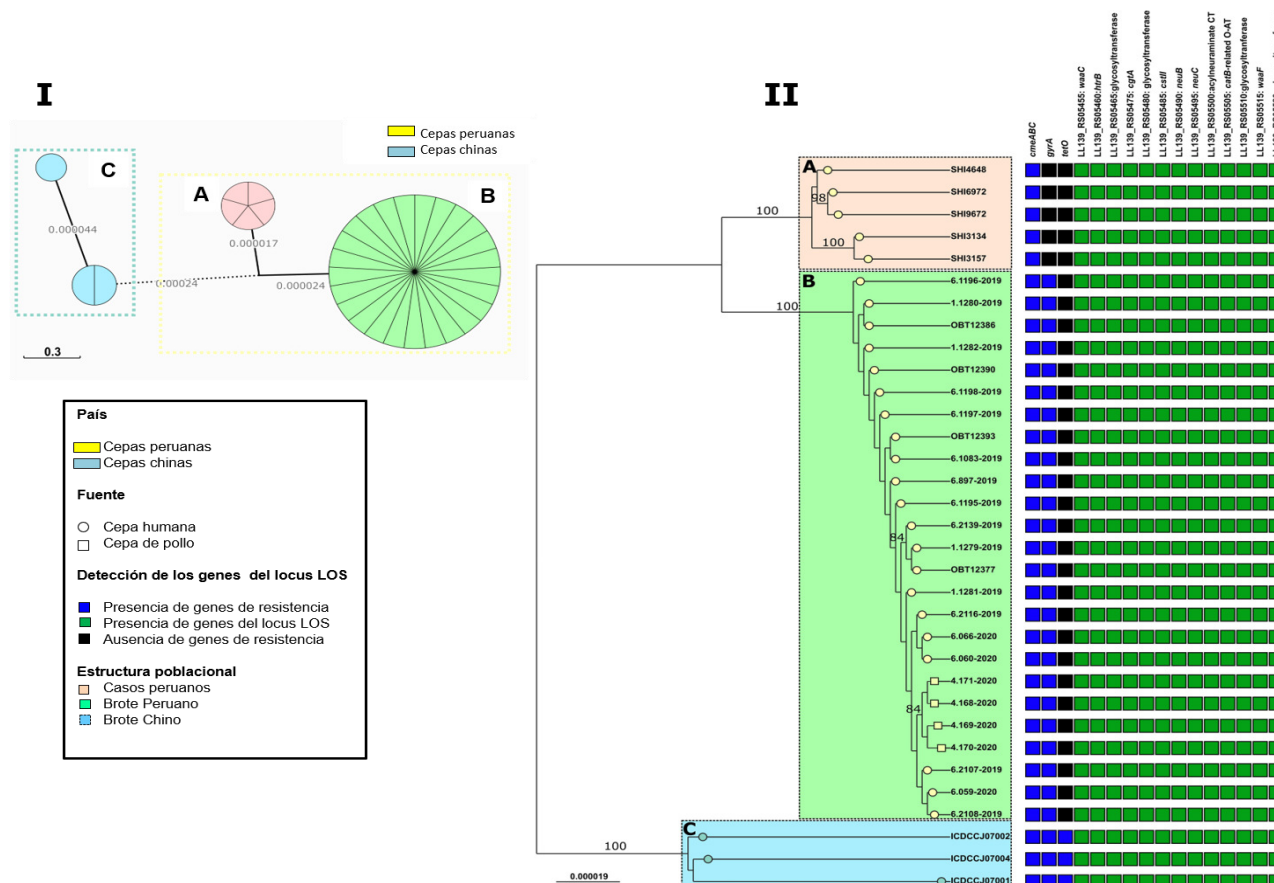
Fuente: Elaboración propia. Los bloques de colores indican presencia de genes de resistencia y genes de virulencia.

Interpretación de resultados:

Para el análisis filogenético de *Campylobacter jejuni* se incluyeron: 21 cepas aisladas de pacientes con SGB, 74 cepas aislados de pacientes con EDAS, 04 cepas ST2993 aislados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), 05 cepas ST2993 aislados en la Amazonia Peruana y 03 cepas ST2993 de origen Chino: La filogenia de las cepas de *Campylobacter jejuni* reveló la presencia de 31 secuencia tipos (ST) y 12 Complejos clonales (CC) definidos, siendo ampliamente diversos. El patrón de determinantes de virulencia y/o resistencia estan ligados a determinados STs, aunque con algunas excepciones tales como el clado formado por el ST 862 y el 2993.

Figura 11

Árbol filogenético de *Campylobacter jejuni* asociado al SGB: I. El Árbol de expansión mínimo del genoma completo de *C. jejuni* ST-2993. B. Filogenómica de *C. jejuni* ST-2993 peruana de muestras humanas y de pollo utilizando el genoma central.



Fuente: Elaboración propia

Los números sobre las líneas infiere las distancias genómicas, (A) Cepas de la amazonia, (B) Cepas SGB peruanas, (C)

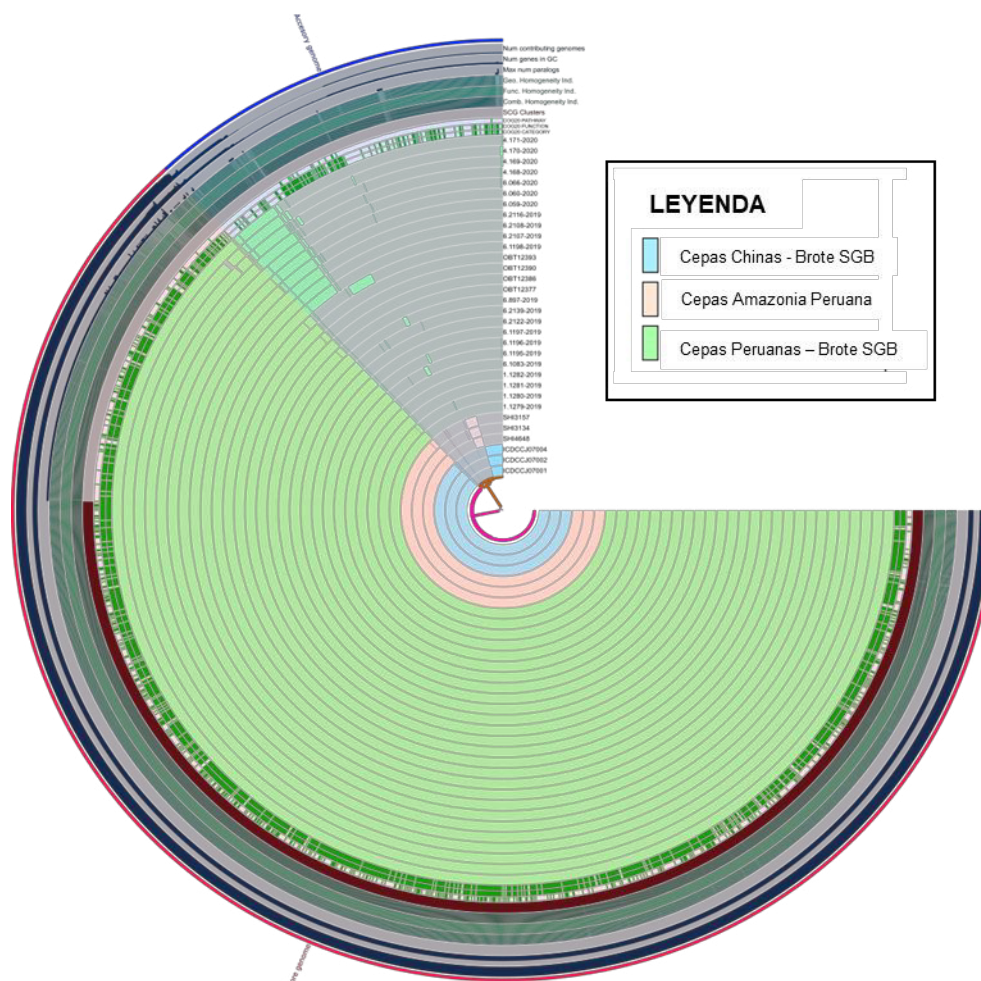
Cepas SGB chinas.

Interpretación de resultados:

La alineación genómica de las 21 cepas de *Campylobacter jejuni* recuperadas de pacientes con SGB mediante harvestools, tomando como referencia la cepa china ICDCJ07001, presentó 2336 SNP dentro de bloques localmente colineales de más de 1,5 Mb. La relación de todos los aislamientos que usaron MST determinó una gran distancia entre las cepas chinas y peruanas, pero mostró una fuerte conexión entre las cepas clínicas peruanas de SGB y las cepas de pollo (I). El análisis filogenético reveló que el ST-2993 descendió de la misma rama. Las tres cepas chinas se ubican en las ramas más externas (cluster azul cielo); Las cepas de la Amazonía peruana son las más externas relacionadas con las cepas peruanas (cluster rosa), y existe una fuerte relación entre el SGB peruano y las cepas de pollo, pero todos los aislamientos de este grupo final se agrupan en el mismo grupo (grupo verde). Tenga en cuenta que los nodos de los clústeres principales tenían un arranque del 100 %. Los genes del locus LOS se detectaron en todos los genomas evaluados. Sin embargo, las cepas amazónicas peruanas carecían de la mutación *gyrA* y solo las cepas chinas tenían el gen *tetO* codificado en un plásmido (II).

Figura 12

Comparación genómica de las cepas de *Campylobacter jejuni* ST2993 en círculos de anillo



Fuente: Elaboración propia

Los círculos de anillo. Azul cielo: cepas chinas de SGB. Rojo: cepas amazónicas peruanas no relacionadas con SGB. Verde: cepas peruanas de GBS. Existe una alta homología entre las cepas GBS chinas y las cepas amazónicas peruanas, siendo casi idénticas. Además, existen dos grupos visibles dentro de las cepas peruanas de SGB, según sus genes accesorios.

El análisis del pangenoma, reveló una alta homología entre los genomas de ST-2993, siendo casi idénticos, teniendo un genoma central del 94,8%. Fue posible observar genes accesorios dentro de los genomas chinos (Azul cielo) y los genomas peruanos de *C. jejuni* del Amazonas de Pascoe et al. (2020) (Rosa) que no son compartidos con el SGB peruano de este estudio y los obtenidos por Ramos et al. (2021). Además, algunos genomas de *C. jejuni* aisladas de pacientes con SGB y pollo en este estudio comparten una serie de genes accesorios, formando dos grupos diferentes de cepas dentro del grupo de SGB. Los genomas chinos tienen 106 genes exclusivos, la mayoría relacionados con profagos, destacando la presencia de proteínas del sistema de secreción de tipo IV como VirB2, VirB4, VirB9, VirB10 y VirB11, así como proteínas de la isla de patogenicidad cag. Las cepas de la Amazonía peruana tienen 49 genes accesorios, pero la mayoría de ellos codifican proteínas hipotéticas otorgadas por NCBI. Sin embargo, poseen proteínas de dominio DUF, endonucleasas e integrasas que indican la presencia de un profago dentro de los genomas. Finalmente, seis genomas de *C. jejuni* aisladas de pacientes con SGB y cuatro genomas de pollo comparten 48 genes accesorios, lo que enfatiza la detección de proteínas del sistema de secreción tipo IV como VirB7, VirB9 y VirB11 y otras proteínas de profago.

V. Discusión de resultados

La epidemiología molecular de patógenos es una herramienta muy sólida que permite a los investigadores identificar a nivel molecular la distribución y prevención de patógenos que causan enfermedades que son difíciles de rastrear, como *Campylobacter jejuni* asociada con SGB. La rápida identificación de este tipo de patógenos y la detección de posibles fuentes de infección en un brote son hechos importantes para planificar estrategias de prevención. Alcanzar el conocimiento de estas dos características no siempre es fácil; el proceso sería extenso y, a veces, imposible de resolver, especialmente para los síndromes que tienen más de un posible patógeno involucrado.

El SGB ha sido reportado varias veces en Perú desde 2015, reportando pocos casos durante muchos años (Ballón y Campos, 2017). Sin embargo, en 2018 se observó un primer aumento de casos en todo el país (Munayco et. al., 2019), encontrándose como causa probable un enterovirus (Díaz et al., 2019). Posteriormente, en 2019, un segundo incremento anormal de reportes, que se inició en la Costa Norte del Perú, motivó la declaración del estado de emergencia. Sin embargo, esta vez *Campylobacter jejuni* ST-2993 fue asociado como el patógeno más probable porque pudo ser cultivado y secuenciado (Pachas et. al., 2020).

Los establecimientos de salud peruanos tienen poca capacidad para aislar y *detectar* *Campylobacter jejuni*, por lo que fue muy difícil obtener una gran cantidad de aislamientos para evaluar y secuenciar. A pesar de este hecho, se pudo recuperar un número importante de aislados de *Campylobacter jejuni* en medios de enriquecimiento, a partir de heces humanas e hisopados rectal de pollos. Considerando la reducida viabilidad de *Campylobacter* spp. en muestras de heces (Zhang et al., 2010), el rendimiento del cultivo para obtener cepas de *Campylobacter jejuni* en este estudio fue adecuado.

Todos los genomas secuenciados presentaron un % de G + C y un tamaño genómico igual a otros genomas de *Campylobacter jejuni* reportados en estudios previos (Friis et al.

2010). La identificación mediante MLST detectó el mismo genotipo, ST-2993. Este genotipo ya había sido reportado en algunos estudios alrededor del mundo en países como China (Zhang et al., 2010), Bangladesh (Islam et al. 2009), Bélgica (Elhadidy et al. 2018) y Perú (Pascoe et al. 2020), pero pocos de ellos están conectados a casos de SGB y secuenciaron sus cepas para comparar y analizar. Además, es importante aclarar que no solo ST-2993 y CC-345 son los genotipos únicos relacionados con SGB. Hay otros genotipos que se recuperaron de las heces de los pacientes con SGB, indicados como causantes de SGB (Elhadidy et al. 2018). Sin embargo, la frecuencia de estos genotipos dentro de la misma ubicación geográfica y tiempo es baja en comparación con ST-2993, que se detectó en varias personas en un corto período de tiempo y causó SGB (Zhang et al., 2010).

La filogenómica mostró tres grupos divergentes de genomas (**Figura 45**). El primer grupo está compuesto por cepas chinas del brote de SGB de 2007. Es importante enfatizar que los genomas obtenidos de este estudio incluyeron tres cepas con características de pacientes diferentes: ICDCCJ07001 de un paciente con SGB, ICDCCJ07002 de un paciente con gastroenteritis y diarrea e ICDCCJ07004 de un humano asintomático (Zhang et al., 2010). Por eso existe una diferencia filogenética entre ellos, aunque pertenezcan al mismo año y ubicación.

