



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO.
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

Factores de Riesgo para Artritis de Lyme en dos Unidades Médicas de Alta Especialidad
(UMAE) Centro Médico Nacional la Raza y Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tesis para obtener el título de especialista en epidemiología

Presenta: Berenice Piña Ramírez.

Número de Registro CNI 2014-785-060

Asesor Metodológico:

María Ofelia Coreño Juárez
Luz Alejandra Solís Cordero

Asesor Clínico:

María Guadalupe Gordillo Pérez

Lugar en donde se desarrolló: Laboratorio de Virología y Enfermedades Infecciosas Emergentes (UIMEIP), UMAE Pediatría, servicios de Reumatología de las UMAEs la Raza y Siglo XXI.

México, D.F., 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN

Dr. Benjamín Acosta Cazares

Profesor titular de la Especialidad en Epidemiología
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. María Ofelia Coreño Juárez

Jefa del Área de Vinculación.
Unidad de Atención Primaria a la Salud.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Luz Alejandra Solís Cordero

Coordinadora de Programas Médicos. Área de Evaluación,
División de Información y Soporte Médico.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez

Unidad de investigación médica de enfermedades infecciosas y parasitarias
Laboratorio de enfermedades infecciosas emergentes CMNS XXI,
UMAE pediatría.

Dra. Magdalena Alcalá Márquez

Médico Reumatólogo, CMN La Raza.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

Fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en mis duros años de carrera profesional y en especial quiero expresar mi más grande agradecimiento a mi madre que sin su ayuda hubiera sido imposible culminar mi profesión.

A mis profesores y asesores

Sus conocimientos, orientaciones, su persistencia, paciencia y motivación que han sido fundamentales para mi formación.

Cada uno a su manera, han sido capaces de ganarse mi lealtad y admiración, sin ustedes este esfuerzo no sería posible, gracias por su entrega y dedicación

ÍNDICE:

	Página
I. RESUMEN	5
II. MARCO TEÓRICO	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
V. JUSTIFICACIÓN	28
VI. OBJETIVOS	
VI.I GENERAL	29
VI.II ESPECÍFICOS	29
VII. HIPÓTESIS	30
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	30
VIII.I. CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
VIII.II MUESTREO	32
VIII.III TAMAÑOS DE MUESTRA	33
VIII.IV DEFINICIONES GENERALES	34
IX. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	36
X. RESULTADOS	41
XI. DISCUSIÓN	56
XII. CONCLUSIÓN	58
XIII. REFERENCIAS	59
XIV. ANEXOS	69

Factores de Riesgo para Artritis de Lyme en dos Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE) Centro Médico Nacional la Raza y Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESUMEN:

La artritis es un problema de salud pública, en el IMSS es la tercer causa de demanda de consulta externa, representando de manera consistente una de las primeras causas de pensión por invalidez. Las enfermedades articulares contribuyen con 711,451 años vividos con discapacidad (AVD) y 113,209 años perdidos por muerte prematura (APMP), con una tasa de mortalidad 3.3 x 100,000 derechohabientes.

La AL se manifiesta como una artritis mono u oligoarticular, que afecta articulaciones grandes, principalmente rodillas, con curso intermitente o crónico, progresando a artritis erosiva, con datos histopatológicos similares a los ocasionados por artritis reumatoide. El diagnóstico es polémico desde hace muchos años y agravado por la falta de definición clínica o microbiológica, y de síntomas crónicos en la población general. El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante IgG con ELISA Y WB. El tratamiento con antibiótico resuelve la artritis en el 90%.

Objetivo: Determinar la fuerza de asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos de la artritis de Lyme en los servicios de Reumatología de CMNS XXI y CMN la Raza.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles pareado por edad (+ 5 años) y sexo de marzo a octubre de 2014. Los casos fueron aquellos que cumplieron con los criterios de los CDC para artritis de Lyme, con serología positiva, los controles pacientes que acudieron de primera vez a los servicios de reumatología por otros diagnósticos articulares. Las características sociodemográficas se recabaron mediante un cuestionario validado y las clínicas a través del expediente clínico y del sistema de información del laboratorio. **Análisis Estadístico:** para las variables cualitativas se realizaron frecuencias simples y

proporciones, medidas de tendencia central y dispersión, X^2 o exacta de Fisher's, T-student o Wilcoxon, X^2 de Mantel Haenszel equivalente a X^2 de MacNemar para los estudios pareados, $p < 0.05$ como significativa, razón de momios (RM), con Intervalos de confianza al 95% y regresión logística condicional.

Resultados: Se analizaron 84 y 84 controles pareados por edad ± 5 años y sexo, femenino 78.6% y masculino 22.6%, media de edad de 36.2 y 36.7, con desviación estándar (DE) 1.11 y 1.03 respectivamente, el nivel socioeconómico predominante fue el medio con 67% y 65.5%, el 21.5% de los casos con antecedente de mordedura por garrapata, con RM 7.67, IC_{95%} 1.29-48, $p=0.01$, X^2 M-H 6.58, el predominio de afectación articular fue rodilla con 57% y 38%, RM 9.9, IC_{95%} 3.08-31, $p=<0.0001$, X^2 M-H 22.6, la convivencia con animales domésticos como gatos RM 27, IC_{95%} 1.04-69, $p=0.0025$, X^2 M-H 9.11, la exposición a medio rural presentó RM 3.85, IC_{95%} 1.69-8.73, $p=0.0005$, X^2 M-H 12.09.

Conclusión: Este estudio sirvió para determinar aquellos factores de riesgo que influyen en la génesis de la artritis por enfermedad de Lyme, la cual en un inicio se presenta con síntomas inespecíficos, ocasionando pérdida de oportunidad en el tratamiento, por lo que el médico clínico deberá tener en mente las definiciones de casos sospechoso y probable, sumado a la identificación de factores de riesgo como exposición en medio rural, mordedura por garrapata, convivir con animales domésticos (gatos) y tener piso de tierra, lo que aumenta hasta 47 veces el riesgo.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La artritis es un problema de Salud Pública a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia y por su alta probabilidad de producir discapacidad. Es una familia compleja de trastornos músculo-esqueléticos que consta de más de 100 enfermedades o condiciones diferentes que destruyen las articulaciones, huesos, músculos, cartílagos y otros tejidos conectivos, dificultando el movimiento físico (1).

En los Estados Unidos de América (E.U.A) desde 1995, se reportan 43 millones de personas con alguna forma de enfermedad articular y se estima que estas cifras ascenderán a 60 millones para el 2020. Para el año 1994 la artritis y trastornos relacionados a este padecimiento fueron la principal causa de incapacidad laboral permanente en mayores de 15 años (2).

En México, el impacto socioeconómico de las enfermedades musculo-esqueléticas parece similar al presentado en E.U.A y de acuerdo con las cifras del IMSS, la artritis y la artrosis son las principales causas de demanda de consulta externa en las unidades médicas de primer nivel y segundo nivel, representando de forma consistente las primeras causas de pensión por invalidez. La Secretaría de Salud (SSA) reportó que la Artritis Reumatoide (AR) en los últimos 10 años aumentó del 1.1 a 2%, pero que hasta un 30% de las enfermedades articulares quedan sin diagnóstico etiológico (3).

La prevalencia de artritis es variable, debido a factores raciales, geográficos, culturales y socioeconómicos. De esta manera, la prevalencia ha variado de acuerdo al estado que se trató un ejemplo de ello es Monterrey en donde la prevalencia es de 47% y en Yucatán de 23.6%, con una prevalencia por discapacidad entre 10.4 y 1.4 respectivamente (4).

En el 2010 la carga de la enfermedad en derechohabientes del IMSS reportó que estas enfermedades contribuyen con 711,451 años vividos con discapacidad (AVD) y 113,209 años perdidos por muerte prematura (APMP), presentando una tasa de mortalidad 3.384 por 100,000 derechohabientes (5).

La enfermedad de Lyme es transmitida por la mordedura de garrapatas del género Ixodes, sus reservorios animales son el venado cola blanca, el ratón de patas blancas y otros pequeños mamíferos (6).

Es considerada como el "gran imitador" y su diagnóstico puede ser un gran desafío debido a la sintomatología inespecífica al inicio de la enfermedad o si no se cuenta con el antecedente de mordedura por garrapata o haber acudido a algún lugar endémico. Tradicionalmente se presenta en 2 etapas, la primera se divide en enfermedad temprana localizada y diseminación temprana, la segunda etapa denominada tardía o crónica. La primera etapa se caracteriza por eritema migrans y posteriormente al eritema migratorio. La etapa 2 o también denominada etapa crónica corresponde a la diseminación de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas son: meningitis, meningoradiculitis y artritis (7).

La artritis es la principal manifestación tardía de la enfermedad de Lyme y afecta al 60% de los pacientes no tratados, los estudios reportan que la bacteria se adhiere a tejido articular subyacente en donde produce una reacción inmune humoral y celular con respuesta inflamatoria Th1 persistente, la cual se ha relacionado con el daño celular crónico, ocasionando artritis erosiva, semejante histopatológicamente a la artritis reumatoide (8).

El diagnóstico se basa en la clínica, evidencia de exposición y/o confirmación mediante estudios serológicos (ELISA y Western Blot). El mejor método de prevención es evitar la exposición a los vectores. El objetivo del tratamiento con antibióticos (doxiciclina y cefalosporina) es evitar la progresión del daño articular reduciendo los signos y previniendo las secuelas (9,10).

HISTORIA:

La primera descripción de la enfermedad de Lyme fue realizada en 1883 por Alfred Buchwald y en 1902, Karl Herxheimer y Kuno Hartmann quienes la definen como acrodermatitis crónica atrófica (11).