El segundo grupo está formado por cepas de la Amazonía peruana no relacionadas con SGB aisladas del 2003 a 2005 (Pascoe et al. 2020). Podríamos suponer que *Campylobacter jejuni* ST-2993 estuvo circulando silenciosamente en la Amazonía peruana durante muchos años antes del brote de SGB, no siendo detectado antes porque hay una gran falta de herramientas de diagnóstico en regiones como Loreto. Sin embargo, la evidencia genómica de genes del locus LOS como *cgtA*, *cstII*, *neuB* y *neuC* dentro de los genomas de los niños de la Amazonía peruana de *C. jejuni* sugiere que estas cepas siempre tuvieron el factor potencial de causa de SGB (Zhang et al., 2015).

El clado más interno incluyó cepas de pollo y SGB humanas del 2019 - 2020. Un hecho interesante es la detección del mismo genotipo dentro de aislamientos de pollo, lo que indica que el pollo es la fuente más probable de infección humana por *Campylobacter jejuni*. Zhang et al., 2010, aislaron cepas de *Campylobacter jejuni* de muestras de aves de corral tomadas de las casas de los pacientes con SGB, pero la tipificación molecular de esas cepas obtenidas de muestras humanas fue diferente. Entonces, este es uno de los primeros estudios que detectó una conexión genómica real entre las cepas de *Campylobacter jejuni* humana y de pollo.

Otros genes podrían ayudar a comprender las diferencias observadas en la filogenia. Por ejemplo, los genes de resistencia no tienen la misma distribución entre los aislados. Las cepas chinas tienen genes *tetO*, *cmeABC* y mutación en el gen *gyrA*, mientras que las cepas humanas y de pollo de este estudio carecen de *tetO* pero poseen los otros dos determinantes. Por otro lado, los aislados de la Amazonía peruana solo tienen *cmeABC*. La detección de genes *tetO* dentro de los genomas chinos se debe a un plásmido de resistencia que confiere resistencia a la tetraciclina (Zhang et al., 2010). La amplia distribución de la mutación *gyrA* dentro de los aislamientos peruanos se informó en algunos estudios anteriores, especialmente en Lima (Moya et al., 2018). No hay datos suficientes para confirmar que la resistencia a las quinolonas en las cepas de la Amazonía peruana sea menor que la de Lima, pero las evaluadas aquí no tienen la mutación *gyrA*. Tenga en cuenta que solo tres grupos de genes podrían permitirnos diferenciar entre los tres grupos. Es necesario revisar el interior de cada genoma para encontrar y comprender otras diferencias genómicas entre ellos.

La genómica comparativa (**Figura 45**) mostró pocas diferencias entre los aislados de *Campylobacter jejuni* ST-2993 de diferentes ubicaciones geográficas y fuentes. Este resultado está de acuerdo con el estudio realizado por Kivistö et al. (2014), que compara aislamientos de *C. jejuni* de diferentes fuentes, pero del mismo genotipo. Sobre las diferencias entre grupos, los genomas chinos tienen un grupo de genes que no se observan en los genomas

peruanos. Estos genes accesorios indican la presencia de plásmidos y profagos dentro de estos genomas. Sobre este aspecto, Zhang et al. (2010) reportaron un plásmido de resistencia a tetraciclina de 44.084 pb dentro de uno de estos genomas analizados, que contenía genes *tetO* y *virB*. Probablemente, los tres genomas secuenciados por estos autores tienen ese plásmido. Otro factor interesante es la detección de genes de isla de patogenicidad *cag*, principalmente detectados dentro de otro plásmido que muestra genes con fuerte similitud con las proteínas de *Helicobacter pylori* (Bacon et al., 2000). Esta evidencia podría indicar la razón de la alta virulencia de los aislados chinos para provocar un brote.

Los genomas de la Amazonía peruana tienen otro grupo de genes restringidos a este grupo, pero la mayoría de ellos no indican la presencia de plásmidos semejante a las cepas chinas, siendo el 50% de estos genes adicionales los que codifican proteínas hipotéticas. En contraste, los aislados de pollo y algunos de SGB peruanos de este estudio comparten genes accesorios que fueron identificados usando BLAST, detectando el contenido genético relacionado con elementos genómicos como plásmidos y profagos, algunos de ellos similares pero no idénticos a los detectados dentro de los genomas chinos. Parker y col. (2006) indican que los genes accesorios dentro de los genomas de *Campylobacter* aislados de SGB están relacionados con la biosíntesis de la cápsula y las regiones LOS, pero detectamos otros tipos de genes exclusivos de este grupo. Sin embargo, es necesario revisar cuidadosamente los genes hipotéticos para determinar su papel y su trascendencia en la evolución de este patógeno.

La mayor diferencia genómica entre los genomas peruano y chino correspondió a partes del fago 1 similar Mu de *Campylobacter* (CMLP1). Reportes previos mencionan que CMLP1 podría ser parte de remanentes de profagos inactivos o estar bien adaptado a las especies de *Campylobacter*, pero no hay evidencia para aclarar esta afirmación (Clark et al., 2008).

Además, no se ha establecido un papel definido para este profago en el contexto de la virulencia (Zhang et al., 2010). Sin embargo, la ausencia de este profago en aislamientos peruanos no disminuyó el potencial patógeno de *C. jejuni* ST-2993, mostrando evidencia de que LOS y otros factores de virulencia juegan el papel más importante en la patogenicidad de las cepas de *C. jejuni* SGB.

La principal limitación del estudio con cepas de *Campylobacter jejuni* asociadas con SGB, está relacionada con la baja frecuencia de aislamiento de *C. jejuni* asociado con SGB a partir de muestras de heces. Esto se debió a que la mayoría de las muestras recibidas por el laboratorio fueron recolectadas varios días antes de ser procesadas, muchas de las cuales no se conservaron de la mejor manera posible. A pesar de ello, fue posible recuperar un número suficiente de cepas para determinar la relación clonal entre aislamientos de humanos y pollos, así como la realización de estudios comparativos filogenéticos y genómicos.

VI. Conclusiones

- 6.1. Los genomas ST-2993 de *C. jejuni* obtenidos de pacientes con SGB de 2019 a 2020 son muy similares en contenido genético y tienen una estrecha relación filogenética con los aislamientos de pollo peruano. Podríamos suponer que eran el mismo clon, que se propagó y distribuyó por Perú y causó este brote de SGB.
- 6.2. Asumimos que el genotipo ST-2993 se presentó hace muchos años sin ser detectado, según la evidencia de los genomas de la Amazonía peruana, ganando y perdiendo genes para permitir que esta cepa cause SGB.
- 6.3. Las cepas peruanas *C. jejuni* aisladas de pacientes con SGB tienen los mismos elementos genéticos responsables de causar SGB como los chinos. Estos hallazgos ayudarían a comprender el desarrollo y evolución de este patógeno en nuestro país.
- 6.4. Es necesario aplicar a nivel nacional: la norma técnica de salud (NTS N° 175-MINSA/2021/CDC) para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorios del síndrome de Guillain Barré en el Perú y a norma técnica para la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) por *Campylobacter* spp. en hospitales centinelas (NTS N° 190-MINSA/CDC-2022), a fin de incrementar el monitoreo de los patógenos de salud pública que causan el SGB mediante la epidemiología molecular.

VII. Recomendaciones

- 7.1. Aplicar a nivel nacional la norma técnica de salud (NTS N° 175-MINSA/2021/CDC) para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorios del síndrome de Guillain barre en el Perú.
- 7.2. Aplicar a nivel nacional la norma técnica para la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) por *Campylobacter* spp. en hospitales centinelas (NTS N° 190-MINSA/CDC-2022).
- 7.3. Fomentar e incrementar la vigilancia genómica de los patógenos de importancia en salud pública que causan el SGB mediante la epidemiología molecular.

VIII. Referencias

- Adams, R. D., Victor, M. (1993). *Diseases of the peripheral nerves*. In: Adams R D, Victor M, editors. Principles of neurology (pp. 1117–1169). New York, USA: McGraw-Hill, Inc.
- Alfredson, D.A. and Korolik, V. (2007). Antibiotic resistance and resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 277: 123–132. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00935.x>
- Alcock, P., Raphenya, A., Lau, T., Tsang, K., Bouchard, M., ... Edalatmand, A. (2020). CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res.* 48(D1), D517–D525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz935>
- Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W. and Lipman, D. J. (1990). Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 215(3), 403-410. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)
- Amour, C., Gratz, J., Mduma, E., Svensen, E., Rogawski, E.T., ... McGrath, M. (2016) Epidemiology and Impact of *Campylobacter* Infection in Children in 8 Low-Resource Settings: Results from the MAL-ED Study. *Clin. Infect. Dis.* 63:1171–1179. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw542>
- Ang, C. W., Laman, J. D., Willison, H. J., Wagner, E. R., Endtz, H. P., ... De Klerk, M. A., (2002). Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun.* 70(3), 1202-1208. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1202-1208.2002>
- Argimón, S., Abudahab, K., Goater, R. J. E., Fedosejev, A., Bhai, J., ... Glasner (2016). Microreact: visualizing and sharing data for genomic epidemiology and phylogeography. *Microb Genom.* 2(11), e000093. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000093>
- Bacon, D. J., Alm, R. A., Burr, D. H., Hu, L., Kopecko, D. J., Ewing, C. P., Trust, T. J., y Guerry, P. (2000). Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infection and immunity*, 68(8), 4384–4390. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.8.4384-4390.2000>

- Bacon, D.J., Szymanski, C.M., Burr, D.H., Silver, R.P., Alm, R. A., and Guerry, P. (2001). A phase-variable capsule is involved in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Mol. Microbiol.* 40: 769–777. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02431.x>
- Ballon, B. y Campos, N. (2017). *Características clínicas y paraclínicas del Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Regional Lambayeque*. *Rev Neuropsiquiatr.* 2017, vol.80, n.1, pp.22-26. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v80i1.3056>
- Berradre-Sáenz, Belén, & Yáñez-Ortega, José Luis, & García-Sánchez, Lourdes, & Me-lero-Gil, Beatriz, & Rovira-Carballido, Jordi, & Carramiñana-Martínez, Isabel, & Tejero-Encinas, Silvia, & Ruiz-Sopeña, Cristina, & Fernández-Arribas, Socorro (2017). Epidemiología de la Campylobacteriosis en Castilla y León durante el período 2008-2015. *Rev Esp Salud Pública.* 91: 1-12. ID: ibc-162200
- Bessede, E., Solecki, O., and Sifre, E. (2011). Identification of *Campylobacter* species and related organisms by matrix assisted laser desorption ionization – time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Clin. Microbiol. Infect.* 17, 1735–1739. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03468.x>
- Bleumink-Pluym, N. M., van Alphen, L. B., Bouwman, L. I., Wösten, M. M., y van Putten, J. P. (2013). Identification of a Functional Type VI Secretion System in *Campylobacter jejuni* Conferring Capsule Polysaccharide Sensitive Cytotoxicity. *PLoS Pathog.* 9: 16–18. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003393>
- Bolger, A., Lohse, M. & Usadel, B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 30(15), 2114-2120. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170
- Bolinger, H., y Kathariou, S. (2017). The Current State of Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. *Applied and environmental microbiology*, 83(12), e00416-17. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
- Butzler, J., Dekeyser, P., Detrain, M., & Dehaen, F. (1973). Related vibrio in stools. *The Journal of Pediatrics* 82, 493-495. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80131-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80131-3)
- Cagliero, C., Mouline, C., Cloeckaert, A., y Payot, S. (2006). Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(11), 3893–3896. <https://doi.org/10.1128/AAC.00616-06>

- Calderón, B., Vásquez, L., Vásquez, C., et al. (2018). Fundamentos de Salud Pública. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4514.pdf>
- Caldwell, D. B., Wang, Y., y Lin, J. (2008). Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(11), 3947–3954. <https://doi.org/10.1128/AAC.00450-08>
- Cancino, K., Balcazar, Z., V. y Matus-Miranda, R. (2013). Intervenciones de enfermería en una persona con síndrome de Guillain-Barré tipo AMAN, bajo la teoría de Dorothea Orem. *Enfermería Universitaria*, 10(1), 27-32. [https://doi.org/10.1016/S1665-7063\(13\)72625-3](https://doi.org/10.1016/S1665-7063(13)72625-3)
- Casares, F., Herrera, O., Infante, J. and Varela, A. (2007). Síndrome de Guillain-Barré. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento. *Archivo Médico de Camagüey*. 11(3), ISSN 1025-0255. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211118126014>
- CCIS. Informe del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias sobre Genómica y Salud Mundial. OMS. 2004. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/21236/A57_16-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- CDC. (2015). National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): Human Isolates Surveillance Report for 2015. (Final Report). Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2018. https://www.cdc.gov/narms/pdf/2015-NARMS-Annual-Report-cleared_508.pdf
- CDC MINSA. (2021). Vigilancia, prevención y control del síndrome de Guillain-Barré. <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-prevencion-y-control-del-sindrome-de-guillain-barre/>
- Clark, C. G. and Ng, L. K. (2008). Sequence variability of *Campylobacter* temperate bacteriophages. *BMC microbiology*. 8, 49. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-49>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2015). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. M45, 3rd ed. CLSI. [https://goums.ac.ir/files/deputy_treat/md_labs_ef39a/files/CLSI-M45ed3e-2018\(1\).pdf](https://goums.ac.ir/files/deputy_treat/md_labs_ef39a/files/CLSI-M45ed3e-2018(1).pdf)
- Clark, C.G., Chen, C. yu, Berry, C., Walker, M., McCorrister, S.J., Chong, P.M., y Westmacott, G.R. (2018) Comparison of genomes and proteomes of four whole genome-sequenced *Campylobacter jejuni* from different phylogenetic backgrounds. *PLoS One* 13: 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190836>

- Centro de Operaciones de Emergencia Nacional COEN. Casos de Síndrome de Guillain Barre en los departamentos del Perú, Reporte Complementario N° 619 - 22/08/2018 / COEN - INDECI / 14:30 HORAS (Reporte N° 09). Lima; 2018. <https://www.indeci.gob.pe/wpcontent/uploads/2018/09/20180822143421.pdf>
- Chiba, A., Kusunoki, S., Obata, H., Machinami, R. and Kanazawa, I. (1993). Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 43(10), 1911-1917. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.10.1911>
- Cody, A. J., McCarthy, N. M., Wimalaratna, H. L., Colles, F. M., Clark, L., Bowler, I. C., Maiden, M. C. y Dingle K. E. (2012). A Longitudinal 6-Year Study of the Molecular Epidemiology of Clinical Campylobacter Isolates in Oxfordshire, United Kingdom. *J. Clin. Microbiol.* 50: 3193–3201. <https://doi.org/10.1128/JCM.01086-12>
- Cody, A. J., McCarthy, N. D., Jansen van Rensburg, M., Isinkaye, T., Bentley, S. D., Parkhill, J., Dingle, K. E., Bowler, I. C., Jolley, K. A., y Maiden, M. C. (2013). Real-time genomic epidemiological evaluation of human Campylobacter isolates by use of whole-genome multilocus sequence typing. *Journal of clinical microbiology*, 51(8), 2526–2534. <https://doi.org/10.1128/JCM.00066-13>
- Coil, D., Jospin, G. and Darling, A. (2015). A5-miseq: an updated pipeline to assemble microbial genomes from Illumina MiSeq data. *Bioinformatics*. 31(4), 587-589. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu661>
- Coker, A., Isokpehi, R., Thomas, B., Amisu, K. y Obi, C. (2002). Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis*, 8(3), 237-244. <https://doi.org/10.3201/eid0803.010233>
- Connell, S. R., Trieber, C. A., Dinos, G. P., Einfeldt, E., Taylor, D. E., y Nierhaus, K. H. (2003). Mechanism of Tet(O)-mediated tetracycline resistance. *The EMBO journal*, 22(4), 945–953. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg093>
- Corcionivoschi, N., Gundogdu, O., Moran, L., Kelly, C., Scates, P., ... Stef, L. (2015). Virulence characteristics of hcp+ Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates from retail chicken. *Gut Pathog.* 7, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13099-015-0067-z>
- Cuenya, L., y Ruetti, E. (2010). Controversias epistemológicas y metodológicas entre el paradigma cualitativo y cuantitativo en psicología. *Revista Colombiana de Psicología*, 19(2), 271-277. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80415435009>

- Dasti, J.I., Malik Tareen, A., Lugert, R., Zautner, A.E., y Groß, U. (2010). *Campylobacter jejuni*: A brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. *Int. J. Med. Microbiol.* 300, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.07.002>
- Datta, S., Niwa, H. Y Itoh, K. (2003). Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.*, 52345-52348. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05056-0>
- Debruyne, L., Gevers, D. & Vandamme, P. (2008). *Taxonomy of the Family Campylobacteraceae*, p 3-25. In Nachamkin I, Szymanski C, Blaser M (ed), *Campylobacter*, (Third Edition). ASM Press, Washington, DC.
- Dekeyser, P., Gossuin-Detrain, M., Butzler, J., & Sternon, J. (1972). Acute enteritis due to related vibrio: first positive stool cultures. *The Journal of Infectious Diseases* 125, 390-392. <https://doi.org/10.1093/infdis/125.4.390>
- Denis, M., Soumet, C., Rivoal, K., Ermel, G., Blivet, D., Salvat, G., y Colin, P. (1999). Development of a m-PCR assay for simultaneous identification of *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. *Lett. Appl. Microbiol.* 29, 406–410. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765X.1999.00658.x>
- Díaz, S., Chávez, K., Chaca, A., Alanya, J., y Tirado, I. (2019). Outbreak of Guillain-Barre syndrome in Perú. *NeurologicalSci.*, 14, 89-90. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2019.02.001>
- Didelot, X. and Wilson, D. J. (2015). ClonalFrameML: efficient inference of recombination in whole bacterial genomes. *PLoS Comput Biol.* 11(2), e1004041. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004041>
- Dingle, K. E., Colles, F. M., Wareing, D. R., Ure, R., Fox, A. J., Bolton, F. E., Bootsma, H. J., Willems, R. J., Urwin, R., y Maiden, M. C. (2001). Multilocus sequence typing system for *Campylobacter jejuni*. *Journal of clinical microbiology*, 39(1), 14–23. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.1.14-23.2001>
- Domingues, A.R., Pires, S.M., Halasa, T., y Hald, T. (2012). Source attribution of human campylobacteriosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections. *Epidemiol. Infect.* 140, 970–981. <https://doi.org/10.1017/S0950268811002676>
- Doyle, L. (1944). A vibrio associated with swine dysentery. *American Journal of Veterinary Research* 5, 3-5. <https://doi.org/10.1177/030098587401100606>

- EFSA (2016) The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food borne outbreaks in 2015. *EFSA J.* 14: 20449. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634>
- Elhadidy M., Arguello H., Álvarez-Ordóñez A., Miller W. G., Duarte A., ... Martiny D. (2018). Orthogonal typing methods identify genetic diversity among Belgian *Campylobacter jejuni* strains isolated over a decade from poultry and cases of sporadic human illness. *Int. J. Food Microbiol.* 275, 66-75. 10.1016. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.004>
- Elhadidy, M., Ali, M. M., El-Shibiny, A., Miller, W. G., Elkhatib, W. F., Nadine, B., y Katelijne, D.(2020) Antimicrobial resistance patterns and molecular resistance markers of *Campylobacter jejuni* isolates from human diarrheal cases. *PLOS ONE* 15(1): e0227833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227833>
- Epps, S. V., Harvey, R. B., Hume, M. E., Phillips, T. D., Anderson, R. C. y Nisbet, D. J. (2013). Foodborne *Campylobacter*: infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. *International journal of environmental research and public health*, 10(12), 6292-304. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126292>
- Fontanot, M., Iacumin, L., Cecchini, F., Comi, G., y Manzano, M. (2014). Rapid detection and differentiation of important *Campylobacter* spp. in poultry samples by dot blot and PCR. *Food Microbiol.* 43: 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.05.001>
- Friedmann, HC. (2014) Escherich and Escherichia. *EcoSal Plus.* 2014, 6(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0025-2013. PMID: 26442939. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0025-2013>
- Friis, C., Wassenaar, T. M., Javed, M. A., Snipen, L., Lagesen, K., ... Hallin, P. F. (2010). Genomic characterization of *Campylobacter jejuni* strain M1. *PLoS One.* 5(8), e12253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012253>
- French, N.P., Midwinter, A., Holland, B., Collins-Emerson, J., Pattison, R., Colles, F., y Carter, P. (2009) Molecular Epidemiology of *Campylobacter jejuni* Isolates from Wild-Bird Fecal Material in Children's Playgrounds. *Appl. Environ. Microbiol.* 75: 779–783. <https://doi.org/10.1128/AEM.01979-08>
- Ge, Z., Schauer, D.B., and Fox, J.G. (2008) In vivo virulence properties of bacterial cytolethal-distending toxin. *Cell. Microbiol.* 10: 1599–1607. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01173.x>

- Geissler, A. L., Bustos Carrillo, F., Swanson, K., Patrick, M. E., Fullerton, K. E., Bennett, C., Barrett, K., & Mahon, B. E. (2017). Increasing *Campylobacter* Infections, Outbreaks, and Antimicrobial Resistance in the United States, 2004-2012. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(10), 1624–1631. <https://doi.org/10.1093/cid/cix624>
- Gilbert, M., Karwaski, M. F., Bernatchez, S., Young, N. M., Taboada, E. y Michniewicz, J. (2002). The genetic bases for the variation in the lipo-oligosaccharide of the mucosal pathogen, *Campylobacter jejuni*. Biosynthesis of sialylated ganglioside mimics in the core oligosaccharide. *J. Biol. Chem.*, 277, 327–337. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108452200>
- Gibreel, A., Kos, V. N., Keelan, M., Trieber, C. A., Levesque, S., Michaud, S., y Taylor, D. E. (2005). Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(7), 2753–2759. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2753-2759.2005>
- Gibreel, A., Tracz, D. M., Nonaka, L., Ngo, T. M., Connell, S. R., y Taylor, D. E. (2004). Incidence of antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated in Alberta, Canada, from 1999 to 2002, with special reference to tet(O)-mediated tetracycline resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(9), 3442–3450. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.9.3442-3450.2004>
- Godschalk, P. C. R., Heikema, A. P., Gilbert, M., Komagamine, T., Ang, C. W. y Glerum, J. (2004). The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barré Syndrome. *J. Clin. Invest.*, 114, 1659–1665. <https://doi.org/10.1172/JCI15707>
- Gomes, C. N., Frazão, M. R., Passaglia, J., Duque, S. S., Medeiros, M., & Falcão, J. P. (2020). Molecular Epidemiology and Resistance Profile of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Strains Isolated from Different Sources in Brazil. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 26(12), 1516–1525. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0266>
- Griffiths, P. L. y Park, R. W. (1990). *Campylobacters* associated with human diarrhoeal disease. *J. Appl. Bacteriol.*, 69, 281–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1990.tb01519.x>

- Griekspoor, P., Hansbro, P.M., Waldenström, J., y Olsen, B. (2015). *Campylobacter jejuni* sequence types show remarkable spatial and temporal stability in Blackbirds. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 5, 1-5. <https://doi.org/10.3402/iee.v5.28383>
- Guerry, P., Ewing, C.P., Hickey, T.E., Prendergast, M.M., y Moran, A.P. (2000). Sialylation of lipooligosaccharide cores affects immunogenicity and serum resistance of *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 68, 6656–6662. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.12.6656-6662.2000>
- Guerry, P. (2007). *Campylobacter* flagella: not just for motility. *Trends Microbiol.* 15, 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.09.006>
- Hara-Kudo, y. and Takatori, K. (2011). Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. *Epidemiol. Infect.* 139, 1505–1510. <https://doi.org/10.1017/S095026881000292X>
- Havelaar, a. H. y Swart, A. (2016). Impact of waning acquired immunity and asymptomatic infections on case-control studies for enteric pathogens. *Epidemics* 17, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2016.11.004>
- Elhadidy M., Arguello H., Álvarez-Ordóñez A., Miller W. G., Duarte A., ... Martiny D. (2018). Orthogonal typing methods identify genetic diversity among Belgian *Campylobacter jejuni* strains isolated over a decade from poultry and cases of sporadic human illness. *Int. J. Food Microbiol.* 275, 66-75. 10.1016. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.004>
- Hermans, D., Deun, K. V., Martel, A., Inmerseel, F. V., Messens, W., Heyndrickx, M., y Pasmans, F. (2011). Colonization factors of *Campylobacter jejuni* in chicken gut. *Veterinary Research*, 42(1), 82. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-82>
- Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2010). *Metodología de la Investigación*. México D.F.: Mcgraw-HILL / Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Hickey, T. E., McVeigh, A. L. y Scott, D. A. (2000). Bourgeois, and *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin 8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*, 68, 6535-6541. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.12.6535-6541.2000>
- Hyatt, D., Chen, G. L., LoCascio, P. F., Land, M., Larimer, F. and Hausen, L. (2010). Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification. *BMC Bioinformatics*. 11, 119. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-119>

- Igwaran, A., & Okoh, A. I. (2019). Human campylobacteriosis: A public health concern of global importance. *Heliyon*, 5(11), e02814. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02814>
- Islam, Z., van Belkum, A., Wagenaar, J. A., Cody, A. J., de Boer, A. G., ... Tabor, H. (2009). Comparative genotyping of *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome in Bangladesh. *PloS one*, 4(9), e7257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007257>
- Ivanova, M., Singh, R., Dharmasena, M., Gong, C., Krastanov, A., & Jiang, X. (2014). Rapid identification of *Campylobacter jejuni* from poultry carcasses and slaughtering environment samples by real-time PCR. *Poultry science*, 93(6), 1587–1597. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03736>
- Jackson, B., Zegarra, J., López, H., Sejvar, J., Arzate, F., Waterman, S., Núñez, A., López, B., Weiss, J., Cruz, R., Murrieta, D., Luna, R., Heiman, K., Vieira, A., Fitzgerald, C., Kwan, P., Zárate, M., Talkington, D., Hill, V., Mahon, B., GBS Outbreak Investigation Team (2014). Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, *Mexico and USA, 2011*. *Epidemiology and infection*, 142(5), 1089–1099. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001908>
- Jacobs, B. C., van Doorn, P. A., Schmitz, P. I., Tio-Gillen, A. P., Herbrink, P., Visser, L. H., et al. (1996). *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*, 40(2), 181-187. <https://doi.org/10.1002/ana.410400209>
- Jin, S., Joe, A., Lynett, J., Hani, E.K., Sherman, P., and Chan, V.L. (2001). JlpA, a novel surface-exposed lipoprotein specific to *Campylobacter jejuni*, mediates adherence to host epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 39: 1225–1236. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2001.02294.x>
- Jin, S., Song, Y.C., Emili, A., Sherman, P.M., and Chan, V.L. (2003). JlpA of *Campylobacter jejuni* interacts with surface-exposed heat shock protein 90 α and triggers signalling pathways leading to the activation of NF- κ B and p38 MAP kinase in epithelial cells. *Cell. Microbiol.* 5: 165–174. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00265.x>
- Johnson, W.M. and Lior, H. (1988). A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Campylobacter* spp. *Microb. Pathog.* 4: 115–126. [https://doi.org/10.1016/0882-4010\(88\)90053-8](https://doi.org/10.1016/0882-4010(88)90053-8)

- Johnson, T.J., Shank, J.M., and Johnson, J.G. (2017). Current and Potential Treatments for Reducing *Campylobacter* Colonization in Animal Hosts and Disease in Humans. *Front. Microbiol.* 8: 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00487>
- Jones, F., Orcutt, M., & Little, R. (1931). Vibrios (*Vibrio jejuni* n. sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves. *The Journal of Experimental Medicine* 53, 853–863. <https://doi.org/10.1084/jem.53.6.853>
- Kaakoush, N.O., Castaño-Rodríguez, N., Mitchell, H.M., y Man, S.M. (2015). Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 687–720. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
- Kim, A. Y., Lee, H., Lee, Y. M., & Kang, H. Y. (2021). Epidemiological Features and Economic Burden of Guillain-Barré Syndrome in South Korea: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea), 17(2), 257–264. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.257>
- King, E. (1957). Human infections with *Vibrio fetus* and a closely related *Vibrio* isolated from cases of human vibriosis. *The Journal of Infectious Diseases* 101, 119–128. <https://www.jstor.org/stable/30098365>
- Kivistö, R. I., Kovanen, S., Skarp-de Haan, A., Schott, T., Rahkio, M., ... Rossi, M. (2014). Evolution and comparative genomics of *Campylobacter jejuni* ST-677 clonal complex. *Genome Biol Evol.* 6(9), 2424–2438. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu194>
- Koga, M., Gilbert, M., Li, J. y Yuki, N. (2015). Complex of GM1- and GD1a-like lipooligosaccharide mimics GM1b, inducing anti-GM1b antibodies. *PLoS One*, 10, e0124004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124004>
- Koga, M., Gilbert, M., Takahashi, M., Li, J., Koike, S. y Hirata, K. (2006). Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barre Syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J. Infect. Dis.*, 193, 547–555. <https://doi.org/10.1086/499969>
- Konkel, M.E., Garvis, S.G., Tipton, S.L., Anderson Jr., D.E., y Cieplak Jr., W. (1997). Identification and molecular cloning of a gene encoding a fibronectinbinding protein (CadF) from *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.* 24: 953–963. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.4031771.x>
- Konkel, M. E., Gray, S. A. y Kim, B. J. (1999). Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its