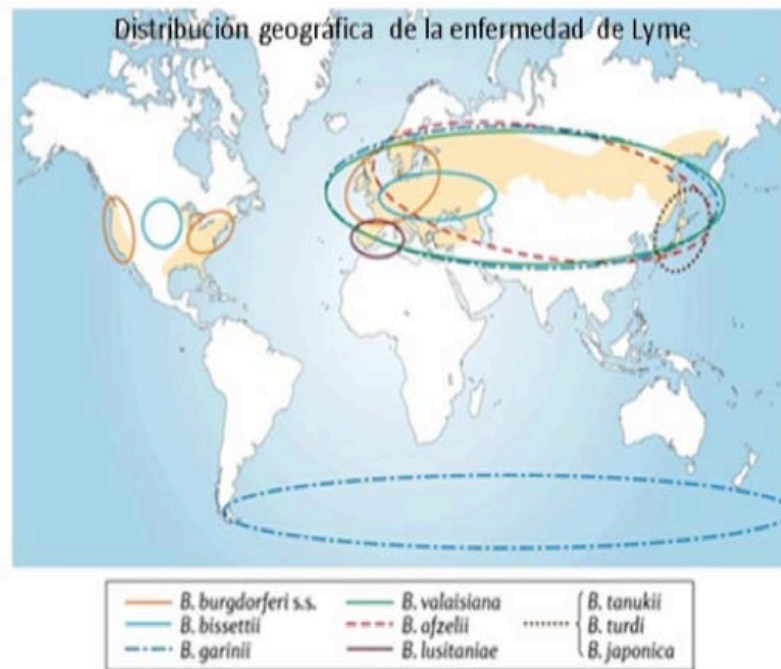
En el siglo XX, Benjamín Lipschutz y Arvid Afzelius describen al eritema migrans; años más tarde Garin, Bujadoux, y Bannwarth reportan un síndrome en Europa, que incluía meningitis linfocítica, radiculitis dolorosa y parálisis facial, relacionado con eritema crónico migratorio, transmitido por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes ricinus* (12). Pero no fue hasta 1975, tras la epidemia de artritis juvenil en Lyme, Connecticut (E.U), la cual afectó a niños y adultos que el grupo de investigadores encabezado por el Dr. Alan Steere, describen de manera completa la enfermedad y su asociación con el vector (13,14,15,16). En 1982 Willy Burgdorfer logra cultivar al nuevo agente biológico, a partir del tubo digestivo de la garrapata (*Ixodes*), al que más tarde Johnson denominó ***Borrelia burgdorferi***.

El grupo del Dr. Steere y Benach años más tarde, logran aislar la bacteria en pacientes con artritis a la que se denominó Artritis de Lyme. En Europa Ackermann, Asbrink y Preac-Mursic aislan este mismo agente en muestras de pacientes con EM y Síndrome de Bannwarth, demostrando de esta forma el carácter sistémico e infeccioso de esta enfermedad, conocida actualmente como enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme (17).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme tiene una distribución mundial, aunque se ha descrito principalmente en el hemisferio Norte y constituye la enfermedad número uno transmitida por vectores en E.U.A y regiones de Eurasia, en la figura uno podemos observar la distribución de la enfermedad de Lyme y las especies principales. (18,19,20).

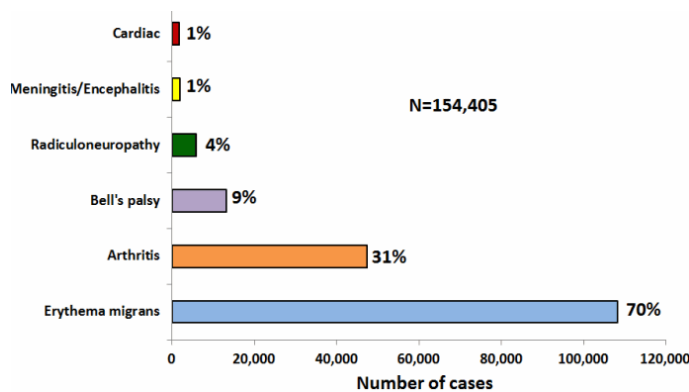
Figura1.



En Europa la infección es endémica y su prevalencia varía de acuerdo al sitio demográfico y la ocupación. En Alemania, Holanda y Suecia la prevalencia es de 4% en la población general y en trabajadores forestales 8-27% (21,22). En Europa, la enfermedad es transmitida por ***Borrelia afzelii*** y ***Borrelia garinii***, con mayor afectación a sistema nervioso, sin embargo la artritis afecta del 3-15% de los casos (23). Actualmente la enfermedad se ha distribuido a varios países sudamericanos y centroamericanos como Perú, Brasil, Chile, Argentina, Bolivia, Venezuela y México (13,24).

En E.U.A la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se reportan en los estados del noreste (82%) (25) y de acuerdo a los reportes del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, durante los años 2003-2005 se notificaron un total de 64,382 casos de enfermedad de Lyme en 46 estados de E.U (26). Entre los años 2008 y 2009 hubo un incremento del 3.6% en el número de casos confirmados y de 35.6% en el número de casos probables (27), siendo la sexta enfermedad más común en E.U.A durante el año 2008. En la figura 2 se puede observar los casos de enfermedad de Lyme y sus manifestaciones clínicas en el año 2012, sin embargo 3 nuevos estudios sugieren que las estadísticas se encuentran por debajo de la realidad y que médicos diagnostican y tratan alrededor de 300,000 casos/año, lo que representa el 1% de la población general (28).

Figura 2



En México se han reportado casos de enfermedad de Lyme en su etapa temprana, identificados en los años noventa, en los estados de Sinaloa y Nuevo León. El grupo de investigación de la Dra. Gordillo en 1999 detectan una prevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* del 1.1% en la población general y del 3% en el venado cola blanca del noreste del país (29), en la figura 3 podemos observar la seroprevalencia de *Borrelia burgdorferi* reportada en el 2003 por la Dra. Gordillo al noreste de 6.3% y 3.4% en D.F (30).



Figura 3.

En ese mismo año se describieron los primeros casos con manifestaciones neurológicas en el Valle de México y para 2007 se reportaron los primeros casos confirmados de enfermedad cutánea y neurológica, procedentes del Valle de México y Quintana Roo (31,32,33). En el mes de Junio del 2007, Vargas y colaboradores reportaron garrapatas positivas del género *Ixodes* y *Amblyomma*, y posteriormente mediante la técnica de PCR se confirma ***Borrelia burgdorferi*** sensu stricto en el vector y hospederos intermediarios (ratones y conejos), al noreste de la República y en parques cercanos a la ciudad de México (34,35,36), lo que sugiere que esta es una zona endémica de enfermedad de Lyme y que representa un riesgo de transmisión de ***Borrelia burgdorferi*** al humano (30,33,34,35). En 2010 se estudiaron en un hospital de concentración, 800 pacientes adultos y niños, para el diagnóstico de enfermedad de Lyme, en ellos se encontraron 136 casos positivos (17%) de acuerdo a los criterios del CDC, de estos pacientes 88 eran adultos (64.5%) y 48 niños (35.5%). La prevalencia de manifestaciones fueron: neurológicas 59.6%, lesiones cutáneas 44% y articulares 7.4% (37).

En dos estudios ecológicos reportados en 2012, uno por Illoldi-Rangel y colaboradores, realizaron un modelo de distribución de especies y analizaron la idoneidad ecológica de vectores potenciales (garrapatas) de la enfermedad de Lyme en la República Mexicana (figura 4), el segundo muestra la distribución de los

vectores competentes (*Ixodes scapularis*) infectados en la zona fronteriza de Estados Unidos y el Noreste de México (figura5), afectando principalmente la zona centro distribución muy semejante a la reportada en el año 2003 por la Dra. Gordillo y colaboradores de la seroprevalencia por lo que en el año 2008 el Colegio de Infectología reconoce a México como país endémico de enfermedad de Lyme (35, 38).

Figura 4

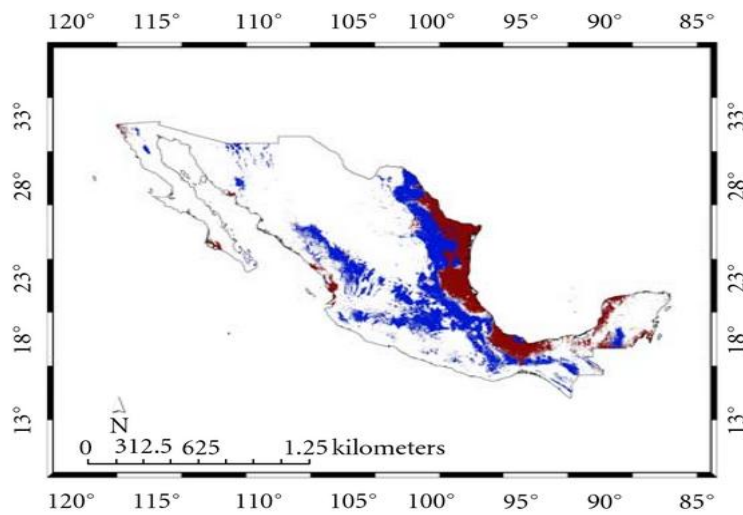
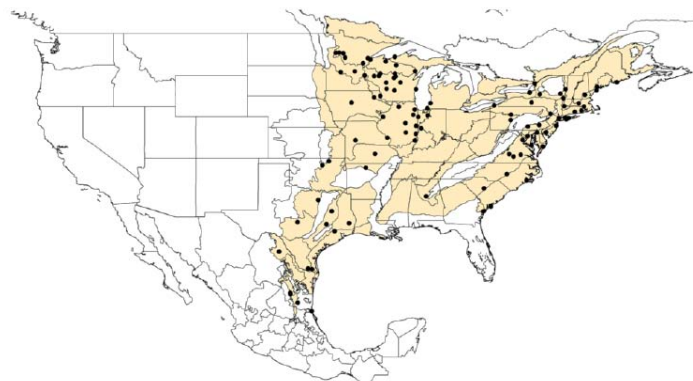


Figura 5.



ASPECTOS BIOLÓGICOS:

Las espiroquetas son el agente causal de la enfermedad de Lyme y se clasifican dentro de tres familias filogenéticas: *Spiroquetaceae*, *Braquispiraceae* y *Leptospiraceae*. La primera contiene tres géneros: ***Borrelia***, *Leptospira* y *Treponema*. El término general utilizado es el de ***Borrelia burgdorferi sensu lato*** (*Bbsl*), que a su vez se divide en múltiples genoespecies (39).