- product. *J. Clin. Microbiol.*, 37510-37517. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.3.510-517.1999>
- Konkel, M.E., Klena, J.D., Rivera-amill, V., Monteville, M.R., Biswas, D., Raphael, B., and Mickelson, J. (2004). Secretion of Virulence Proteins from. *Society 186*: 3296–3303. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.3.510-517.1999>
- Kovanen, S. M., Kivistö, R. I., Rossi, M., Schott, T., Kärkkäinen, U. M., Tuuminen, T., Uksila, J., Rautelin, H., y Hänninen, M. L. (2014). Multilocus sequence typing (MLST) and whole-genome MLST of *Campylobacter jejuni* isolates from human infections in three districts during a seasonal peak in Finland. *Journal of clinical microbiology*, 52(12), 4147–4154. <https://doi.org/10.1128/JCM.01959-14>
- Kuroki, S. (1993). *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barre syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues. *Ann Neurol*, 33(3), 243-247. <https://doi.org/10.1002/ana.410330304>
- Lapierre, I. (2013). Factores de virulencia asociados a especies zoonoticas de *campylobacter* spp. *Avances en ciencia veterinarias*, 28(1), 1-7. <https://doi.org/10.5354/0719-5273.2013.27866>
- Lardone, R. D., Yuki, N., Irazoqui, F. J. y Nores, G. A. (2016). Individual restriction of fine specificity variability in Anti-GM1 IgG antibodies associated with Guillain-Barre Syndrome. *Sci. Rep.*, 6, 19901. <https://doi.org/10.1038/srep19901>
- Lawton, S. J., Weis, A. M., Byrne, B. A., Fritz, H., Taff, C. C., Townsend, A. K., Weimer, B. C., Mete, A., Wheeler, S., y Boyce, W. M. (2018). Comparative analysis of *Campylobacter* isolates from wild birds and chickens using MALDI-TOF MS, biochemical testing, and DNA sequencing. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 30(3), 354–361. <https://doi.org/10.1177/1040638718762562>
- Lertpiriyapong, K., Gamazon, E.R., Feng, Y., Park, D.S., Pang, J., ... Botka, G. (2012) *Campylobacter jejuni* type VI secretion system: Roles in adaptation to deoxycholic acid, host cell adherence, invasion, and in vivo colonization. *PLoS One* 7: 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042842>
- Levin, R. (2007). *Campylobacter jejuni*: a review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. *Food biotechnology*, 21, 271-347. <https://doi.org/10.1080/08905430701536565>

- Levican, A., Ramos-Tapia, I., Briceño, I., Guerra, F., Mena, B., Varela, C., & Porte, L. (2019). Genomic Analysis of Chilean Strains of *Campylobacter jejuni* from Human Faeces. *BioMed research international*, 2019, 1902732. <https://doi.org/10.1155/2019/1902732>
- Li, J., Koga, M., Brochu, D., Yuki, N., Chan, K. & Gilbert, M. (2005). Electrophoresis-assisted open-tubular liquid chromatography/mass spectrometry for the analysis of lipooligosaccharide expressed by *Campylobacter jejuni*. *Electrophoresis*, 26, 3360–3368. <https://doi.org/10.1002/elps.200500145>
- Linton, D., Gilbert M. y Hitchen P.G. (2000) Phase variation of a beta-1,3 galactosyltransferase involved in generation of the ganglioside GM1-like lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.*, 37501-37514. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02020.x>
- Lior, H. (1984). New, extended biotyping scheme for *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, and "*Campylobacter laridis*". *J Clin Microbiol.*, 20(4), 636–640. <https://doi.org/10.1128/jcm.20.4.636-640.1984>
- Little, C.L., Gormley, F.J., Rawal, N., and Richardson, J.F. (2010). A recipe for disaster: outbreaks of campylobacteriosis associated with poultry liver pate in England and Wales. *Epidemiol. Infect.* 138: 1691–1694. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001974>
- Llarena, A.-K., Huneau, A., Hakkinen, M., y Hänninen, M.-L. (2015). Predominant *Campylobacter jejuni* Sequence Types Persist in Finnish Chicken Production. *PLoS One* 10: 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116585>
- Llarena, A.-K., Taboada, E., y Rossi, M. (2017). Whole-Genome Sequencing in Epidemiology of *Campylobacter jejuni* Infections. *J. Clin. Microbiol.* 55: 1269–1275. <https://doi.org/10.1128/JCM.00017-17>
- López, S., Garrido, F., y Hernández, M. (2000). Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. *Salud Pública Méx*, 42: 133-43. <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6221>
- Luangtongkum, T., Shen, Z. y Seng, V. W. (2012). Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrobial. Agents and Chemotherapy*, 56(3), 1300–1308. <https://doi.org/10.1128/AAC.05516-11>
- Lucas, J., Vilca, M. y Ramos, D. (2013). Presencia de *Campylobacter spp* en canales y ciegos de pollos de engorde en Lima, Perú. *Rev Inv Vet Perú*, 24(3), 346-352.

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172013000300011

- McFadyean, F. y Stockman, S. (1913). *Report of the Departmental Committee Appointed by the Board of Agriculture and Fisheries to Enquire into Epizootic Abortion*, Part III. Abortion in sheep. Her Majesty's Stationery Office. London.
- Maguiña C. (2019). Lecciones aprendidas del brote de Guillain-Barré durante el 2019. *Acta Med Peru*, 36(3):183-184.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000300001&lng=es&tlng=es.
- Martiny, D., Dediste, A., Debruyne, L., Vlaes, L., Haddou, N.B., Vandamme, P., y Vandenberg, O. (2010). Accuracy of the API Campy system , the Vitek 2 Neisseria – Haemophilus card and matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of Campylobacter and related organisms. *Clin. Microbiol. Infect.* 17: 1001–1006. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03328.x>
- Mateo Lizarbe, S. Y. (2020). Perfil clínico-epidemiológico del Síndrome de Guillain Barré en el Perú: Un análisis basado en la vigilancia epidemiológica 2018 – 2020 (semestre I). *Boletín Epidemiológico del Perú SE* 44-2020.
https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202044.pdf
- Melendez E, Cervates E, Ramos M.A y Cravioto A (2008). Impacto de la genómica bacteriana en la medicina humana. *Rev Fac Med UNAM* Vol.48 No.1 Enero-Febrero, 2005. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un051e.pdf>
- Monroy, GJ y Núñez, OL. (2005). Síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl. Una actualización. *Rev Mex Neuroci.* 6(3):271-282.
<http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm053-10.pdf>
- Morales N., R. (2019). Galería del Libro Médico Peruano. *Historia de la Escuela de Salud Pública del Perú (1964-1985)*. Antecedentes, desarrollo y comentarios. Diagnóstico (Lima).59(3):162. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4721.pdf>
- Moya-Salazar, J., Terán-Vásquez, A., y Salazar-Hernández, R.. (2018). Alta resistencia antimicrobiana a fluoroquinolonas por Campylobacter en pacientes pediátricos de un hospital peruano. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 156-158. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3607>

- Mungai, E. a., Behravesh, C.B., and Gould, L.H. (2015) Increased outbreaks associated with nonpasteurized Milk, United States, 2007-2012. *Emerg. Infect. Dis.* 21: 119–122. <https://doi.org/10.3201/eid2101.140447>
- Mughini Gras, L., Smid, J.H., Wagenaar, J.A., de Boer, A.G., Havelaar, A.H., ... Friesema, I.H.M. (2012). Risk factors for campylobacteriosis of chicken, ruminant, and environmental origin: A combined case-control and source attribution analysis. *PLoS One* 7: 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042599>
- Munayco, C. V., Gavilan, R. G., Ramirez, G., Loayza, M., Miraval, M. L., Whitehouse, E....Sejvar, J. (2020). Large Outbreak of Guillain-Barré Syndrome, Peru, 2019. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2778-2780. <https://doi.org/10.3201/eid2611.200127>.
- Munayco, César V, Soto Cabezas, Mirtha G, Reyes, Mary F, Arica Gutiérrez, Johans A, & Napanga Saldaña, Omar. (2019). Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 36(1), 10-16. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3729>
- Nachamkin, I., Yang, X.-H., Stern, N.J., y Russell, R.B. (1993). Role of *Campylobacter jejuni* Flagella as Colonization Factors for Three-Day-Old Chicks: Analysis with Flagellar Mutants. *Appl. Environ. Microbiol.* 59: 1269–1273. <https://doi.org/10.1128/aem.59.5.1269-1273.1993>
- Nachamkin, I., Liu, J., Li, M., Ung, H., Moran, A. P., ... Prendergast, M.M. (2002). *Campylobacter jejuni* from patients with Guillain-Barré syndrome preferentially expresses a GD(1a)-like epitope. *Infect Immun.* 70(9), 5299-5303. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.9.5299-5303.2002>
- Nakari, U.M., Puhakka, A., y Siitonen, A. (2008). Correct identification and discrimination between *Campylobacter jejuni* and *C. coli* by a standardized hippurate test and species-specific polymerase chain reaction. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 27: 513–518. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0467-9>
- Nguyen, M., Brettin, T., Long, S. W., Musser, J. M., Olsen, R. J., Olson, R., Shukla, M., Stevens, R. L., Xia, F., Yoo, H., y Davis, J. J. (2018). Developing an in silico minimum inhibitory concentration panel test for *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific reports*, 8(1), 421. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18972-w>

- Nyati, K. K., & Nyati, R. (2013). Role of *Campylobacter jejuni* infection in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome: an update. *BioMed research international*, 2013, 852195. <https://doi.org/10.1155/2013/852195>
- Oh, E., McMullen, L., y Jeon, B. (2015). High prevalence of hyper-aerotolerant *Campylobacter jejuni* in retail poultry with potential implication in human infection. *Front. Microbiol.* 6: 1–8.
- On, S. (2001). *Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns*. *J. Appl. Microbiol.*, 90, 1S–15S. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01349.x>
- Orihuel, E, Sanz, M, Bertó, R, Canet, J., Lorenzo, F, Corujo, A., & Milvaques, A. (2015). *Campylobacter*. La bacteria discreta. *Patog y biofilms en la Ind Aliment*, 2:1-48.
- Pachas, P., Donaires, F., Gavilán, R. G., Quino, W., Vidal, Margot, Cabezas, César, García, M., Huaranga, M., Peceros, F., Valdivia, F. y Solari, L. (2020). Agentes infecciosos en muestras biológicas de pacientes con síndrome de Guillain-Barré en Perú, 2018-2019. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(4), 681-688. Epub 18 de noviembre de 2020. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5169>
- Page, A. J., Alikhan, N. F., Carleton, H. A., Seemann, T., Keane, J. A. and Katz, L. S. (2017). Comparison of classical multi-locus sequence typing software for next-generation sequencing data. *Microb Genom.* 3(8), e000124. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000124>
- Palmezano J, Rodríguez R, Rangel D, Galvis S, Camargo W, et al. Perfil Clínico de Pacientes con Síndrome de Guillain Barre en un Hospital Universitario en Colombia. 13 N° 4:1. (2017) , pp. 2- 3 Hospital Universitario de Santander, Grupo de Investigación GERMINA. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6278808>
- Papri, N., Islam, Z., Leonhard, S.E., Mohammad, Q.D., Endtz, H.P., y Jacobs, B.C. (2021). Guillain–Barré syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects. *Nat Rev Neurol* 17, 285–296. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00467-y>
- Park, S. (2002). The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *International Journal of Food Microbiology* 74, 177-188.
- Parker, C. T., Quiñones, B., Miller, W. G., Horn, S. T. and Mandrell, R. E. (2006). Comparative genomic analysis of *Campylobacter jejuni* strains reveals diversity due to genomic elements similar to those present in *C. jejuni* strain RM1221. *J Clin Microbiol.* 44(11), 4125-4135. <https://doi.org/10.1128/JCM.01231-06>

- Parker, C. T., Horn, S. T., Gilbert, M., Miller, W. G., Woodward, D. L. y Mandrell, R. E. (2005). Comparison of *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide biosynthesis loci from a variety of sources. *J. Clin. Microbiol.*, 43, 2771–2781. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2771-2781.2005>
- Pascoe B, Schiaffino F, Murray S, Méric G, Bayliss SC, ... Hitchings MD. (2020) Genomic epidemiology of *Campylobacter jejuni* associated with asymptomatic pediatric infection in the Peruvian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis* 14(8): e0008533. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008533>
- Payot, S., Bolla, J. M., Corcoran, D., Fanning, S., Mégraud, F., y Zhang, Q. (2006). Mechanisms of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Microbes and infection*, 8(7), 1967–1971. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.032>
- Pavlova, M. R., Dobрева, E. G., Ivanova, K. I., Asseva, G. D., Ivanov, I. N., Petrov, P. K., Velev, V. R., Tomova, I. I., Tiholova, M. M., y Kantardjiev, T. V. (2016). Multiplex PCR Assay for Identification and Differentiation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolates. *Folia Med (Plovdiv)*. 58(2):95-100 <https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0016>.
- Phongsisay, V., Perera, V.N., and Fry, B.N. (2007) Expression of the *htrB* gene is essential for responsiveness of *Salmonella typhimurium* and *Campylobacter jejuni* to harsh environments. *Microbiology* 153: 254–262. <https://doi.org/10.1099/mic.0.29230-0>
- Pray, L. (2008) Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. *Nature Education* 1(1):100 <https://www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397/>
- Puga, T., Mario, S., Padrón, A., y Bravo, R. (2003). Síndrome de Guillain Barré. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(2) Recuperado en 16 de abril de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000200009&lng=es&tlng=es.
- Purdy, D., Buswell, C.M., Hodgson, a E., McAlpine, K., Henderson, I., y Leach, S.A. (2000). Characterization of cytolethal distending toxin (CDT) mutants of *Campylobacter jejuni*. *J. Med. Microbiol.* 49: 473–479. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-5-473>
- Qin, S., Wang, Y., Zhang, Q., Zhang, M., Deng, F., Shen, Z., Wu, C., Wang, S., Zhang, J., y Shen, J. (2014). Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 69(4), 964–968. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt492>

- Ramos, A. P., Leonhard, S. E., Halstead, S. K., Cuba, M. A., Castañeda, C. C., Dioses, J. A., Tipismana, M. A., Abanto, J. T., Llanos, A., Gourlay, D., Grogl, M., Ramos, M., Rojas, J. D., Meza, R., Puiu, D., Sherman, R. M., Salzberg, S. L., Simner, P. J., Willison, H. J., Jacobs, B. C., ... Pardo, C. A. (2021). Guillain-Barré Syndrome Outbreak in Peru 2019 Associated With *Campylobacter jejuni* Infection. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(2), e952. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000952>
- Ramos G., y Diaz C. (2005) Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Diagnóstico diferencial. *Revista mexicana de neurociencias*, 6(5): Pág. 448-454. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn055n.pdf>
- Rivera-Mendoza, D., Martínez-Flores, I., Santamaría, R. I., Lozano, L., Bustamante, V. H., & Pérez-Morales, D. (2020). Genomic Analysis Reveals the Genetic Determinants Associated With Antibiotic Resistance in the Zoonotic Pathogen *Campylobacter* spp. Distributed Globally. *Frontiers in microbiology*, 11, 513070. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.513070>
- Rebolledo, D., González, P. O., Salgado, I. (2018). Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Med Int Mex*. 34(1):72-81. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1922>
- Rees, J. H. y Soudain, S. (1995). *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 333, 1374-1379. <https://doi.org/10.1056/NEJM1995112333332102>
- Rosner, B. M., Schielke, A., Didelot, X., Kops, F., Breidenbach, J., Willrich, N., Götz, G., Alter, T., Stingl, K., Josenhans, C., Suerbaum, S., & Stark, K. (2017). A combined case-control and molecular source attribution study of human *Campylobacter* infections in Germany, 2011-2014. *Scientific reports*, 7(1), 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05227-x>
- Ruiz, J., Goñi, P. y Marco, F. (1998). Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Microbiology and Immunology*, 42(3), 223–226. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1998.tb02274.x>
- Sáenz, y., Zarazaga, M., Lantero, M., José, M., Ares, G., Baquero, F., and Torres, C. (2000). Antibiotic Resistance in *Campylobacter* Strains Isolated from Animals, Foods, and Humans in Spain in 1997–1998. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:267–271. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.2.267-271.2000>

- Salloway, S., Mermel, L.A., Seamans, M., Aspinall, G.O., Nam Shin, J.E., Kurjanczyk, L.A., y Penner, J.L. (1996). Miller-Fisher Syndrome Associated with *Campylobacter jejuni* Bearing Lipopolysaccharide Molecules That Mimic Human Ganglioside GD 3. *Infect. Immun.* 64: 2945–2949. <https://doi.org/10.1128/iai.64.8.2945-2949.1996>
- Sacks, J. J., Lieb, S. y Baldy, L. M. (1986). Epidemic campylobacteriosis associated with a community water supply. *Am J Public Health*, 76, 424–428. <https://doi.org/10.2105/AJPH.76.4.424>
- Schnee, A.E. and A, Petri, W. (2017). *Campylobacter jejuni* and associated immune mechanisms: short-term effects and long-term implications for infants in lowincome countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 30: 322–328. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000364>
- Shampo, M. A., & Kyle, R. A. (2011). J. Craig Venter--The Human Genome Project. *Mayo Clinic proceedings*, 86(4), e26–e27. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0160>
- Shang, P., Zhu, M., Wang, Y., Zheng, X., Wu, X., Zhu, J., Feng, J., & Zhang, H. (2020). Axonal variants of Guillain–Barré syndrome: an update. *Journal of Neurology*, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09742-2>
- Sheppard, S.K. y Maiden, M.C.J. (2015). The Evolution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: 1–14. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018119>
- Sejvar, J. J., Kohl, K. S., Gidudu, J., Amato, A., Bakshi, N., Baxter, R., Burwen, D. R., Cornblath, D. R., Cleerhout, J., Edwards, K. M., Heininger, U., Hughes, R., Khuri-Bulos, N., Korinthenberg, R., Law, B. J., Munro, U., Maltezou, H. C., Nell, P., Oleske, J., Sparks, R., Brighton Collaboration GBS Working Group (2011). Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 29(3), 599–612. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>
- Seliwiorstow, T., Baré, J., Verhaegen, B., Uyttendaele, M., y De Zutter, L. (2014). Evaluation of a new chromogenic medium for direct enumeration of *Campylobacter* in poultry meat samples. *J. of Food Prot.* 77: 2111–2114. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-14-237>
- Schiaffino F, Colston JM, Paredes-Olortegui M, François R, Pisanic N, Burga R, Peñataro-Yori P, Kosek MN. (2019). Antibiotic resistance of *Campylobacter* species in a

- pediatric cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01911-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01911-18>.
- Schürch, A. C. and Siezen, R. J. (2010). Genomic tracing of epidemics and disease outbreaks. *Microb Biotechnol.* 3(6), 628–633. <https://doi: 10.1111/j.1751-7915.2010.00224.x>
- Skirrow, M.(1977). Campylobacter enteritis: a "new" disease. *British Medical Journal* 2, 9-11.
- Skirrow, M., Butzler, J., (2000). In *Campylobacter*. Nachamkin, I., Blaser, M.J., (Eds.). *American Society for Microbiology press*, Washington, D. C, 89-120.
- Silva, J., Leite, D., Fernandes, D., Mena, C., Gibbs, P., & Teixeira, P. (2011). Campylobacter spp. as a foodborne pathogen: a review. *Frontiers in Microbiology*, 2(200), 201-211. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00200>
- Smith, T., & Taylor, M. (1919). Some morphological and biological characters of the spirilla (*Vibrio fetus*, n.sp.) associated with disease of the fetal membranes in cattle. *The Journal of Experimental Medicine* 30, 299-311. <https://doi.org/10.1084/jem.30.4.299>
- Solis-Soto LY, García S, Wesley I, Heredia N. A charcoal- and blood-free enrichment broth for isolation and PCR detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in chicken. *J Food Prot.* 2011 Feb;74(2):221-7. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-10-282>
- Stamatakis, A. (2014). RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics.* 30(9), 1312-1313. <https://doi: 10.1093/bioinformatics/btu033>
- Stone, D., Davis, M., Baker, K., Besser, T., Roopnarine, R., and Sharma, R. (2013) MLST Genotypes and Antibiotic Resistance of *Campylobacter* spp . Isolated from Poultry in Grenada. *Biomed Res. Int.* 2013: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/794643>
- Strachan, N. J., Gormley, F. J., Rotariu, O., Ogden, I. D., Miller, G., Dunn, G. M., Sheppard, S. K., Dallas, J. F., Reid, T. M., Howie, H., Maiden, M. C., y Forbes, K. J. (2009). Attribution of *Campylobacter* infections in northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing. *J. Infect. Dis.* 199: 1205–8. <https://doi.org/10.1086/597417>
- Tam, C.C., O'Brien, S.J., Adak, G.K., Meakins, S.M. y Frost, J.A. (2003). *Campylobacter coli*-an important foodborne pathogen. *Journal of Infection*, 47: 28-32. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(03\)00042-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(03)00042-2)

- Tauxe, R. V. (1992). *Epidemiology of Campylobacter jejuni infections in the United States and other industrialized nations*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, eds. *Campylobacter jejuni—current strategy and future trends*. Washington, USA: American Society for Microbiology, 9–19.
- Timme, R. E., Pettengill, J. B., Allard, M. W., Strain, E., Barrangou, R., Wehnes, C., Van Kessel, J. S., Karns, J. S., Musser, S. M. y Brown, E. W. (2013). Phylogenetic diversity of the enteric pathogen *Salmonella enterica* subsp. *enterica* inferred from genome-wide reference-free SNP characters. *Genome Biol Evol.*, 5(11), 2109-2123. <https://doi.org/10.1093/gbe/evt159>
- Treangen, T. J., Ondov, B. D., Koren, S. and Phillippy, A. (2014). The Harvest suite for rapid core-genome alignment and visualization of thousands of intraspecific microbial genomes. *Genome Biol.* 15, 524. <https://doi: 10.1186/s13059-014-0524-x>
- Tuan Ngoc Minh Nguyen, Helmut Hotzel, John Njeru, Joyce Mwituria, Hosny El-Adawy, Herbert Tomaso, Heinrich Neubauer and Hafez M. Hafez. (2016) Antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from small scale and backyard chicken in Kenya. *Gut Pathogens* 27;8(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0121-5>
- Urquía, M. L. (2019) *Teorías dominantes y alternativas en epidemiología* (2nda ed). De la UNLa -Universidad Nacional de Lanús. <http://capacitasalud.com/wp-content/uploads/2019/02/Teorias-dominantes-y-alternativas-de-la-epidemiologia.pdf>
- Van de Giessen, A. W., Tilburg, J. J., Ritmeester, W. S. y Van der Plas, J. (1998). Reduction of campylobacter infections in broiler flocks by application of hygiene barriers. *Epidemiology and Infection*, 121, 57–66. <https://doi.org/10.1017/S0950268898008899>
- Vandamme, P. y De ley, J. (1991). Proposal for a new family, Campylobacteraceae. *International Journal of Systematic Bacteriology* 41, 451-455. <https://doi.org/10.1099/00207713-41-3-451>
- Vandamme, P. (2000). *Microbiology of Campylobacter infections: taxonomy of the family Campylobacteracea*. Nachamkin, I., Blaser, M.J. (Eds.), *Campylobacter*. ASM Press. Washingt. DC 3–26. <https://doi.org/10.1128/9781555815554.ch1>
- van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B. and van Doorn, P. (2014). Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.*, 10, 469-482. <https://doi: 10.1038/nrneuro.2014.121>

- Vanegas, J. M., Jiménez, J. N. (2020), Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 38(1):e337759. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759>
- Vasco, K., Graham, J.P., and Trueba, G. (2016). Detection of zoonotic enteropathogens in children and domestic animals in a semirural community in Ecuador. *Appl. Environ. Microbiol.* 82: 4218–4224. <https://doi.org/10.1128/AEM.00795-16>
- Véron, M., & Chatelain, R. (1973). Taxonomic Study of the Genus *Campylobacter* Sebald and Véron and Designation of the Neotype Strain for the Type Species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron *International Journal of Systematic Bacteriology* 23, 122-134. <https://doi.org/10.1099/00207713-23-2-122>
- Vinzent, R., Dumas, J., y Picard, N. (1947). Septicemia grave au cours de la grossesse due a un vibron avortment consecutive. *Bulletin del Academie Nationale de Medecine*, 131-190.
- Wakerley, B. , & Yuki, N. (2016). Risk of Guillain–Barré syndrome from fresh chicken in the United Kingdom. *Journal of Acute Medicine*, 6 (4). [https://doi:10.1016/j.jacme.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jacme.2016.09.002)
- Walencka, M., Matusiak, A., & Chmiela, M. (2018). The role of *Campylobacter jejuni* infection in the development of Guillain-Barré syndrome. *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*, 57(3), 260-269. <https://doi.org/10.21307/PM-2018.57.3.260>.
- Wassenaar, T.M., Fry, B.N., and Van Der Zeijst, B.A.M. (1993). Genetic manipulation of *Campylobacter*: evaluation of natural transformation and electro-transformation. *Gene* 132: 131–135. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(93\)90525-8](https://doi.org/10.1016/0378-1119(93)90525-8)
- WHO. (2001). Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm
- Wieczorek, K. & Osek, J. (2013). Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *BioMed Research International*, 2013, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/340605>
- Wieczorek, K. y Osek, J. (2017). Antimicrobial Resistance and Genotypes of *Campylobacter jejuni* from Pig and Cattle Carcasses Isolated in Poland During 2009–2016. *Microb. Drug Resist.* 24: 680-684. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0158>
- Wieczorek, K., Wołkowicz, T., & Osek, J. (2018). Antimicrobial Resistance and Virulence-Associated Traits of *Campylobacter jejuni* Isolated From Poultry Food Chain and

- Humans With Diarrhea. *Frontiers in microbiology*, 9, 1508. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01508>
- Winer, S. J. & Evans, J. G. (1993). Guillain-Barre syndrome in Oxfordshire: clinical features in relation to age. *Age Ageing*, 22, 164–170. <https://doi.org/10.1093/ageing/22.3.164>
- Wood, D. E. and Salzberg, S. L. (2014). Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol.* 15, R46. [https://doi: 10.1186/gb-2014-15-3-r46](https://doi:10.1186/gb-2014-15-3-r46)
- Wu, Z., Sippy, R., Sahin, O., Plummer, P., Vidal, A., Newell, D., y Zhang, Q. (2014). Genetic diversity and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* isolates associated with sheep abortion in the United States and Great Britain. *Journal of clinical microbiology*, 52(6), 1853–1861. : <https://doi.org/10.1128/JCM.00355-14>
- Wysok, B., Wojtacka, J., Hänninen, M. L. and Kivistö, R. (2020). Antimicrobial Resistance and Virulence-Associated Markers in *Campylobacter* Strains From Diarrheic and Non-diarrheic Humans in Poland. *Front Microbiol.* 11:1799. <https://doi:10.3389/fmicb.2020.01799>
- Yao, R., Burr, D.H., and Guerry, P. (1997). CheY-mediated modulation of *Campylobacter jejuni* virulence. *Mol. Microbiol.* 23: 1021–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.2861650.x>
- Yuki, N. (2012). Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 88, 299-326. <https://doi.org/10.2183/pjab.88.299>
- Yu, R. K., Tsai, Y. T., Ariga, T., & Yanagisawa, M. (2011). Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides--an overview. *Journal of oleo science*, 60(10), 537–544. <https://doi.org/10.5650/jos.60.537>
- Zankari, E., Hasman, H., Kaas, R. S., Seyfarth, A. M., Agersø, Y., Lund, O., Larsen, M. V., y Aarestrup, F. M. (2013). Genotyping using whole-genome sequencing is a realistic alternative to surveillance based on phenotypic antimicrobial susceptibility testing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68(4), 771–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dks496>
- Zhang, M., Gilbert, M., Yuki, N., Cao, F., Li, J., Liu, H., et al. (2015). Association of Anti-GT1a Antibodies with an Outbreak of Guillain-Barré Syndrome and Analysis of Ganglioside Mimicry in an Associated *Campylobacter jejuni* Strain. *PLoS One*. 10(7):e0131730. <https://doi:10.1371/journal.pone.0131730>

- Zhang, M., Li, Q., He, L., Meng, F., Gu, Y., Zheng, M., Gong, Y., Wang, P., Ruan, F., Zhou, L., Wu, J., Chen, L., Fitzgerald, C., & Zhang, J. (2010). Association study between an outbreak of Guillain-Barre syndrome in Jilin, China, and preceding *Campylobacter jejuni* infection. *Foodborne pathogens and disease*, 7(8), 913–919. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0493>
- Zhao, S., Tyson, G. H., Chen, Y., Li, C., Mukherjee, S., Young, S., Lam, C., Folster, J. P., Whichard, J. M., y McDermott, P. F. (2015). Whole-Genome Sequencing Analysis Accurately Predicts Antimicrobial Resistance Phenotypes in *Campylobacter* spp. *Applied and environmental microbiology*, 82(2), 459–466. <https://doi.org/10.1128/AEM.02873-15>

IX. Anexos

Anexo A. Primer y condiciones de amplificación para la detección de genes de virulencia y resistencia