El complejo *Bbsl* se encuentra conformado por 19 genoespecies: ***Borrelia burgdorferi sensu stricto*** (*Bbss*), ***Borrelia garinii***, ***Borrelia afzelii***, ***Borrelia valaisiana***, ***Borrelia lusitaniae***, ***Borrelia spielmani***, ***Borrelia bissetti***, ***Borrelia bavariensis***, ***Borrelia japónica***, ***Borrelia andersonii***, ***Borrelia tanukii***, ***Borrelia turdi***, ***Borrelia sinica***, ***Borrelia californiensis***, ***Borrelia yangtze***, ***Borrelia carolinensis***, ***Borrelia americana***, ***Borrelia kurtenbachii*** y ***Borrelia Finlandensis***, de las cuales las primeras ocho son consideradas patógenas al hombre (40,41).

Borrelia burgdorferi es una bacteria cilíndrica protoplasmática rodeada por membrana celular, cuenta con al menos 30 proteínas inmunogénicas y con más de 10 células de membrana entre otras proteínas, incluyendo lipoproteínas de superficie OspA, B, C, D, E y F, glicosaminoglicanos (Bgp) y fibronectina (BBK32) que son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad e identificación del estadio de la enfermedad (42,43).

FISIOPATOGENIA

Las espiroquetas expresan diferentes proteínas dependiendo de su ciclo de vida y del huésped infectado. Las proteínas se consideran críticas para la vida y supervivencia de las espiroquetas en los diversos tejidos (12,17,37), un ejemplo de ello es cuando ***Borrelia*** se encuentra en el intestino del vector, la expresión de OspA será principalmente durante el otoño, invierno y comienzo de la primavera,

cuando la garrapata permanece inactiva, pero al alimentarse e infectar al humano ***Borrelia*** expresa fundamentalmente OspC (44).

La proteína OspA expresada por las espiroquetas en el intestino del vector (garrapata) se une mediante el receptor TROSPA, permitiendo a la bacteria adherirse al intestino y colonizar al vector. Cuando el vector se adhiere a un huésped (mamífero), los cambios en la temperatura, el pH y la ingesta de nutrientes, le permite a las bacterias abandonar el intestino y migrar hacia las glándulas salivares de donde son transferidas a la dermis, expresando principalmente la proteína OspC, sin embargo algunas bacterias continuarán expresando OspA. Las diversas lipoproteínas Osp de Bb son potentes inductores de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, enzimas proteolíticas y radicales libres, desencadenando principalmente una respuesta inmune de tipo Th (45,46).

Una vez que la espiroqueta se encuentra en la dermis, se multiplican de manera importante, debido a que las sustancias inoculadas a través de la saliva de la garrapata inhiben la migración de neutrófilos al sitio de infección, por lo que en el EM podemos observar ausencia de neutrófilos. Días o semanas después las espiroquetas se propagan a través del torrente sanguíneo hacia articulaciones, corazón, sistema nervioso, y sitios distantes de la piel, donde da lugar a los síntomas de la enfermedad diseminada (47,48,49).

La propagación de ***Borrelia burgdorferi*** es favorecida por la unión de la plasmina a la proteasa del huésped en la superficie de la espiroqueta. Sin tratamiento, la bacteria puede persistir en el organismo durante meses o incluso años, a pesar de la producción de anticuerpos anti-***Borrelia burgdorferi*** por el sistema inmune, debido a que las espiroquetas pueden evadir la respuesta inmunológica al disminuir la expresión de proteínas de superficie, que son el blanco de los anticuerpos. La variación antigénica de la proteína de superficie VlsE, inactiva los componentes inmunológicos claves, como el sistema de complemento, lo que contribuye a la internalización de la bacteria en la matriz extracelular, evadiendo la respuesta inmune (50,51,52).

En la artritis de Lyme se ha observado que la persistencia en la expresión de OspA se asocia al fenómeno de autoinmunidad en la artritis crónica resistente al tratamiento, debido a que OspA presenta un epítipo T, el OspA 165-173, similar a otro del huésped, el LFA-1 α L332-340, fuertemente expresado por las células T del fluido sinovial (45). En personas portadoras del alelo HLA DR1*0401 en donde ambos epítopes son presentados a los linfocitos T específicos para el epítipo OspA165-163 (46). Estos linfocitos se concentran en las articulaciones y allí permanecen estimulados por el autoantígeno, que actúa como un agonista parcial para ellos, manteniendo la inflamación articular durante meses, e incluso años, después de que un tratamiento con antibióticos haya eliminado eficazmente a las espiroquetas y su antígeno OspA165-163 desaparezca de las células dendríticas del paciente.

En la artritis Lyme la respuesta inmunológica es de tipo Th1, sin embargo esta se puede encontrar en pacientes con artritis reumatoide u otras formas de artritis inflamatoria crónica en donde también hay un predominio de células Th1 en líquido sinovial. Esto es consistente con la expectativa de que las células Th1 predominan en un entorno altamente inflamatorio, localizada principalmente en el espacio sinovial de la rodilla. Por otra parte la gravedad de la artritis se relaciona con la proporción de células Th1 y Th2, así al persistir las células Th1 la enfermedad será más grave y si predomina Th2 la enfermedad podrá remitir (53,54).

La persistencia de la enfermedad también se ha relacionado con factores autoinmunes como es el complejo mayor de Histocompatibilidad HLA-DR4 y HLA-DR2, con una cuenta de CD+28 disminuida, Metaloproteinasas 3, 8 y 9, así como la persistencia de proteínas de superficie de *Borrelia burgdorferi* en especial OspA y OspB (55,56,57,58).

En estudios recientes se describe que la combinación de la HLA-DR4 y la reactividad de OspA u OspB se asocian con artritis crónica y con la falta de respuesta a tratamiento (51,56).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La enfermedad de Lyme consta de dos etapas:

Etapa 1: Consta a su vez de la Etapa Temprana Localizada y Etapa Temprana Diseminada. La primera inicia desde el momento de la mordedura hasta la diseminación y se caracteriza por la presencia de eritema migratorio (60-70 %), acompañado en ocasiones por manifestaciones sistémicas similares a las de un síndrome pseudogripal, con manifestaciones clínicas como fatiga, fiebre, artralgias, mialgias y cefalea (59).

La Etapa Temprana Diseminada: El inicio es variable, las manifestaciones pueden presentarse desde la primera semana pos infección hasta meses más tarde y es común que existan periodos asintomáticos. Este estadio se caracteriza por involucro sistémico; las espiroquetas se diseminan con afección del sistema músculo esquelético (60%), piel (20-25%), sistema nervioso central (SNC) (10%) y corazón (5%). Los pacientes presentan síntomas constitucionales: fiebre, cefalea, rigidez de nuca leve, dolor musculoesquelético generalizado, artralgias y ataque al estado general (60).

La segunda Etapa se denomina Etapa tardía o crónica: Caracterizada por la persistencia de la enfermedad y se ha asociado principalmente a fenómenos autoinmunes y daño tisular establecido e irreversible y se va a caracterizar por:

1. Meningitis o incluso demencia
2. Meningoradiculitis o
3. Artritis de Lyme (59,60).

Siendo esta última la manifestación extra cutánea más frecuente de la enfermedad de Lyme presentándose en el 60% de los pacientes.

La artritis de Lyme se caracteriza por ataques de artritis mono u oligoarticular en articulaciones grandes, principalmente rodilla y se presenta de manera intermitente.

Esta manifestación clínica se presenta después de 6 meses o años posteriores a la infección por ***Borrelia burgdorferi***, cuando la bacteria se ha diseminado vía hematológica (23, 35, 38).

La teoría de Amber sugiere que la infección se presenta meses o años posteriores a la infección debido a que las bacterias viables se encuentran adheridas a tejidos subyacentes a la articulación, en donde desencadenan la respuesta inmune de forma crónica y que esta puede ser la causa de que en varios estudios realizados con el propósito de diagnosticar la enfermedad el líquido sinovial a permanecido negativo, antes de dar tratamiento (61).

FACTORES DE RIESGO.

En un estudio epidemiológico de artritis de Lyme, se estudiaron 3,935 pacientes, la artritis se presentó en el 24.5% de los pacientes, con una media de edad de 43.4 años, de estos 14.7% tuvo afectación monoarticular y 9.8% poliarticular (62), sin embargo no se estudiaron factores de riesgo.

En estudios retrospectivos realizados por reumatólogos de Europa, la frecuencia de AL es muy baja. Sin embargo, en 1997 un estudio epidemiológico de base poblacional en el sur de Suecia mostró que el 7% de todos los casos de LB se complica por AL y que en áreas altamente endémicas se ha reportado una prevalencia tan alta como 2% (63).

En la actualidad no hay estudios en los que se hayan tratado de asociar factores clínico-epidemiológicos a la persistencia de ***Borrelia burgdorferi*** en pacientes con artritis.

Un estudio realizado en Alemania acerca de factores de riesgo para enfermedad de Lyme, realizado en niños 1 a 17 años, mostró que el sexo masculino vs femenino tuvo 37% más riesgo, los adolescentes de 12 y 17 años presentaron 2.5 veces más riesgo, el vivir en un área rural dos veces más riesgo en comparación con el área

metropolitana, tener animales domésticos principalmente gatos mostró 57% más riesgo (64).

Otro estudio realizado en Pensilvania para factores de riesgo para enfermedad de Lyme mostró que los niños de 10-19 años tienen un RM 1.90 con intervalos de confianza al 95% (IC_{95%} 1.02- 3.54), 20-49 años RM 1.04 (IC_{95%} 0.64-1.67), >50 RM 1.70 (IC_{95%} 1.03-2.79), en cuanto a la relación entre el sexo y la edad ellos encontraron que ser mujer y tener de 30-39 años RM 2.45 (IC_{95%} 1.08-5.55), X^2 12.14 y p 0.096. En cuanto al lugar de residencia el vivir en área rural tuvo RM 2.29 (IC_{95%} 1.03-5.10), área rural RM 3.09 (IC_{95%} 1.30-7.27), ambos ajustados por edad. El tener patio o terreno tiene cercano a casa RM 4.53 (IC_{95%} 1.71-10.59) (65).

En México los perros se han relacionado con infecciones en humanos, en su ciclo doméstico en ciudades del Norte del País (Monterrey, Mexicali y Culiacán) con frecuencia del 8-16% (66).

Sin embargo no se cuenta con clara evidencia sobre algunos factores clínicos o epidemiológicos asociados para artritis de Lyme. En otros estudios se menciona que el sexo femenino presenta más frecuentemente artritis que los hombres, entre ellos encontramos el estudio realizado por el Dr. Allan Steere y colaboradores en el cual encontraron una razón 4:1 en relación mujer/hombre, así como un aumento inicial en la cuenta de eosinófilos que posteriormente no fue medido, pero mostró un RM en ese estudio de 2.05 (67,68).

Otros estudios realizados por Donta y Fallon, han encontrado una RM para sexo femenino de 2.8 y 3.1 respectivamente, con una media de edad de 41 y 42.7 respectivamente (69,70).

En estudios transversales mencionan inconsistencias en cuanto al sexo, para la presentación crónica de la enfermedad, mencionando un RM de 2.32 a 3.34 para el sexo femenino, sin embargo estudios Europeos han encontrado un RM de 5.5 en sexo masculino (71,72).

En los pacientes que presentaron artritis la velocidad de sedimentación se encontraba elevada, al igual que los niveles de IgM e IgG para ***Borrelia burgdorferi***, sin embargo esto no es considerado como factor asociado (17,56).

En el estudio de Thompson se examinaron niños con artritis monoarticular menores de 18 años, procedentes del servicio de urgencias en dos hospitales de tercer nivel, en donde determinan factores de riesgo que predigan la artritis de Lyme, ellos encontraron que contar con el antecedente de mordedura por garrapata aumento el riesgo hasta 9 veces, así como la afectación de la rodilla aumentaba hasta 12 veces el riesgo, con IC_{95%} 2.8-47, otro parámetro que estudiaron fue la proteína C reactiva (PCR) sin embargo estos no fueron significativos, RM 0.79, IC_{95%} 0.68-0.93 (73).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme pero se dificulta al no tener el antecedente de la mordedura de la garrapata o vivir en una zona endémica (60).

La fase crónica de Lyme se ha visto envuelta en polémica por varios años, sobre todo en lo referente a la enfermedad post-lyme por lo que en 2008 la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), realiza una revisión sistemática acerca de la enfermedad de Lyme, reportando en el 2010 que la enfermedad de Lyme independientemente de la definición clínico-epidemiológica debe tener confirmación mediante pruebas de laboratorio confiables y que las pruebas de ELISA positivas deben tener confirmación por WB o PCR (72,74).

Por otro lado las limitaciones en la detección directa de ***Borrelia burgdorferi*** sensu lato en muestras clínicas y su complejidad antigénica entre los genoma-especies dificultan el serodiagnóstico de la enfermedad. Los anticuerpos IgM específicos alcanzan su título máximo entre la tercera y la sexta semana de la enfermedad, mientras que los anticuerpos IgG comienzan a aumentar lentamente luego de

semanas o meses de iniciada la infección, llegando a sus títulos máximos durante la etapa de artritis. Entre los métodos más utilizados para la detección de anticuerpos se encuentran la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), ELISA y Western blot (73,74).

La IFI emplea el antígeno celular completo de *Borrelia*, el cual permite la detección de IgM e IgG. Las principales limitaciones para su uso son la necesidad de empleo de un microscopio de fluorescencia, personal bien entrenado, la subjetividad en la lectura e interpretación y la baja especificidad, pues se presentan con frecuencia reacciones cruzadas con anticuerpos a otras infecciones (75,76).

Los ELISA constituyen el formato más empleado para detectar los anticuerpos. Se recomienda el empleo, de al menos, pruebas de segunda generación (extractos de antígenos con previa adsorción con treponemas de Reiter) o en las que se utilizan antígenos purificados (componentes flagelares) o pruebas de tercera generación con antígenos recombinantes o péptidos sintéticos para evitar las reacciones cruzadas. Con estas pruebas se pueden detectar igualmente anticuerpos de las clases IgM, IgG e IgA, ya sea de forma individual o en combinación. Las muestras que resultan positivas, dudosas o equívocas deben ser analizadas con Western blot. De esta forma se cumple con el algoritmo recomendado por el CDC, que plantea el empleo de una prueba de pesquisa (IFI o ELISA) con alta sensibilidad, seguida de un Western blot con alta especificidad, o la realización de ambas simultáneamente (58,69,76).

La prueba de ELISA convencional tiene sensibilidad de 89% y especificidad del 72% para la enfermedad de Lyme. Tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 96% para artritis ocasionada por la enfermedad de Lyme, sin embargo un 6% de los pacientes con otras enfermedades como artritis reumatoide, mononucleosis infecciosa y lupus eritematoso sistémico, se reportan resultados falsos positivos a IgM (76,77).

La radiología y otras técnicas de imagen, en pacientes con artritis de larga evolución se encuentran erosiones y destrucción cartilaginosa, con pinzamiento articular, signos que por otro lado, son completamente inespecíficos (78).

En el estudio microscópico de líquido sinovial, se observa un líquido inflamatorio, habitualmente con menos de 100,000 leucocitos de predominio polimorfonucleares, con discreto aumento de proteínas y glucosa normal. En el examen de laboratorio sólo se encuentra una VSG elevada, y en ocasiones hay también aumento de las transaminasas, al inicio de la enfermedad (79).

La lesión histológica de la articulación es una sinovitis hipertrófica inespecífica, con infiltrado linfomonocitario, mastocitosis y vasos obliterados por depósitos de fibrina, sobre todo en la cápsula sinovial y en la estroma, lo que la hace muy sugestiva, y la diferencia de la típica imagen de la artritis reumatoide, en los que los depósitos de fibrina son más superficiales. Con la evolución pueden aparecer verdaderas erosiones articulares (63,64). Para que el WB (IgG) sea positivo se toma en cuenta la expresión de las bandas, recordando que su presentación dependerá en humanos de la etapa de enfermedad. Las bandas 41KD son las más precoces pero pueden dar reacciones cruzadas con otras espiroquetas, mientras que las bandas 18KD, 23-25KD (OspC), 31KD (OspA), 34KD (OspB), 37 KD, 39KD, 83KD y 93KD son específicas de la especie de ***Borrelia burgdorferi***, pero aparecen más tardíamente (17,60).

Para que una prueba sea positiva se debe ver al menos la 41KD y una de las bandas específicas (55KD, 60KD, 66KD) o al menos una de las inespecíficas (73KD) (23,72,81).

El cuadro 1 muestra los resultados del estudio realizado por el Dr. Steere para comparar la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos para la enfermedad de Lyme según la etapa de la enfermedad encontraron que la

sensibilidad del Western blot para artritis fue de 100%, con una especificidad 99%, en comparación con otros métodos (82).

Cuadro1

Variable	ELISA				WB		IgG VlsE peptido C6 ELISA	
	IgM		IgG		IgM o IgG		sensibilidad	especificidad
	sensibilidad	especificidad	sensibilidad	especificidad	sensibilidad	especificidad		
Eritema Migrans	25	99	11	99	29	99	29	96
Artritis Crónica	NA	...	100	99	100	99	100	96

En un estudio realizado en 1993, por Akin y colaboradores, encontraron en un estudio inicial que 11 de 15 pacientes (73%) monitoreados a través del desarrollo de la enfermedad respondieron fuertemente a IgG, OspA y OspB en la prolongación de la artritis, de 7 meses a 5 años después del inicio de la enfermedad (51,83).

En un segundo estudio se realizó un mapeo del epítipo de OspA en 10 pacientes monitoreados a través del curso de la enfermedad de los cuales 7 desarrollaron artritis de duración moderada a prolongada, los cuales no tenían respuesta temprana a IgG OspA, en contraste 2 de los 3 pacientes tuvieron un ataque breve de artritis tenían una débil respuesta a IgG OspA (83).

Ellos encontraron en la historia natural de la respuesta de anticuerpos para ***Borrelia burgdorferi*** durante el curso de la enfermedad de Lyme que:

Cuando el eritema migrans se presenta (2 semanas a 3 meses después del comienzo de la enfermedad), de 60 a 80% de los 25 pacientes tienen respuesta a anticuerpos IgM o IgG, OspC, p35, p 37 y p 41.

IgM

- Etapa temprana p37, p41 y OspC, luego p35
- Semanas después: OspE, OspF, p39, p93.
- Meses a años después: Osp A, Os

IgG:

- Temprana: OspC, P41, p35, p37
- Semanas después: p39, OspF, OspE, p93
- Meses a años después: OspB, OspA.

Se menciona en la literatura que los pacientes con artritis reumatoide mediante cruce antigénicos pueden presentar la expresión de la proteína OspA, por lo que se han realizado estudios para comprobar esto uno ellos es el realizado en 1997 por Valckenaere y colaboradores en un estudio de casos y controles, en donde su objetivo fue investigar seroreactividad al antígeno contra ***Borrelia burgdorferi*** en pacientes con artritis reumatoide de < 5 años de evolución, en total se analizaron 57 pacientes los cuales fueron pareados con sus controles por edad, sexo y lugar de residencia, en los resultados, no se encontró significancia estadística en cuanto a la reacción cruzada en etapa temprana ante la expresión de OspC, ni en la tardía mediante p39 y p 93,concluyendo que los datos actuales no apoyan la hipótesis de que la AR temprana favorece la reactividad cruzada, o que ***Borrelia burgdorferi*** está implicado en la etiología de la AR. Sin embargo, una asociación entre AR de larga duración y el aumento de anticuerpos contra ***Borrelia burgdorferi*** no se puede excluir (84).

En otro estudio realizado en 2007, por Hsieh y colaboradores, mostraron la reactividad a OspA en pacientes con artritis reumatoide, en donde probaron el suero de 68 pacientes con artritis reumatoide, 147 pacientes con otras enfermedades autoinmunes y 44 sujetos sanos que nunca habían tenido la enfermedad de Lyme, así como sueros de 16 pacientes con la enfermedad de

Lyme, la reactividad contra la proteína de *Borrelia burgdorferi* OspA, en donde ellos encontraron que los sueros reactivos contra el antígeno OspA se observó para los pacientes con la enfermedad de Lyme (19 %) y RA (22 %) y para aquellos con AS (30 %), LES (13 %), y SS (11 %), concluyendo que esto podría deberse a que las enfermedades infecciosas estimulan al sistema inmune de manera constante resultando en enfermedades autoinmunes (85).