Factor	Gen	Primers	Secuencia 5'-3'	T° Alin	pb	Ref.	
Adherencia y colonización	<i>cad F</i>	<i>cadF</i> - F2B	TTGAAGGTAATTTAGATATG	45	400	Konkel et al., 1999	
		<i>cadF</i> -R1B	CTAATACCTAAAGTTGAAAC				
	<i>rac R</i>	<i>racR</i> -25	GATGATCCTGACTTTG	45	584		
		<i>racR</i> -593	TCTCTATTTTTACCC				
	<i>fla A</i>	<i>FlaA</i> 664	AATAAAAATGCTCATAAAAAACAGGTG	53	855		
		<i>FlaA</i> 1494	TACCGAACCAATGTCTGCTCTGATT				
Invasión	<i>dnaJ</i>	<i>dnaJ</i> - 299	AAGGCTTTGGCTCATC	46	720	Datta et al., 2003	
		<i>dnaJ</i> -1003	CTTTTTGTTTCATCGTT				
	<i>cia B</i>	<i>ciaB</i> -403	TTTTTATCAGTCCTTA	42	986		
		<i>ciaB</i> -1373	TTTCGGTATCATTAGC				
	<i>pld A</i>	<i>pldA</i> -84	AAGCTTATGCGTTTTT	45	913		
		<i>pldA</i> -981	TATAAGGCTTTCTCCA				
<i>virB11</i>	<i>virB</i> -232	TCTTGTGAGTTGCCTTACCCCTTT	53	494			
	<i>virB</i> -701	CCTGCGTGCCTGTGTTATTTACCC					
Producción de toxinas CDT	<i>cdt A</i>	<i>DS</i> -18	CCTTGTGATGCAAGCAATC	49	370	Hickey et al., 2000	
		<i>DS</i> -15	ACACTCCATTTGCTTTCTG				
	<i>cdt B</i>	<i>cdtB</i> -113	CAGAAAGCAAATGGAGTGTT	51	620		
		<i>cdtB</i> -713	AGCTAAAAGCGGTGGAGTAT				
	<i>cdt C</i>	<i>cdtC</i> -192	CGATGAGTTAAAACAAAAAGATA	47	182		Datta et al., 2003
		<i>cdtC</i> -351	TTGGCATTATAGAAAATACAGTT				
Mimetismo LPS	<i>wla N</i>	<i>wlaN</i> -DL 39	TTAAGAGCAAGATATGAAGGTG	46	672	Linton et al., 2000	
		<i>wlaN</i> -DL 41	CCATTTGAATTGATATTTTTG				
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>Col</i>	<i>Col</i> 1	AGGCAAGGGAGCCTTTAATC	54	364		
		<i>Col</i> 2	TATCCCTATCTACAAATTCGC				
	<i>Jun</i>	<i>Jun</i> 3	CATCTTCCCTAGTCAAGCCT	54	773		Van de Giessen et al., 1998
		<i>Jun</i> 4	AAGATATGGCACTAGCAAGAC				
Quinolonas	<i>gyrA</i>	F	ATGATGAGGCAAAAAGAGA	55	410	Ruiz et al., 1998	
		R	TAAACTATGAGGTGGGATGT				
Macrólidos	<i>23S rRNA</i>	F	GTAACGGCGCCGTAACCTA	52	699	Luangtongkum et al., 2012	
		R	GACCGAACTGTCTCACGACG				
	<i>tet(O)</i>	<i>DMT 1</i>	GGCGTTTTGTTTATGTGCG	54	559		
		<i>DMT 2</i>	ATGGACAACCCGACAGAAGC				
Tetraciclinas	<i>tet(A)</i>	<i>Tet(A)</i> -F	GTGAAACCCAACATACCCC	54	888	Tuan et al., 2016	
		<i>Tet(A)</i> -R	GAAGGCAAGCAGGATGTA G				
	<i>tet(A)</i>	<i>tet-A-1</i>	GCTCACGTTGACGCAGGAAAG	49	486		
		<i>tet-A-2</i>	ATCGTCATTGTCCGTTAC				

Las condiciones del ciclado son iguales para todos los genes, sin embargo la T° de alineamiento se debe de considerar según se indica en la tabla. Un ciclo: (Desnaturalización inicial (2 minutos a 94°C), 35 ciclos: Desnaturalización (30 segundos a 94°C), Alineamiento (según se indica en la tabla), Extensión (1 minuto a 72°C) y un ciclo de Extensión final (5 minutos a 72°C)

Anexo B. Matriz de Consistencia

TITULO: IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *CAMPYLOBACTER JEJUNI* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE. PERÚ, 2019-2020

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Cuál es el impacto en la salud pública de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con Síndrome de Guillain Barre? Perú, 2019 - 2020?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Determinar el impacto en la salud pública de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con Síndrome de Guillain Barre. Perú, 2019 - 2020.</p>			<p>Tipo de estudio: Aplicada "Este tipo de Investigación se dirige fundamentalmente a la resolución de problemas".(Hurtado León, I.; Toro Garrido, J. 1998)</p>
<p>PROBLEMAS ESPECIFICOS ¿Cuáles son los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de <i>Campylobacter jejuni</i> aisladas de pacientes con el SGB? ¿Cuáles son los genes responsables de la virulencia y resistencia antimicrobiana de <i>Campylobacter jejuni</i> aisladas de pacientes con el SGB? ¿Cuáles son las características genéticas de los lipopolisacaridos de <i>Campylobacter jejuni</i> similares a gangliósidos humanos aisladas de pacientes con el SGB? ¿Cuál es la diversidad genética de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con SGB mediante análisis de genoma completo? ¿Cuál es la relación genómica que existe entre <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con SGB, aves de corral y enfermedades gastrointestinales?</p>	<p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS Identificar los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de <i>Campylobacter jejuni</i> aisladas de pacientes con el SGB. Determinar la presencia de genes los responsables de la virulencia y resistencia antimicrobiana de <i>Campylobacter jejuni</i> aisladas de pacientes con el SGB. Describir las características genéticas de los lipopolisacaridos de <i>Campylobacter jejuni</i> similares a gangliósidos humanos aisladas de pacientes con el SGB. Determinar la diversidad genética de <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con SGB mediante análisis de genoma completo. Analizar la relación genómica que existe entre <i>Campylobacter jejuni</i> aislados de pacientes con SGB, aves de corral y enfermedades gastrointestinales.</p>	<p>Esta investigación es de tipo descriptivo por lo que no se plantea hipótesis</p>	<p>Campylobacter jejuni</p> <ul style="list-style-type: none"> •Susceptibilidad antibiótica de <i>Campylobacter jejuni</i> •Concentración mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina Tetraciclina •Presencia de genes responsables de la resistencia antibiótica •Presencia de genes responsables de la virulencia •Presencia de genes responsables de mimetismo molecular •Variación en siete genes conservados (asp, glnA, gltA, glyA, pgm, uncA y tkt) •Comparación genómica <p>Salud pública</p> <ul style="list-style-type: none"> •Impacto <p>Síndrome Guillain Barré</p> <ul style="list-style-type: none"> •Edad •Genero •Procedencia 	<p>Diseño de investigación: La presente investigación correspondió al diseño no experimental, de corte transversal, descriptivo relacional.</p> <p>Población: Constituido por aislamientos de <i>Campylobacter jejuni</i> de pacientes con síndrome de Guillain Barre y aves de corral, durante el año 2019 hasta marzo del 2020.</p> <p>Muestra: Se incluyeron 26 cepas de <i>Campylobacter jejuni</i>: 20 Cepas aisladas de pacientes con Síndrome de Guillan-Barré (SGB), y seis (06) cepas aislados de aves de corral constituye el 100% de la población. Adicionalmente para el análisis genómico se incluyeron: i) 4 genomas de <i>C. jejuni</i> (HNCH), 03 genomas de origen chino relacionados al SGB. ii) 05 genomas no relacionados con SGB recuperados de Loreto. iii) 74 genomas de <i>C. jejuni</i> aisladas de pacientes con enfermedades diarreicas agudas (EDA)</p>

Anexo C. Instrumentos:

Instrumento N°1:

CONDICIONES DE REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA DETECCIÓN DE GENES RESPONSABLES DE LA VIRULENCIA, RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y PRESENCIA DE LIPOLISACARIDOS DE *Campylobacter jejuni*

Esta tabla describe los genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni*, así mismo se detalla el nombre de los primers, secuencia de los primers, condiciones de alineamiento y longitud del producto de amplificación, y las referencias del cual fue adaptado los protocolos para la detección de cada gen considerado en esta tabla

Factor	Gen	Primers	Secuencia 5'-3'	T° Alin.	pb	Referencia
Adherencia y colonización	<i>cadF</i>	<i>cadF</i> - F2B	TTGAAGGTAATTTAGATATG	45	400	Konkel et al., 1999
		<i>cadF</i> -R1B	CTAATACCTAAAGTTGAAAC			
	<i>racR</i>	<i>racR</i> -25	GATGATCCTGACTTTG	45	584	Datta et al., 2003
		<i>racR</i> -593	TCTCCTATTTTTACCC			
	<i>flaA</i>	<i>flaA</i> 664	AATAAAAATGCTCATAAAAAACAGGTG	53	855	
		<i>flaA</i> 1494	TACCGAACCAATGCTGCTCTGATT			
<i>dnaJ</i>	<i>dnaJ</i> - 299	AAGGCTTTGGCTCATC	46	720		
	<i>dnaJ</i> -1003	CTTTTTGTTCATCGTT				
Invasión	<i>ciaB</i>	<i>ciaB</i> -403	TTTTTATCAGTCCTTA	42	986	
		<i>ciaB</i> -1373	TTTCGGTATCATTAGC			
	<i>pldA</i>	<i>pldA</i> -84	AAGCTTATGCGTTTTT	45	913	
		<i>pldA</i> -981	TATAAGGCTTTCTCCA			
	<i>virB11</i>	<i>virB</i> -232	TCTTGAGTTGCCTTACCCTTTT	53	494	
		<i>virB</i> -701	CCTGCGTGTCTGTGTTATTACCC			
Producción de toxinas CDT	<i>cdtA</i>	DS-18	CCTTGATGCAAGCAATC	49	370	Hickey et al., 2000
		DS-15	ACACTCCATTTGCTTTCTG			
	<i>cdtB</i>	<i>cdtB</i> -113	CAGAAAAGCAATGGAGTGTT	51	620	Datta et al., 2003
		<i>cdtB</i> -713	AGCTAAAAGCGGTGGAGTAT			
	<i>cdtC</i>	<i>cdtC</i> -192	CGATGAGTTAAAACAAAAAGATA	47	182	
		<i>cdtC</i> -351	TGGCATTATAGAAAATACAGTT			
Mimetismo LPS	<i>wlaN</i>	<i>wlaN</i> -DL 39	TTAAGAGCAAGATATGAAGGTG	46	672	Linton et al., 2000
		<i>wlaN</i> -DL 41	CCATTTGAATTGATATTTTTG			
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>Col</i>	Col 1	AGGCAAGGGAGCCTTTAATC	54	364	Van de Giessen et al., 1998
		Col 2	TATCCCTATCTACAAATTCGC			
	<i>Jun</i>	Jun 3	CATCTCCCTAGTCAAGCCT	773		
		Jun 4	AAGATATGGCACTAGCAAGAC			
Quinolonas	<i>gyrA</i>	F	ATGATGAGGCAAAAAGAGA	55	410	Ruiz et al., 1998
		R	TAAACTATGAGGTGGATGT			
Macrólidos	23S <i>rRNA</i>	F	GTAACCGCGCCGTAACCTA	52	699	Luangtongkum et al., 2012
		R	GACCGAAGTGTCTCAGCAGC			
Tetraciclinas	<i>tet(O)</i>	<i>DMT 1</i>	GGCGTTTTGTTTATGTGCG	54	559	Tuan et al., 2016
		<i>DMT 2</i>	ATGGACAACCCGACAGAAGC			
	<i>tet(A)</i>	<i>Tet(A)</i> -F	GTGAAACCCAACATACCCC	54	888	
		<i>Tet(A)</i> -R	GAAGGCAAGCAGGATGTA G			
	<i>tet(A)</i>	<i>tet-A</i> -1	GCTCACGTTGACGCAGGAAAG	49	486	
		<i>tet-A</i> -2	ATCGTCATTGTCCGTTAC			

Desnaturalización. Inicial	Desnaturalización	Alineamiento	Extensión	Extensión final
2 minutos a 94°C	30 segundos a 94°C	1 minuto a T° C	1 minuto a 72°C	5 minutos a 72°C

Las condiciones del ciclado son iguales para todos los genes, sin embargo la T° de alineamiento se debe de considerar según se indica en la tabla.

- Konkel, M. E., Gray, S. A. & Kim, B. J. (1999). Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product. *J. Clin. Microbiol.*, 37510-37517.
- Datta, S., Niwa, H. & Itoh, K. (2003). Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.*, 52345-52348.
- Hickey, T. E., McVeigh, A. L. & Scott, D. A. (2000). Bourgeois, and *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin 8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*, 68, 6535-6541
- Linton, D., Gilbert M. & Hitchen P.G. (2000) Phase variation of a beta-1,3 galactosyltransferase involved in generation of the ganglioside GM1-like lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.*, 37501-37514.
- Van de Giessen, A. W., Tilburg, J. J., Ritmeester, W. S. & Van der Plas, J. (1998). Reduction of campylobacter infections in broiler flocks by application of hygiene barriers. *Epidemiology and Infection*, 121, 57-66.
- Ruiz, J., Goñi, P. & Marco, F. (1998). Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Microbiology and Immunology*, 42(3), 223-226.
- Luangtongkum, T., Jeon, B. & Han, J. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.*, 4(2), 189-200.
- Tuan Ngoc Minh Nguyen, Helmut Hotzel, John Njeru, Joyce Mwituria, Hosny El-Adawy, Herbert Tomaso, Heinrich Neubauer and Hafez M. Hafez. (2016) Antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from small scale and backyard chicken in Kenya. *Gut Pathogens* 27:8(1):39.