TRATAMIENTO:

Las cepas de *Borrelia burgdorferi* sensu lato son susceptibles in vitro a doxiciclina, amoxicilina, azitromicina, cefuroxima, penicilina benzatínica, cefotaxima y ceftriaxona por lo que estos antibióticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Lyme, contrariamente a lo que se ha encontrado para la eritromicina y trimetoprin-sulfametoxazol. Al iniciar un tratamiento se recomienda tener en cuenta: el estadio de la enfermedad, la presencia de síntomas neurológicos asociados, la duración de los síntomas, alergias, edad y estado de embarazo (17).

La mayoría de los pacientes con artritis de Lyme pueden ser tratados eficazmente con terapia de antibióticos (docixiclina v.o 100 mg 2 veces al día, amoxicilina 500mg, v.o 3 veces/día por 30 días), sin embargo aproximadamente el 10% de estos pacientes pueden persistir con inflamación en rodillas, a pesar del tratamiento oral por más de 2 meses ó mayor a un mes de antibióticos por vía intravenosa. Los pacientes que no responden al tratamiento definido por las guías Americanas para la Enfermedad de Lyme se han denominado artritis de Lyme resistente al tratamiento antibiótico o artritis refractaria (45,46,86,87).

Como se ha mencionado anteriormente el tratamiento de la enfermedad de Lyme se basa en la administración de antibióticos, sin embargo se ha demostrado que cuanto más tiempo se retrase el inicio del tratamiento se debe prolongar el tiempo de administración ya sea vía oral o intravenosa (86).

Los pacientes con artritis que presentan sinovitis mejoran con la administración de medicamentos dirigidos contra la inflamación utilizada para tratar otros tipos de artritis, tales como los AINE, FARME, y esteroides intra-articulares (46,46,86).

Sin embargo existen pruebas que indican los efectos perjudiciales del uso concomitante de inmunosupresores incluyendo esteroides en el paciente con infección activa por ***Borrelia burgdorferi***, por lo cual no se deben prescribir y en caso necesario la antibiótico terapia debe iniciarse 48 horas antes que los inmunosupresores (17,50).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La artritis es un problema de Salud Pública a nivel mundial, que ocasiona hasta un 15% de discapacidad en pacientes en edad productiva. Se relaciona con diversas causas entre ellas las infecciosas. En los Estados Unidos de América (EUA), se ha estimado que 43 millones padecen alguna enfermedad articular y de acuerdo con las estadísticas de los CDC, una de las causas infecciosas en este país es ocasionada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que es el agente etiológico de la enfermedad de Lyme (EL), que afecta al 1% de la población general y cuya principal manifestación tardía es la artritis.

La enfermedad de Lyme es una enfermedad emergente que se encuentra distribuida mundialmente. En nuestro país ya se reportan casos de esta enfermedad, sobre todo con manifestaciones neurológicas y cutáneas.

En estudios realizados por la Dra. Gordillo y colaboradores han descrito la distribución del vector y el reservorio en áreas eco-turísticas y en un hospital de tercer nivel se encontró un prevalencia de AL de 7.4% y en varios estudios transversales ya se sugieren diversos factores de riesgo, por lo que ahora es importante identificar si estos son en realidad factores de riesgo y si son iguales para nuestra población, ya que actualmente la artritis de Lyme, es un diagnóstico realizado por exclusión, debido a su similitud con varios procesos artríticos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la fuerza de asociación de los factores de riesgo ambientales y clínicos para la presencia de AL en pacientes pertenecientes a CMNSXXI y CMN la Raza?

JUSTIFICACIÓN.

La AL se manifiesta como una artritis mono u oligoarticular, que afecta articulaciones grandes, principalmente rodillas, cadera, hombro y/o tobillo, el curso puede ser intermitente o crónico, progresando a artritis erosiva, con datos histopatológicos similares a los ocasionados por artritis reumatoide y su diagnóstico es difícil sin el antecedente de mordedura por garrapata o de viaje a lugar endémico.

Esta enfermedad en 90% de los casos con tratamiento adecuado remiten, por lo que al conocer los factores de riesgo ayudarán a sospechar la enfermedad, haciéndose un diagnóstico diferencial de manera oportuna, con lo que se podrá incidir en la historia natural de la enfermedad, evitando evolucione a la cronicidad y produzca deformidad y/o discapacidad, incidiendo de manera indirecta a la reducción de años perdidos por discapacidad y muerte prematura.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la fuerza de asociación entre el antecedente de mordedura por garrapata, nivel socioeconómico, lugar de residencia, convivencia con animales, alteraciones en parámetros de laboratorio, afectación de rodilla, antecedente de parálisis facial y afectación cardíaca en la génesis de la Artritis de Lyme.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar si el antecedente de mordedura por garrapata es un factor de riesgo para AL.
2. Determinar si el nivel socioeconómico es un factor de riesgo para AL.
3. Determinar si el lugar de residencia es un factor de riesgo para AL.
4. Determinar si la convivencia con animales domésticos son un factor de riesgo para AL.
5. Determinar si la alteración de parámetros de laboratorio (eosinófilos, monocitos, linfocitos, PCR) son factores de riesgo para AL.
6. Determinar si la afectación de rodilla es un factor de riesgo para AL.
7. Determinar si el antecedente de parálisis facial y afectación cardíaca son factores de riesgo para AL.

HIPÓTESIS

El riesgo de padecer Artritis de Lyme se incrementa por la presencia de algunos factores como la convivencia con animales domésticos (gato), la exposición a lugares rurales y por el antecedente de mordedura de garrapata.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Manipulación de la variable: Observacional

Temporalidad: retrospectiva

Recolección de datos: prolectiva

Diseño: Estudio no experimental de casos y controles pareado por edad y sexo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Población Diana:

Pacientes con artritis, de 20 a 50 años, derechohabientes del IMSS.

Población elegible:

Los casos fueron pacientes derechohabientes del IMSS, del servicio de reumatología de CMNSXXI y CMN la Raza, con diagnóstico de artritis por enfermedad de Lyme, hasta 5 años previos al inicio del estudio.

Los controles: Fueron pacientes derechohabientes del IMSS, que acudían de primera vez al servicio de reumatología de CMNSXXI y CMN la Raza, con artritis de más de 12 semanas de evolución, con afectación de articulaciones grandes y curso intermitente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS INCLUSIÓN PARA LOS CASOS

- 1.- Derechohabientes del IMSS.
- 2.-Pacientes de 20 a 60 años de edad.
- 3.- Ambos sexos.
- 4.-Con diagnóstico hasta 5 años previos al inicio del estudio de AL confirmado por laboratorio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes que por alguna causa no pudieran responder el cuestionario debido a alteraciones mentales.
- 2.- Que se encontrarán tomando antibiótico actualmente por más de 1 semana o 2 meses previos.
- 3.- Con antecedente de Sífilis o VDRL positivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Pacientes que por alguna causa no completen el cuestionario.
- 2.- No cuenten con estudios de laboratorio completos (BH completa, VDRL, Factor reumatoide).

CRITERIOS DE SELECCIÓN CONTROLES

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Derecho habientes del IMSS.
- 2.- De 20 a 60 años de edad.
- 3.- De la misma edad y sexo que el caso.

4.- Que acudan de primera vez al servicio de reumatología, por cualquier otro diagnóstico.

5.- Que cuenten con estudios de laboratorio recientes (menos de 3 meses).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.- Pacientes que por alguna causa no pudieron responder el cuestionario debido a alteraciones mentales.

2.- Que se encuentren tomando antibiótico actualmente por más de 1 semana o 2 meses previos.

3.- Con antecedente de Sífilis o VDRL positivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1.- Pacientes que por alguna causa no completaron el cuestionario.

2.- No cuenten con estudios de laboratorio completos (BH completa, VDRL, Factor reumatoide).

MUESTREO:

Para los casos se llevo a cabo un muestreo probabilístico consecutivo y se reclutaron a todos los individuos de la población accesible que cumplieron con los criterios de selección.

Para los controles se realizó un muestreo aleatorio simple y fueron pareados por edad y sexo según el caso.

CÁLCULO DEL TAMAÑO LA MUESTRA:

Los estudios transversales realizados mencionan una frecuencia para los casos de mordedura de garrapata de 16 % y para los controles de 2% con un OR 9.

$$n = \left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

W: Valor aproximado del OR que se desea estimar (4)

p1: Frecuencia de la exposición entre los casos (16%)

p2: Frecuencia de la exposición entre los controles(2%); y

$z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$: Valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y la potencia seleccionadas para el estudio. En particular, para un nivel de seguridad de un 95 % y una potencia estadística del 95 % se tiene que

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$.

TOTAL: 74 CASOS Y 74 CONTROLES

10% pérdida = 82 casos y 82 controles

DEFINICIONES GENERALES:

Artritis de Lyme: Es definida mediante definiciones operacionales de acuerdo a la CDC e IDSA.

Caso probable: Cualquier otro caso diagnosticado por personal médico con evidencia de la infección por *Borrelia burgdorferi* en estudios de laboratorio.

Caso sospechoso: a) caso con eritema migratorio o manifestaciones articulares o neurológicas sugestivas de Enfermedad de Lyme, sin exposición conocida a garrapata y que no tiene evidencias de laboratorio; b) caso con evidencia de laboratorio de la infección por *Borrelia burgdorferi* sin información clínica disponible (son los conocidos como casos reportados por laboratorio).

Rural: Las poblaciones rurales suelen ser pequeños conglomerados de poblaciones cuya actividad económica principal es la producción de materia prima tanto agrícola como ganadera. Las poblaciones rurales cuentan con un estilo de vida más natural y mucho más alejado de los elementos que caracterizan a la vida moderna como tecnología, medios de comunicación, de acuerdo al INEGI la población rural corresponde aquellas localidades donde habitan poblaciones menores de 2 500 personas, como bosques, praderas y áreas agrícolas.

Urbano: La definición de zona urbana varía de acuerdo al país en el cual se la describe. Por lo general, se considera que una zona urbana se caracteriza por estar habitada de forma permanente por más de 2,500 habitantes. La actualización de los modelos de desarrollo urbano ha ocasionado que la densidad de población, la extensión geográfica y el planeamiento y creación de infraestructuras se combinen para ser factores claves en la delimitación de esta clase de áreas.

Por lo que para este estudio se clasifico como urbano aquellos que viven principalmente en el distrito federal y como rural aquellos que viven en el área conurbada del distrito federal ó algún estado de la republica.

Ocupación: De acuerdo a la encuesta nacional de Salud y empleo del 2010, la ocupación se clasifica en actividad primaria (agricultura, ganadería, silvicultura, caza y pesca), secundaria (industria extractiva y electricidad, manufactura y construcción) y terciaria (comercio, restaurant, servicios profesionales, sociales, gobierno y organismos internos y no específicos), como vemos hay diversas actividades se podrían aumentar el riesgo de enfermedad de Lyme en varios niveles, por lo que se clasifico como actividades al aire libre y actividades de oficina.

Estado civil: Situación en la que se encuentra una persona según sus circunstancias y la legislación y a la que el ordenamiento concede ciertos efectos jurídicos. Existen distintos criterios para clasificar los estados civiles: por el matrimonio, el estado de soltero, casado, viudo o divorciado; Situación en la que se encuentra una persona según sus circunstancias y la legislación y a la que el ordenamiento concede ciertos efectos jurídicos. Existen distintos criterios para clasificar los estados civiles: soltero, casado, viudo o divorciado; actualmente se ha clasificado como solteros aquellos que nunca contrajeron nupcias, los viudos o separados ya que implica que actualmente no tienen o viven con una pareja y casados aquellos que por legislación contrajo matrimonio o vive en pareja.

Exposición: La exposición corresponde a la medición de la intensidad y/o duración y frecuencia del contacto del individuo con un agente nocivo específico, se utiliza para caracterizar el riesgo de un individuo u grupo de individuos expuestos.

Para nuestro estudio se definió como exposición el acudir a algún lugar rural, bosque o zoológico y como ambos cuando fue a medio rural/bosque.

Bosque: Se refiere a una extensión de terreno densamente poblado de árboles, arbustos y matorrales.

Zoológico: Recinto con instalaciones adecuadas para conservar, cuidar y criar especies diferentes de animales, especialmente salvajes y exóticos, que puede ser visitado por el público.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES				
VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
<i>Artritis de Lyme</i>	Presentación crónica de enfermedad de Lyme caracterizada por artritis con afectación de grandes articulaciones de curso intermitente, con presencia de la bacteria del género Borrelia burgdorferi , detectada mediante western blot.	Pacientes con diagnóstico de artritis por enfermedad de Lyme detectados por laboratorio mediante western blot.	Cualitativa Nominal	0.- Ausente 1.- Presente
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Estatus de compañía al momento del estudio	Cualitativa Nominal	0.- Soltero 1.- Casado
Ocupación	Se refiere a la profesión, la acción o función que se desempeña una persona para ganar el sustento.	Trabajo que desempeña la persona que sera clasificado como activiad realizada al aire libre o en lugar cerrado (oficina).	Cualitativa Nominal	0.- Oficina 1.- Aire libre
Lugar de Nacimiento	Estado en donde nació la persona		Cualitativa Nominal	0.- Rural 1.-Urbano
Lugar de Residencia	Lugar en donde habita una persona determinado por la entidad federativa y delegación.	Lugar, estado o delegación en donde vive actualmente la persona, que puede ser diferente a su lugar de nacimiento.	Cualitativa Nominal	0.- Rural 1.-Urbano
Nivel socioeconómico	Medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus	Nivel adquisitivo evaluado mediante el AMAI 8X 7	Cualitativa Nominal	1.- alta 2.-media 3.- baja

	ingresos, educación, y empleo.			
Convivencia con animales domésticos	Convivencia con animales en un mismo espacio.	Animales con los que convive en casa, trabajo o en algún lugar considerados como reservorios de la enfermedad	Cualitativa Nominal	0.- No 1.- Si
Especie de animal de convivencia.	Convivencia con alguna especie animal en particular	Tipo de animal con el se convive en casa, trabajo o en algún otro lugar.	Cualitativa Nominal	0. ninguno 1.- perro 2.- gatos 3.-perro/gato
Mordedura de garrapata	Mordedura por ectoparásitos hematófagos, capaz de transmitir numerosas enfermedades infecciosas entre las que destacan el tifus o la enfermedad de Lyme.	Antecedente de la mordedura por garrapata en algún momento de la vida, identificado mediante fotografía.	Cualitativa Nominal	0.- No 1.- Si
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Presencia de alguna enfermedad	Cualitativa nominal	0.- Ninguna 1.- DM 2.-HTA 3.- Otra (hipotiroidismo , sobrepeso u obesidad)
Afectación articular	Se refiere principalmente a las articulaciones afectadas.	Afectación de articulaciones al inicio de la artritis.	Cualitativa Nominal	0.- Rodilla 1.- Tobillo 2.- Hombro 3.- Codo 4.- MCF
Parálisis Facial	Síndrome agudo con debilidad de la musculatura facial por afectación del nervio facial después del núcleo de este nervio (infranuclear), si el origen es anterior al núcleo (supranuclear), no es parálisis periférica, sino parálisis central, teniendo importancia en medicina distinguir las dos afecciones (la parálisis facial central es contralateral a la lesión afectando a la hemicara inferior mientras que la parálisis facial periférica es ipsilateral afectando a toda la hemicara).	Antecedente de parálisis facial en algún momento de la vida, como antecedente de afectación temprana de enfermedad de Lyme.	Cualitativa Nominal	0.- ausente 1.- presente

Afectación cardíaca	Presencia de alguna alteración cardíaca ya sea estructural o hemodinámica.	Antecedente de afectación cardíaca, documentada mediante reporte médico y toma de electrocardiograma.	Cualitativa Nominal	0.- Ausente 1.- Presente
Lugar de Exposición	Riesgo que tiene un individuo para adquirir la enfermedad.	Probable lugar de exposición a garrapatas.	Cualitativa	0.- Rural 1.- Bosque 2.- Zoológico 3.- Rural/bosque
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, transportadora de oxígeno.	Reportada por BH completa en los estudios de laboratorio	Cuantitativa Continúa	g/dl
Cuenta total de Eosinófilos	Un eosinófilo es un leucocito de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea, juegan un papel de defensa del huésped frente a microorganismos no fagocitables, poseen una función citotóxica (por sus proteínas granulares), inmunoreguladora (por las citocinas que libera) y son capaces de participar en la reparación y remodelación tisular (liberando TGF- β).	Reportada por BH completa en los estudios de laboratorio como cuenta total de eosinófilos.	Cuantitativa Continúa	g/dl
Cuenta total de linfocitos	Los linfocitos son células circulantes del sistema inmunitario que reaccionan frente a materiales extraños y son de alta jerarquía en el sistema inmunitario, principalmente encargadas de la inmunidad específica o adquirida.	Reportada por BH completa en los estudios de laboratorio como cuenta total de linfocitos.	Cuantitativa Continúa	g/dl
Cuenta de monocitos	Los monocitos son células del sistema inmune encargados de la fagocitosis.	Reportada por BH completa en los estudios de laboratorio como cuenta total de monocitos.	Cuantitativa Continúa	g/dl

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

para las variables cualitativas se realizaron frecuencias simples y proporciones, para las cuantitativas, pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo a su distribución se realizaron medidas de tendencia central y dispersión (media o mediana y desviación estándar o Rangos Intercuartilares) según correspondio, en el bivariado se realizó la prueba de X^2 o exacta de Fisher's, para las variables cualitativas, para las cuantitativas se aplico prueba de T-student o Wilcoxon, X de Mantel Haenszel equivalente a X^2 de MacNemar para los estudios pareados y se tomo como significativo un valor de $p < 0.05$, se calculó razón de momios (RM), con Intervalos de confianza al 95% y se incluyeron aquellas variables con significancia estadística y plausibilidad biológica a un análisis de regresión logística condicional.

DESCRIPCIÓN GENERAL.

Se captaron pacientes en los servicios de reumatología de dos hospitales de alta especialidad (CMN la Raza y CMNS XXI), que cumplieron con los criterios de selección tanto para los casos como para los controles, a los cuales se les aplico un cuestionario validado por constructo con alfa de Crombach de 0.8, con el que se recabaron las características sociodemográficas y clínicas necesarias, previo consentimiento informado, se les tomo una muestra de sangre equivalente a 4-5 ml, la cual fue llevada al Laboratorio de enfermedades emergentes e infecciosas, ubicado en el segundo piso del Hospital de Pediatría en CMNSXXI, en donde se realizó la prueba de western-blot, las bandas se analizaron mediante un programa de absorción que arrojó el resultado final de la prueba como positivo o negativo según las bandas señaladas, el resultado fue entregado al paciente por el médico tratante para su tratamiento y seguimiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El protocolo se ajustó a los preceptos señalados en la Declaración de Helsinki y sus revisiones, asimismo, con lo estipulado en la Ley General de Salud en su artículo 17 referente a la investigación médica en sujetos humanos. De acuerdo a esta ley, el presente proyecto implicó un riesgo mínimo dado que se empleó un cuestionario y toma de muestra de 5 ml como máximo, por lo que se solicitó el consentimiento informado correspondiente y los pacientes fueron enviados al servicio de infectología por su médico tratante para valorar el inicio de tratamiento y posterior seguimiento.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

Se contó con el apoyo de 2 médicos reumatólogos, un residente de epidemiología quien llevo a cabo la búsqueda y selección de pacientes, así como la aplicación del instrumento de medición con ayuda del médico clínico, el residente fue capacitada mediante laboratoristas expertos en la realización de western- blot, para su elaboración en caso necesario, así mismo se contó con todas las facilidades por parte de los Hospitales para acceder a los expedientes clínicos y resultados de laboratorio necesarios para el desarrollo del protocolo.

Los asesores metodológicos apoyaron en el desarrollo del protocolo y análisis de los datos.