Anexo D. Validación de instrumentos por juicio de expertos

INSTRUMENTO N° 1:

EXPERTO N° 1

INSTRUMENTO A EVALUAR POR JUICIO DE EXPERTOS

CONDICIONES DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA DETECCIÓN DE GENES RESPONSABLES DE LA VIRULENCIA, RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y PRESENCIA DE LIPOLISACARIDOS DE *Campylobacter jejuni*

Esta tabla describe los genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni*, así mismo se detalla el nombre de los primers, secuencia de los primers, condiciones de alineamiento y longitud del producto de amplificación, y las referencias del cual fue adaptado los protocolos para la detección de cada gen considerado en esta tabla

Factor	Gen	Primers	Secuencia 5'-3'	T° Alin.	pb	Referencia
Adherencia y colonización	<i>cadF</i>	<i>cadF-F2B</i>	TTGAAGGTAATTTAGATATG	45	400	Konkel et al., 1999
		<i>cadF-R1B</i>	CTAATACCTAAAGTTGAAAC			
	<i>racR</i>	<i>racR-25</i>	GATGATCCTGACITTTG	45	584	
		<i>racR-593</i>	TCTCCTATTTTACCC			
	<i>flaA</i>	<i>FlaA 664</i>	AATAAAAATGCTCATAAAAACAGGTG	53	855	
		<i>FlaA1494</i>	TACCGAACCAATGTCTGCTCTGATT			
<i>dnaJ</i>	<i>dnaJ-299</i>	AAGGCTTTGGCTCATC	46	720		
	<i>dnaJ-1003</i>	CTTTTGTTCATCGIT				
Invasión	<i>ciaB</i>	<i>ciaB-403</i>	TTTTTATCAGTCCITA	42	986	Datta et al., 2003
		<i>ciaB-1373</i>	TTTCGGTATCAATTAGC			
	<i>pldA</i>	<i>pldA-84</i>	AAGCTTATGCGTTTTT	45	913	
		<i>pldA-981</i>	TATAAGGCTTTCTCCA			
<i>virB11</i>	<i>virB-232</i>	TCTGTGAGTTGCCTTACCCCTTTT	53	494		
	<i>virB-701</i>	CCTGCGTGTCTGTGTATTATACCC				
Producción de toxinas CDT	<i>cdtA</i>	<i>DS-18</i>	CCTGTGATGCAAGCAATC	49	370	Hickey et al., 2000
		<i>DS-15</i>	ACACTCCATTGTCTTCTG			
	<i>cdtB</i>	<i>cdtB-113</i>	CAGAAAGCAAATGGAGTGTT	51	620	
		<i>cdtB-713</i>	AGCTAAAAGCGGTGGAGTAT			
<i>cdtC</i>	<i>cdtC-192</i>	CGATGAGTTAAAACAAAAAGATA	47	182	Datta et al., 2003	
	<i>cdtC-351</i>	TTGGCATTATAGAAAATACAGTT				
Mimetismo LPS	<i>wlaN</i>	<i>wlaN-DL 39</i>	TTAAGAGCAAGATATGAAGGTG	46	672	Linton et al., 2000
		<i>wlaN-DL 41</i>	CCATTTGAATTGATATTTTG			
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>Col</i>	<i>Col 1</i>	AGGCAAGGGAGCCTTAATC	54	364	Van de Giessen et al., 1998
		<i>Col 2</i>	TATCCCTATCTACAAAATTCGC			
	<i>Jun</i>	<i>Jun 3</i>	CATCTCCCTAGTCAAGCCT		773	
		<i>Jun 4</i>	AAGATATGGCACTAGCAAGAC			
Quinolonas	<i>gyrA</i>	F R	ATGATGAGGCAAAAAGAGA TAAACTATGAGGTGGGATGT	55	410	Ruiz et al., 1998
Macrólidos	<i>23S</i> <i>rRNA</i>	F R	GTAACCGCGCGGTAACCTA GACCGAACTGTCTCACCAGC	52	699	Luangfongkum et al., 2012
		<i>DMT 1</i> <i>DMT 2</i>	GCGTTTTGTTTATGTGCG ATGGACAACCCGACAGAAGC	54	559	Tuan et al., 2016
<i>tet(A)</i>	<i>Tet(A)-F</i> <i>Tet(A)-R</i>	GTGAAACCCAACATACCC GAAGGCAAGCAGGATGTA G	54	888		
	<i>tet-A-1</i> <i>tet-A-2</i>	GCTCACGTTGACGCAAGAAAG ATCGTCATTGTCGGTTAC	49	486		

Desnaturalización. Inicial	Desnaturalización	Alineamiento	Extensión	Extensión final
2 minutos a 94°C	30 segundos a 94°C	1 minuto a T° C	1 minuto a 72°C	5 minutos a 72°C

Las condiciones del ciclo son iguales para todos los genes, sin embargo la T° de alineamiento se debe de considerar según se indica en la tabla.

- Konkel, M. E., Gray, S. A. & Kim, B. J. (1999). Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product. *J. Clin. Microbiol.*, 37510-37517.
- Datta, S., Niwa, H. & Itoh, K. (2003). Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.*, 52345-52348.
- Hickey, T. E., McVeigh, A. L. & Scott, D. A. (2000). Bourgeois, and *Campylobacter jejuni* cytotoxic distending toxin mediates release of interleukin 8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*, 68, 6535-6541
- Linton, D., Gilbert M. & Hitchen P.G. (2000) Phase variation of a beta-1,3 galactosyltransferase involved in generation of the ganglioside GM1-like lipo-oligosaccharide of *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.*, 37501-37514.
- Van de Giessen, A. W., Tilburg, J. J., Ritmeester, W. S. & Van der Plas, J. (1998). Reduction of *Campylobacter* infections in broiler flocks by application of hygiene barriers. *Epidemiology and Infection*, 121, 57-66.
- Ruiz, J., Gofli, P. & Marco, F. (1998). Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Microbiology and Immunology*, 42(3), 223-226.
- Luangfongkum, T., Jeon, B. & Han, J. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 4(2), 189-200.
- Tuan Ngoc Minh Nguyen, Helmut Hotzel, John Njeru, Joyce Mwituria, Hosny El-Adawy, Herbert Tomaso, Heinrich Neubauer and Hafez M. Hafez. (2016) Antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from small scale and backyard chicken in Kenya. *Gut Pathogens* 27:8(1):39.



INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.6. Apellidos y nombres del informante: **Ronnie Gavilán Chávez**
 1.7. Cargo e Institución donde labora: **Responsable del Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud**
 1.8. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Ficha de recolección de datos de las características fenotípicas y genotípicas de *Campylobacter jejuni***
 1.9. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.10. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente					Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96	
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				95	
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																	85				
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				100	
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																				95	
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																	85				
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																				86	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																				95	
8. COHERENCIA	Entre los Índices, indicadores																				86	
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																	85				
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																				100	

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

91.2

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Ronnie Gavilán Chávez	DNI N°	21576129
Dirección domiciliaria:	Calle los Sauces 286 Dpto. 201 San Isidro	Teléfono/ Celular	949488723
Título Profesional	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Especialización:	Bioquímica y Biología Molecular		



EXPERTO N° 2

INSTRUMENTO A EVALUAR POR JUICIO DE EXPERTOS

CONDICIONES DE REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA DETECCIÓN DE GENES RESPONSABLES DE LA VIRULENCIA, RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y PRESENCIA DE LIPOLISACARIDOS DE *Campylobacter jejuni*

Esta tabla describe los genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni*, así mismo se detalla el nombre de los primers, secuencia de los primers, condiciones de alineamiento y longitud del producto de amplificación, y las referencias del cual fue adaptado los protocolos para la detección de cada gen considerado en esta tabla

Factor	Gen	Primers	Secuencia 5'→3'	T° Alin.	pb	Referencia
Adherencia y colonización	<i>cadF</i>	<i>cadF-F2B</i>	TTGAAGGTAATTTAGATATG	45	400	Konkel et al., 1999
		<i>cadF-R1B</i>	CTAATACCTAAAGTTGAAAC			
	<i>racR</i>	<i>racR-25</i>	GATGATCCGACCTTG	45	584	
		<i>racR-593</i>	TCCTCATTTTACCC			
	<i>flaA</i>	<i>FlaA-664</i>	AATAAAAAAGCTCATAAAAACAGGTG	53	855	
<i>FlaA-1494</i>		TACCGAACCAATGCTGCTGTGATT				
<i>dnaJ</i>	<i>dnaJ-299</i>	AAGGCTTTGGCTCATT	46	720		
	<i>dnaJ-1003</i>	CTTTTGTTCATCGTT				
Invasión	<i>ciaB</i>	<i>ciaB-403</i>	TTTTATCAGTCCTTA	42	986	Datta et al., 2003
		<i>ciaB-1373</i>	TTTCGGATCATTAGC			
	<i>pldA</i>	<i>pldA-84</i>	AAGCTTATGCGTTTT	45	913	
		<i>pldA-981</i>	TATAAGGCTTTCTCCA			
	<i>virB1</i>	<i>virB-232</i>	TCTTGTGAGTGCCTTACCCTTTT	53	494	
<i>virB-701</i>		CCTGCGTGTCTGTGTTATTTACCC				
Producción de toxinas CDT	<i>cdtA</i>	<i>DS-18</i>	CCTTGTGATGCAAGCAATC	49	370	Hickey et al., 2000
		<i>DS-15</i>	ACACTCCATTGCTTTCGTG			
	<i>cdtB</i>	<i>cdtB-113</i>	CAGAAAGCAAAATGGAGTGT	51	620	
		<i>cdtB-713</i>	AGCTAAAAGCGGTGGAGTAT			
<i>cdtC</i>	<i>cdtC-192</i>	CGATGAGTTAAAACAAAAGATA	47	182		
	<i>cdtC-351</i>	TGGCATTATAGAAAATACAGTT				
Mimetismo LPS	<i>wlaN</i>	<i>wlaN-EdL-39</i>	TTAAGAGCAAGATATGAAAGGTG	46	672	Linton et al., 2000
		<i>wlaN-EdL-41</i>	CCATTTGAATTGATATTTTTFG			
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>Col</i>	<i>Col-1</i>	AGGCAAGGGAGCCTTAAATC	54	364	Van de Giessen et al., 1998
		<i>Col-2</i>	TATCCTATCTACAAATTCGC			
	<i>Jun</i>	<i>Jun-3</i>	CATCTCCCTAGTCAAGCCT		773	
		<i>Jun-4</i>	AAGATATGGCACTAGCAAGAC			
Quinolonas	<i>gyrA</i>	<i>F</i>	ATGATGAGGC AAAAAGAGA	55	410	Ruiz et al., 1998
Macrólidos	<i>23S rRNA</i>	<i>F</i>	GTA AACGGCGCCGTA ACTA	52	699	Luangtongkum et al., 2012
		<i>R</i>	GACCGAACGTCACACGACG			
Tetraciclinas	<i>tet(O)</i>	<i>DMT-1</i>	GGCGTTTTGTTATGTGCG	54	559	Tuan et al., 2016
		<i>DMT-2</i>	ATGGACAACCCGACAGAAGC			
	<i>tet(A)</i>	<i>Tet(A)-F</i>	GTGAAACCC AACATACCC	54	888	
		<i>Tet(A)-R</i>	GAAAGCAAGCAGGATGTA G			
	<i>tet(A)</i>	<i>tet-A-1</i>	GLTCACGTTGACCGCAGGAAAG	49	486	
<i>tet(A)</i>	<i>tet-A-2</i>	ATCGTCATGTCCGTTAC				

Desnaturalización. Inicial	Desnaturalización	Alineamiento	Extensión	Extensión final
2 minutos a 94°C	30 segundos a 94°C	1 minuto a T° C	1 minuto a 72°C	5 minutos a 72°C

Las condiciones del ciclado son iguales para todos los genes, sin embargo la T° de alineamiento se debe de considerar según se indica en la tabla.

- Konkel, M. E., Gray, S. A. & Kim, B. J. (1999). Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product. *J. Clin. Microbiol.*, 37:16-37:17.
- Datta, S., Niwa, H. & Itoh, K. (2003). Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.*, 52:345-52:348.
- Hickey, T. E., McVeigh, A. L. & Scott, D. A. (2000). Bourgeois, and *Campylobacter jejuni* cytotoxic distending toxin mediates release of interleukin 8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*, 68, 6535-6541.
- Linton, D., Gilbert M. & Hitchen P.G. (2000) Phase variation of a beta-1,3 galactosyltransferase involved in generation of the ganglioside GM1-like lipo-oligosaccharide of *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.*, 37:501-37:514.
- Van de Giessen, A. W., Tibburg, J. J., Ritmeester, W. S. & Van der Plas, J. (1998). Reduction of campylobacter infections in broiler flocks by application of hygiene barriers. *Epidemiology and Infection*, 121, 57-66.
- Ruiz, J., Goñi, P. & Marco, F. (1998). Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Microbiology and Immunology*, 42(3), 223-226.
- Luangtongkum, T., Jeon, H. & Han, J. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 4(2), 189-200.
- Tuan Ngoc Minh Nguyen, Helmut Hotzel, John Njiru, Joyce Mwitaria, Hosny El-Adawy, Herbert Tomaso, Heinrich Neubauer and Hafez M. Hafez. (2016) Antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from small scale and backyard chicken in Kenya. *Gut Pathogens* 27:8(1):39.


Ph.D. Puyén Guetta, Zulhy Margoth
CBP- 6668

INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: **PUYÉN GUERRA ZULLY**
 1.2. Cargo e Institución donde labora: **Responsable del Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud**
 1.3. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni***
 1.4. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.5. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION


Indicadores	Criterios	Deficiente		Baja				Regular				Buena				Muy bueno				
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																		90	
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																	85		
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																			100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																		95	
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad															80				
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																		86	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																		95	
8. COHERENCIA	Entre los índices, indicadores															80				
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																		85	
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																		80	

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

87.6

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Zully Puyén Guerra	DNI N°	40852288
Dirección domiciliar:	Av. Sergio Bernales 591. Urb. Barrio Médico. Surquillo	Teléfono/ Celular	944954221
Título Profesional	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Microbiología		


 Ph.D. Puyén Guerra, Zully Margoth
 CSP- 6669

EXPERTO N° 3

INSTRUMENTO A EVALUAR POR JUICIO DE EXPERTOS

CONDICIONES DE REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA DETECCIÓN DE GENES RESPONSABLES DE LA VIRULENCIA, RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y PRESENCIA DE LIPOLISACARIDOS DE *Campylobacter jejuni*

Esta tabla describe los genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni*, así mismo se detalla el nombre de los primers, secuencia de los primers, condiciones de alineamiento y longitud del producto de amplificación, y las referencias del cual fue adaptado los protocolos para la detección de cada gen considerado en esta tabla

Factor	Gen	Primers	Secuencia 5'→3'	T° Alin.	pb	Referencia	
Adherencia y colonización	<i>cadF</i>	<i>cadF-F2B</i>	TTGAAGGTAATTTAGATATG	45	400	Konkel et al., 1999	
		<i>cadF-R1B</i>	CTAATACCTAAAGTTGAAAC				
	<i>racR</i>	<i>racR-25</i>	GATGATCCTGACTTTG	45	584		
		<i>racR-593</i>	TCTCCTATTTTTACCC				
	<i>flaA</i>	<i>FlaA 664</i>	AATAAAAAATGCTCATAAAAAACAGGTG	53	855		
<i>FlaA1494</i>		TACCGAACCAATGCTGCTCTGATT					
<i>dnaJ</i>	<i>dnaJ-299</i>	AAGGCTTTGGCTCATC	46	720	Datta et al., 2003		
	<i>dnaJ-1003</i>	CTTTTGTTCATCGIT					
Invasión	<i>ciaB</i>	<i>ciaB-403</i>	TTTTATCAGTCCCTTA	42		986	
		<i>ciaB-1373</i>	TTTCGGTATCATTAGC				
	<i>pldA</i>	<i>pldA-84</i>	AAGCTTATGCCGTTTT	45		913	
		<i>pldA-981</i>	TATAAGGCTTTTCTCCA				
	<i>virB11</i>	<i>virB-232</i>	TCTTGTGAGTTGCCCTACCCCTTTT	53	494		
<i>virB-701</i>		CCTGCGTGTCTGTGTTATTACCC					
Producción de toxinas CDT	<i>cdtA</i>	<i>DS-18</i>	CCTTGTGATGCAAGCAATC	49	370	Hickey et al., 2000	
		<i>DS-15</i>	ACACTCCATTTGCTTCTG				
	<i>cdtB</i>	<i>cdtB-113</i>	CAGAAAGCAAAATGGAGTGTT	51	620		Datta et al., 2003
		<i>cdtB-713</i>	AGCTAAAAGCGGTGGAGTAT				
<i>cdtC</i>	<i>cdtC-192</i>	CGATGAGTTAAAACAAAAAGATA	47	182			
	<i>cdtC-351</i>	TTGGCATTATAGAAAATACAGTT					
Mimetismo LPS	<i>wlaN</i>	<i>wlaN-DL 39</i>	TTAAGAGCAAGATATGAAGGTG	46	672	Linton et al., 2000	
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>Col</i>	<i>Col 1</i>	AGGCAAGGGAGCCTTTAATC	54	364	Van de Giessen et al., 1998	
		<i>Col 2</i>	TAICCCATATCTACAAAATTCGC				
	<i>Jun</i>	<i>Jun 3</i>	CATCTCCCTAGTCAAGCCT	773			
		<i>Jun 4</i>	AAGATATGGCACTAGCAAGAC				
Quinolonas	<i>gyrA</i>	<i>F</i>	ATGATGAGGCAAAAAGAGA	55	410	Ruiz et al., 1998	
Macrólidos	<i>23S rRNA</i>	<i>F</i>	GTAACCGCGCCGTAACCTA	52	699	Luangtongkum et al., 2012	
		<i>R</i>	GACCGAACTGTCTCACGACG				
		<i>DMT 1</i>	GGCGTTTTGTTATGTGCG				
Tetraciclinas	<i>tet(O)</i>	<i>DMT 2</i>	ATGGACAACCCGACAGAAGC	54	559	Tuan et al., 2016	
		<i>Tet(A)-F</i>	GTGAAACCCAACATACCCC				
	<i>tet(A)</i>	<i>Tet(A)-R</i>	GAAGGCAAGCAGGATGTA G	54	888		
		<i>tet-A-1</i>	GCTCACGTTGACGCAGGAAAG				
	<i>tet(A)</i>	<i>tet-A-2</i>	ATCGTCATTGTCCGTTAC	49	486		

Desnaturalización. Inicial	Desnaturalización	Alineamiento	Extensión	Extensión final
2 minutos a 94°C	30 segundos a 94°C	1 minuto a T° C	1 minuto a 72°C	5 minutos a 72°C

Las condiciones del ciclado son iguales para todos los genes, sin embargo la T° de alineamiento se debe de considerarse según se indica en la tabla.

- Konkel, M. E., Gray, S. A. & Kim, B. J. (1999). Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product. *J. Clin. Microbiol.*, 37:10-37517.
- Datta, S., Niwa, H. & Itoh, K. (2003). Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.*, 52:45-52348.
- Hickey, T. E., McVeigh, A. L. & Scott, D. A. (2000). Bourgeois, and *Campylobacter jejuni* cytotoxicity mediating release of interleukin 8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*, 68, 6535-6541
- Linton, D., Gilbert M. & Hitchen P.G. (2000) Phase variation of a beta-1,3 galactosyltransferase involved in generation of the ganglioside GM1-like lipo-oligosaccharide of *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.*, 37:501-37514.
- Van de Giessen, A. W., Tjiburg, J. J., Rümmeester, W. S. & Van der Plas, J. (1998). Reduction of campylobacter infections in broiler flocks by application of hygiene barriers. *Epidemiology and Infection*, 121, 57-66.
- Ruiz, J., Gofil, P. & Marco, F. (1998). Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Microbiology and Immunology*, 42(3), 223-226.
- Luangtongkum, T., Jeon, B. & Han, J. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 4(2), 189-200.
- Tuan Ngoc Minh Nguyen, Helmut Hotzel, John Njeru, Joyce Mwituria, Hosny El-Adawy, Herbert Tomaso, Heinrich Neubauer and Hafez M. Hafez. (2016) Antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from small scale and backyard chicken in Kenya. *Gut Pathogens* 27:8(1):39.



INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: **ESCALANTE MALDONADO OSCAR**
 1.2. Cargo e Institución donde labora: **Director Ejecutivo de Enfermedades Transmisibles del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud**
 1.3. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni***
 1.4. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.5. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				95
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																		85		
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																				95
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																		85		
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																				86
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																				95
8. COHERENCIA	Entre los índices, indicadores																				86
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																				96
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																				100

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

92.3

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Oscar Escalante Maldonado	DNI N°	43115720
Dirección domiciliaria:	Jr. Daniel Hernández 1360, Pueblo Libre	Teléfono/ Celular	999631417
Título Profesional	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Doctor en Ciencias Médicas		

Oscar Roberto Escalante Maldonado
 Director Ejecutivo de Enfermedades Transmisibles
 Centro Nacional de Salud Pública

EXPERTO N° 4

INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO**DATOS GENERALES**

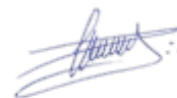
- 1.1. Apellidos y nombres del informante: **LOZANO ZANELLY GLENN ALBERTO**
 1.2. Cargo e Institución donde labora: **Docente Universidad Nacional Federico Villareal**
 1.3. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni***
 1.4. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.5. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente					Baja				Regular				Buena				Muy bueno				
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96		
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				90		
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																				85		
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																						100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																						95
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																				80		
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																						86
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																						95
8. COHERENCIA	Entre los Índices, indicadores																				80		
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																						85
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																						80

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

87.6


OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) **Muy buena**

Nombres y Apellidos:	GLENN ALBERTO LOZANO ZANELLY	DNI N°	09202397
Dirección domiciliaria:	Saco Oliveros 171-602 Sta. Beatriz, Lima	Teléfono/ Celular	998037569
Título Profesional	Médico Cirujano		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Doctor en Medicina y Doctor en Educación		

INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: **LOZANO ZANELLY GLENN ALBERTO**
 1.2. Cargo e Institución donde labora: **Docente Universidad Nacional Federico Villareal**
 1.3. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni***
 1.4. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.5. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																			90	
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																			85	
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																			95	
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																	80			
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																			86	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																			95	
8. COHERENCIA	Entre los índices, indicadores																	80			
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																			85	
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																			80	

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

87.6



OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) **Muy buena**

Nombres y Apellidos:	GLENN ALBERTO LOZANO ZANELLY	DNI N°	09202397
Dirección domiciliaria:	Saco Oliveros 171-602 Sta. Beatriz, Lima	Teléfono/ Celular	998037569
Título Profesional	Médico Cirujano		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Doctor en Medicina y Doctor en Educación		

INSTRUMENTO N° 2

EXPERTO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LAS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y GENOTÍPICAS DE <i>Campylobacter jejuni</i>																															
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE <i>Campylobacter jejuni</i> AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE, PERÚ, 2019-2020																															
N°	CÓDIGO ENTEROP	PROCEDENCIA	ORIGEN DE MUESTRA	TIPO DE MUESTRA	EDAD	SEXO	MÉTODO DISCO DIFUSIÓN (DD)				CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA			GENES DE VIRULENCIA: PCR para determinar la presencia de genes										GENES DE VIRULENCIA: BLASTN			VARIABLES GENÓMICAS		OBSERV.		
							CIP (5 µg)		E (15 µg)		TE (30 µg)		AN (30 µg)		CIP E-TEST	E E-TEST	TE E-TEST	Adherencia y colonización		Invasión		Producción de toxinas CDT		Mínimo LPS	LPS similar a gangliosidos	Resistencia quinolonas	Resistencia a Macrólidos	Resistencia a Tetraciclinas		ST	COMPLEJO CLONAL
		p		t		p		t		MIC	MIC	MIC	cat F	rac R	fla A	dtaJ	cia B	pld A	whf T	cdt A	cdt B	cdt C	wfa N	LPS	gyrA-T86I	23S rRNA-A2075	htfO	htfA	htfA1		
1																															
2																															
3																															
4																															
5																															
6																															
7																															
8																															
9																															
10																															
11																															
12																															
13																															
14																															
15																															
16																															
17																															
18																															
19																															
20																															
21																															
22																															
23																															
24																															
25																															
26																															
27																															
28																															
29																															
30																															

Ciprofloxacina (CIP), Eritromicina (E), Tetraciclina (TE), Ácido Nalidixico(NA) Ø: Diámetro, t Interpretación, MIC: Concentración Mínima Inhibitoria, LPS: Lipooligosacáridos, E-TEST: Prueba de epsilometría, ST: Secuencias tipo

En esta ficha de recolección de datos, se registrarán todos los resultados obtenidos de los ensayos fenotípicos y genotípicos de *Campylobacter jejuni* aislados de los pacientes con Síndrome de Guillain Barré (SGB) y de aves de corral. En los ensayos de DD, se registrará el diámetro del halo de inhibición y su interpretación en el SLI-SI2019, EN los ensayos de E-TEST, se registrará la MIC, en los ensayos de PCR para determinar la presencia de genes de virulencia se registrarán la presencia o ausencia del gen, en cuanto a la resistencia antimicrobiana: GyrA (se registrará la mutación encontrada), 23S rRNA (se registrará la mutación encontrada) y en cuanto al gen TetO se registrará la presencia o ausencia del gen, así mismo se registrará el número del ST y complejo clonal que pertenece cada cepa.



INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO**DATOS GENERALES**

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: **Ronnie Gavilán Chávez**
 1.2. Cargo e Institución donde labora: **Responsable del Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud**
 1.3. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Condiciones de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de genes responsables de la virulencia, resistencia antimicrobiana y presencia de lipopolisacáridos de *Campylobacter jejuni***
 1.4. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.5. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				95
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																		85		
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																				95
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																		85		
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																			86	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																				95
8. COHERENCIA	Entre los índices, indicadores																			86	
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																				96
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																				100

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

92.3

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Ronnie Gavilán Chávez	DNI N°	21576129
Dirección domiciliaria:	Calle los Sauces 286 Dpto. 201 San Isidro	Teléfono/ Celular	949488723
Título Profesional	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Bioquímica y Biología Molecular		



INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.6. Apellidos y nombres del informante: **PUYÉN GUERRA ZULLY**
 1.7. Cargo e Institución donde labora: **Responsable del Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud**
 1.8. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Ficha de recolección de datos de las características fenotípicas y genotípicas de *Campylobacter jejuni***
 1.9. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.10. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																			91	
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																80				
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																			96	
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																		90		
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																80				
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																			95	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																			100	
8. COHERENCIA	Entre los índices, indicadores																			95	
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																			100	
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																	85			

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

91.2

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Zully Pullen Guerra	DNI N°	40852288
Dirección domiciliaria:	Av. Sergio Bernales 591, Urb. Barrio Médico, Surquillo	Teléfono/ Celular	944954221
Título Profesional:	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Microbiología		


 Ph.D. Puyén Guerra, Zully Margoth
 CBP: 6669

INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

1.6. Apellidos y nombres del informante: **ESCALANTE MALDONADO OSCAR**

1.7. Cargo e Institución donde labora: **Director Ejecutivo de Enfermedades Transmisibles del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud**

1.8. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Ficha de recolección de datos de las características fenotípicas y genotípicas de *Campylobacter jejuni***

1.9. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**

1.10. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0	6	11	16	21	26	31	36	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				95
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																		85		
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				100
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																				95
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad																		85		
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																			86	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																				95
8. COHERENCIA	Entre los Índices, indicadores																				86
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																		85		
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																				100

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

91.2

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) Muy buena

Nombres y Apellidos:	Oscar Escalante Maldonado	DNI N°	43115720
Dirección domiciliaria:	Jr. Daniel Hernández 1360. Pueblo Libre	Teléfono/ Celular	999631417
Título Profesional	Biólogo		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Doctor en Ciencias Médicas	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	


 Oscar Roberto Escalante Maldonado
 Director Ejecutivo de Enfermedades Transmisibles
 Centro Nacional de Salud Pública

INFORME DE OPINION DEL JUICIO DE EXPERTO

DATOS GENERALES

- 1.6. Apellidos y nombres del informante: **LOZANO ZANELLY GLENN ALBERTO**
 1.7. Cargo e Institución donde labora: **Docente Universidad Nacional Federico Villarreal**
 1.8. Nombre del instrumento motivo de evaluación: **Ficha de recolección de datos de las características fenotípicas y genotípicas de *Campylobacter jejuni***
 1.9. Título del proyecto: **"IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE *Campylobacter jejuni* AISLADAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLIAN BARRÉ. PERÚ, 2019-2020"**
 1.10. Autor del instrumento: **Willi Quino Sifuentes**

ASPECTOS DE VALIDACION

Indicadores	Criterios	Deficiente				Baja				Regular				Buena				Muy bueno			
		0 5	6 10	11 15	16 20	21 25	26 30	31 35	36 40	41 45	46 50	51 55	56 60	61 65	66 70	71 75	76 80	81 85	86 90	91 95	96 100
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado																				91
2. OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables																80				
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia pedagógica																				96
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica																		90		
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad															80					
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar los instrumentos de investigación																			95	
7. CONSISTENCIA	Basado en aspectos teóricos científicos																				100
8. COHERENCIA	Entre los Índices, indicadores																			95	
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico																				100
10. PERTINENCIA	Es útil y adecuado para la investigación																85				

PROMEDIO DE VALORIZACIÓN:

91.2

OPINION DE APLICABILIDAD: a) Deficiente b) Baja c) Regular d) Buena e) **Muy buena**

Nombres y Apellidos:	GLENN ALBERTO LOZANO ZANELLY	DNI N°	09202397
Dirección domiciliar:	Saco Oliveros 171-602 Sta. Beatriz. Lima	Teléfono/ Celular	998037569
Título Profesional	Médico Cirujano		
Grado Académico:	Doctor		
Mención:	Doctor en Medicina y Doctor en Educación		

Anexo E. Resultados de la validación por juicio de expertos

INSTRUMENTO N° 1

CONDICIONES DE REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA DETECCIÓN DE GENES RESPONSABLES DE LA VIRULENCIA, RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y PRESENCIA DE LIPOLISACARIDOS DE *Campylobacter jejuni* (VALORIZACION DE LOS JUECES)

Nombres y apellidos	Grado académico	Título profesional	Promedio de valorización	Resultado
Ronnie Gavilán Chávez	Doctor	Biólogo	91.2	Aplicable
Zully Pullen Guerra	Doctor	Biólogo	87.6	Aplicable
Oscar Escalante Maldonado	Doctor	Biólogo	92.3	Aplicable
Glenn Lozano Zanelly	Doctor	Médico cirujano	87.6	Aplicable

Conclusión:

Según el resultado, el promedio de los resultados de la valorización de los cuatro expertos fue 90 en la escala de 0 a 100, por lo que se considera que el instrumento posee adecuada validez.

INSTRUMENTO N° 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LAS CARACTERISTICAS FENOTIPICAS Y GENOTIPICAS DE *Campylobacter jejuni* ((VALORIZACION DE LOS JUECES)

Nombres y apellidos	Grado académico	Título profesional	Promedio de valorización	Resultado
Ronnie Gavilán Chávez	Doctor	Biólogo	92.3	Aplicable
Zully Pullen Guerra	Doctor	Biólogo	91.2	Aplicable
Oscar Escalante Maldonado	Doctor	Biólogo	91.2	Aplicable
Glenn Lozano Zanelly	Doctor	Médico cirujano	91.2	Aplicable

Conclusión:

Según el resultado, el promedio de los resultados de la valorización de los cuatro expertos fue 91.5 en la escala de 0 a 100, por lo que se considera que el instrumento posee adecuada validez.