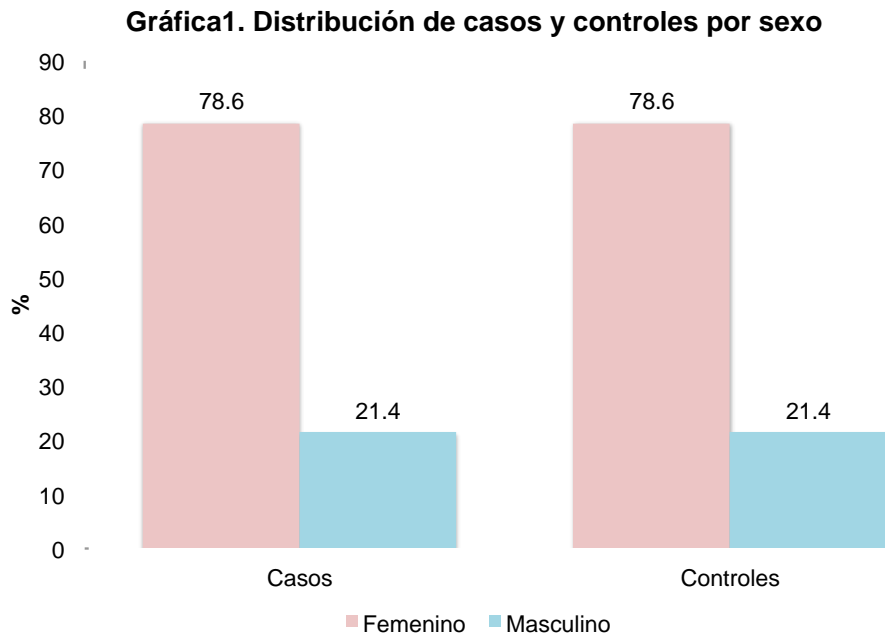
Se contó con recursos proporcionados por el investigador principal, como fueron computadora, hojas e impresora, así como los Kits necesarios para la realización de western-blot.

RESULTADOS:

El estudio se llevó a cabo a partir de marzo a octubre del 2014, se entrevistaron un total de 89 personas con criterios diagnósticos de caso, con una tasa de no respuesta de 6%, 102 para controles y una tasa de no respuesta del 18%.

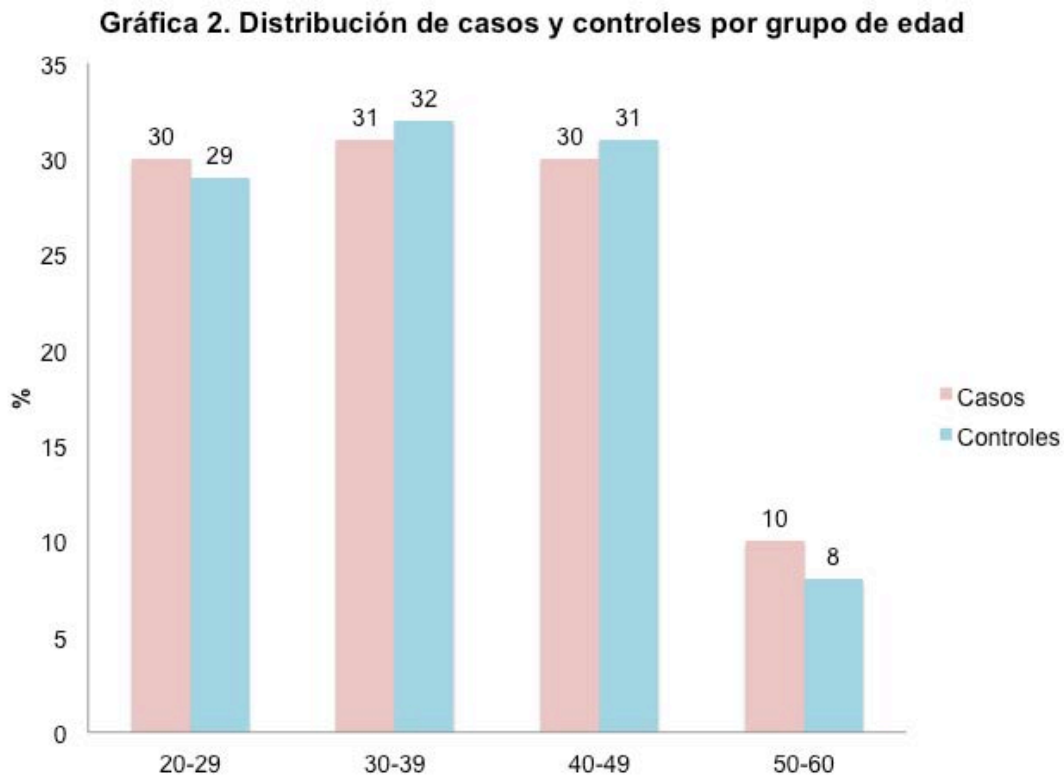
Se obtuvieron 84 casos con diagnóstico de AL y 84 controles pareados por edad (± 5 años) y sexo, se obtuvieron 41 casos y 41 controles de CMNSXXI y 43 casos y 43 controles de CMN la Raza.

En la gráfica 1 se muestra que la mayor proporción de casos y controles fueron mujeres 78.6% (n= 66) y hombres 21.4% (n=18).

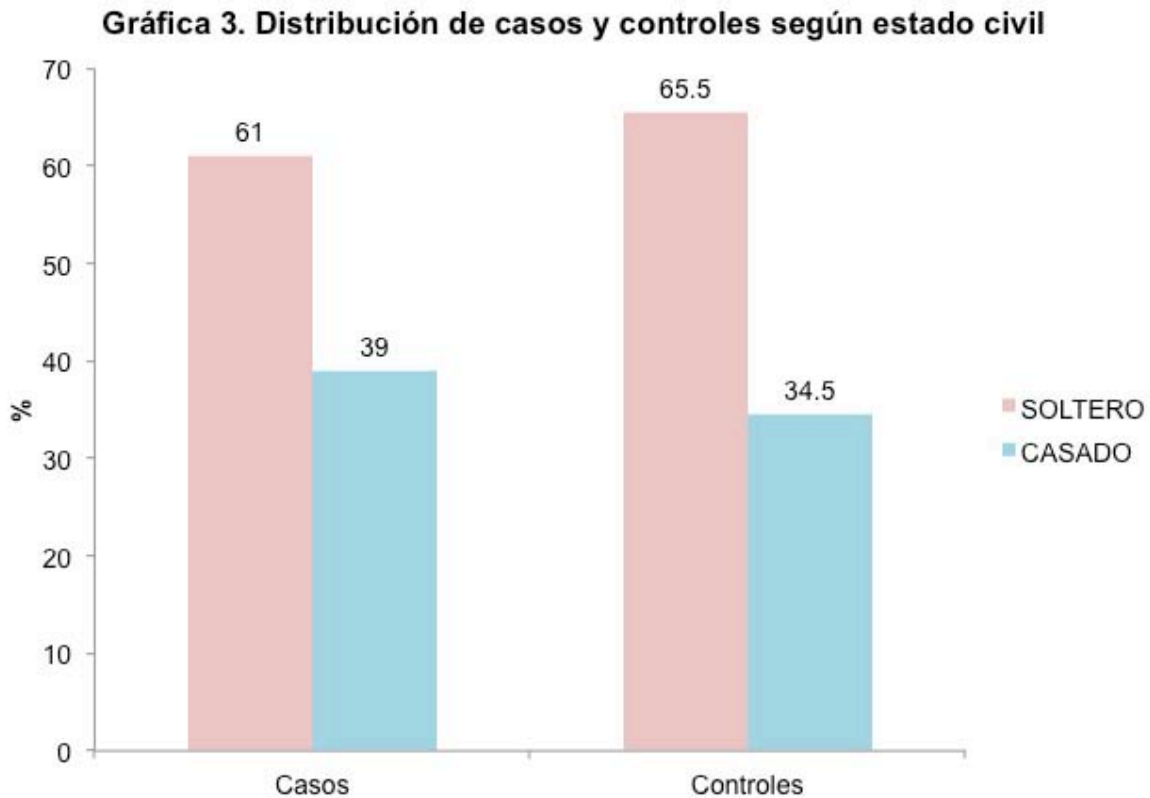


En la gráfica 2 se muestra la distribución de los casos y los controles por grupo de edad en donde podemos observar que 30% (25) y 29% (24) tenían 20 a 29 años, 30 y 39 años correspondió al 31 (26) y 32% (27), 40 a 49 años 30 y 31% (25 y 26) y de 50 a 60 años 10 y 8% (8 y 7) respectivamente, en la gráfica 1 se pueden observar ligeras diferencias en cuanto a la edad debido a que se pareo por edad \pm 5 años.

La edad mostró una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se calcularon media y desviación estándar, la medida para casos fue 36.2 y 36.7 para controles, con desviación estándar (DE) 1.11 y 1.03 respectivamente.



En cuanto a estado civil para los casos el 65.5% (55) fueron solteros y 34.5%(29) casados, para los controles el 61%(51) y 39% (33) respectivamente (gráfica 3).



En la tabla 1. Se muestra que la ocupación de los casos y controles fue mayor en actividades en oficina fue 87% (73) y 70% (59), en comparación con las actividades al aire libre que fueron 30% (25) y 13% (11) respectivamente.

Con relación al lugar de nacimiento la mayor proporción 69, 75% (58, 63) en medio urbano, tanto para los casos como para los controles mientras que para el restante fue en el medio rural 25 y 30% (26, 21).

El lugar de residencia se modificó en cuanto al de nacimiento, encontrando que el 55% (46) de los casos y 64% (54) de los controles viven actualmente en medio rural.

Tabla 1. DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO SEGÚN CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	P
	(%)N=84	(%) N=84	
Ocupación			0.008
Actividades oficina	59(70)	73(87)	
Aire libre	25(30)	11(13)	
Lugar de nacimiento			0.39
Urbano	58(69)	63(75)	
Rural	26(31)	21(25)	
Lugar de residencia			0.29
Urbano	38 (45.2)	30 (35.7)	
Rural	46 (54.8)	54(64.3)	

La tabla 1.1. Muestra que en el nivel socioeconómico no se observaron diferencias significativas siendo en ambos casos el nivel económico medio el que presenta la mayor proporción 67, 65.5% (55 y 56), el bajo se presentó en el 33% (28) de los casos y 34.5% (29) de los controles.

De los 84 casos, 54 refirieron convivir con animales domésticos lo que representó el 64% de los casos, mientras que los controles solo 37 (44%), en cuanto al tipo o especie animal 32 (38%) de los casos y 28 (33%) controles convivían con perros, 12 (13%) y 1 (1%) con gatos, 2 (2.5%) y 3 (4%) con otros como aves y becerros y 30 (27.5%) y 47 (55%) no convivan con ningún tipo de animal.

El 21.5% (18) de los casos tuvieron antecedente de mordedura por garrapata mientras los controles solo 4% (3), 66 (78%) y 81 (96%) respectivamente negó tener dicho antecedente.

En cuanto a las comorbilidades 46 (55%) de los casos no tuvo ninguna comorbilidad y 57 (67%) de los controles tenía al menos alguna comorbilidad y entre las principales encontramos la DM que representó el 4% (3)de los controles y 1%(1) de los controles, HTA 40% y 30% (34,25) y los que tenían ambas fue 1,1 (1%) respectivamente.

Tabla 1. 1 DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO SEGÚN CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

VARIABLE	CASOS (%)N=84	CONTROLES (%) N=84	P
Nivel socioeconómico			0.87
Bajo	28(33)	29(34.5)	
Medio	55(67)	56(65.5)	
Convivencia con animales			0.008
No	30(35.71)	47(55.95)	
Si	54(64.29)	37(44.05)	
Especie Animal			*0.0002
Ninguno	23(27.5)	46(55)	
Perro	32(38)	28(33)	
Gato	12(13)	1 (1)	
Otro	2 (2.5)	3 (4)	
Ambos(perro/gato)	16(19)	6 (7)	
Mordedura por garrapata			<0.001
No	66 (78.57)	81 (96.43)	
Si	18 (21.43)	3 (3.57)	
Comorbilidades			*0.27
Ninguna	46(55)	57(68)	
DM	3(4)	1 (2)	
HTA	34(40)	25(30)	
Ambas(DM/HTA)	1 (1)	1 (1)	

*p: Prueba exacta de Fisher's

En la tabla 1.2. Se muestra que el antecedente de parálisis facial solo se encontró en 7 casos (8%) y 4 controles (5%), el de afectación cardíaca el 100% de los controles (84) no presentó ninguna, mientras que 9 de los casos (11%) si lo tuvo.

Las articulaciones principalmente afectadas tanto en los casos como los controles fueron: la rodilla que representó el 57% y 38% (48,32), seguida del hombro 17 y 14.5% (17,12), la afectación de pequeñas articulaciones MCF fue principalmente en los controles 39.5% (33) vs el 6% (5) en los casos, el tobillo fue más afectado en los casos con el 11% (9) y en los controles solo el 1% (1).

En cuanto al lugar de exposición encontramos que 27 casos (32%) y 52 controles (62%) refirió no haber acudido a ningún lugar de posible exposición y de los que refirieron haber acudido fueron 57 casos (68%) y 32 (38%) controles, al dividirlos de acuerdo al lugar de exposición 30 (36%) y 15 (18%) estuvieron en medio rural, 2 (2%) y 3 (4%) bosque, 22 (26%) y 11 (13%) zoológico y 3 (4%), 3 (4%) tanto algun lugar rural como a bosque.

Tabla 1. 2 DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO SEGÚN CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

VARIABLE	CASOS (%)N=84	CONTROLES (%) N=84	P
Afectación articular			*<0.0001
Rodilla	48(57)	32(38)	
Tobillo	9 (11)	1 (1)	
Hombro	17(20)	12(14.5)	
Codo	5 (6)	6 (7)	
MCF	5 (6)	33(39.5)	
Parálisis facial			*0.53
Sin antecedente	77(92)	80(95)	
Con antecedente	7 (8)	4 (5)	
Afectación cardíaca			*0.002
Sin antecedente	75(98)	84(100)	
Con antecedente	9 (11)	0	
Lugar de exposición			*0.002
Rural	55(67)	27(33)	
Bosque	23(36)	12(34)	
Zoológico	7(58)	5(42)	
Ambos	25(67.6)	12(32.4)	

*p: Prueba exacta de Fisher's

La tabla 2. Muestra los parámetros de laboratorio, encontrando que para edad, hemoglobina (Hb) y basófilos, tuvieron una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov una p 0.974, la media (M) de Hb en los controles 13.5 y DE 1.7, para casos 13.5 y DE 1.9, basófilos M 3.28, DE 6.09 para los casos, controles M 4.24 y DE 6.3, el resto de los parámetros con distribución no normal, se aplicó la prueba de U Mann-Withney, eosinófilos mostraron una mediana (ME) 2.1, rango intercuartilar (RI) 34.6, controles 2.20, RI: 5.6, hematocrito con mediana 42, RI 27 en los casos y mediana 40, RI 27 en controles, leucocitos ME 6500, RI 169 y ME 6700, RI 345 respectivamente, neutrófilos en los casos ME 56, RI 83 y controles ME 52, RI 79, todos los parámetros con p no significativas.

Tabla 2 Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros de laboratorio

Variable	Casos	Controles	**p
Edad	36.2(1.1)	36.7(1.03)	0.35
Hemoglobina	13.5 (1.9)	13.5 (1.7)	0.4
Basófilos	3.28 (6.09)	4.24 (6.3)	0.8
Hematocrito	42(*27)	40 (27)	0.9
Leucocitos	6500(*169)	6700 (345)	0.4
Linfocitos	27.2 (*94)	28.9(95)	0.19
Monocitos	6.3 (*5.7)	5.7(8.3)	0.6
Eosinófilos	2.10(*3.5)	2.20(5.6)	0.4
Neutrófilos	56(*83)	52(79)	0.6

Kolmogorov-Smirnov

*RI rango intercuartilar

**p U Mann-Withney /T-Student

ANALISIS BIVARIADO.

En la tabla 3 se muestra el análisis bivariado, para el cual se realizaron razones de momios crudas y pareadas mediante la prueba de X^2 de Mantel Haenszel, equivalente a Mac Nemar para casos pareados.

Ser casado mostró un en el análisis simple (crudo), RM 1.22, IC_{95%} 0.65-2.30, $p=0.53$, pareado con RM 1.13, IC_{95%} 0.5-2.47, $p=0.74$. En cuanto a la ocupación encontramos que el tener algún empleo que se realice al aire libre tiene un riesgo de 2.8 veces en comparación con el realizarlo en lugares cerrados u oficinas, IC_{95%} 1.25-6.30, $p=0.008$, al análisis pareado el riesgo aumento a 4, IC_{95%} 1.25-12.84, $p=0.011$.

El lugar de nacimiento se clasificó en urbano y rural el cual mostró, RM 1.34, IC_{95%} 0.68-2.65, $p=0.39$, al parear RM 1.72, IC_{95%} 0.79-3.74, $p=0.16$, el lugar de residencia tampoco tuvo significancia estadística ya que mostró RM 0.68, IC_{95%} 0.36-1.2, $p=0.2$, pareado RM 0.56, IC_{95%} 0.36-1.2, $p=0.13$.

El nivel socioeconómico bajo vs medio no fue un factor de riesgo ya que se obtuvo RM 1.05, IC_{95%} 0.55-2.0, $p=0.87$, X^2 M-H 0.03, pareado RM 1.53, IC_{95%} 0.67-23.48, $p=0.30$, X^2 M-H 1.07.

En cuanto a la convivencia con animales tomamos como valor de referencia el no convivir con ninguno, con lo que se obtuvo para perro RM 2.21, IC_{95%} 1.06-4.6, $p=0.02$, X^2 M-H 4.77, gato RM 24, IC_{95%} 2.29-25.1, $p=0.0001$, X^2 M-H 15, otro RM 1.33, IC_{95%} 0.20-8.66, $p=0.76$, X^2 M-H 0.09, aquellos que convivían con perros y gatos RM 5, IC_{95%} 1.7-16.6, $p=0.0012$, X^2 M-H 10.4, al realizar el pareamiento el perro mantuvo el riesgo con RM 2.33, IC_{95%} 1.03-5.27, $p=0.036$, X^2 M-H 4.40, gato RM 27, IC_{95%} 1.04-69, $p=0.0025$, X^2 M-H 9.11, se perdió el riesgo para otros animales y para perros/gatos RM 1.95, IC_{95%} 0.47-8.09, $p=0.34$, X^2 M-H 0.89.

Tabla 3. Análisis bivariado simple y pareado de factores de riesgo demográficos para Artritis de Lyme

VARIABLE	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P
Estado civil								
Soltero	1							
Casado	1.22	0.65-2.305	0.41	0.52	1.13	0.52_2.47	0.11	0.74
Ocupación								
Oficina	1							
Aire libre	2.81	1.25-6.30	6.89	0.008	4.01	1.25-12.8	6.44	0.01
Lugar de Nacimiento								
Urbano	1							
Rural	1.34	0.68-2.6	0.7	0.39	1.72	0.79-3.7	1.93	0.16
Lugar de Residencia								
Urbano	1							
Rural	0.68	0.36-1.2	1.42	0.2	0.56	0.26-1.21	2.2	0.13
Nivel socioeconómico								
Medio	1							
Bajo	0.94	0.49-1.79	0.03	0.87	0.65	0.28-1.47	1.07	0.30
Convivencia con animales								
Ninguno	1							
Perro	2.21	1.06-4.6	4.77	0.02	2.33	1.03-5.27	4.4	0.036
Gato	24	2.29-25.2	15.36	0.0001	27	1.04-69	9.1	0.002
Otro	1.33	0.20-8.66	0.09	0.76	-	-	-	-
Ambos(perro/gato)	5	1.7-16.6	10.4	0.0012	1.95	0.47-8.09	1.95	0.34

*X-MH de Mantel-Hanszel pareada equivalente a MacNemar

**P= Probabilidad de que la asociación sea debida al azar.

El antecedente de mordedura de garrapata mostró RM 7.36, IC_{95%} 1.97-27, $p=0.0005$, X^2 M-H 12.17, el cual permaneció al realizar el análisis pareado RM 7.67, IC_{95%} 1.29-48, $p=0.01$, X^2 M-H 6.58 (tabla 3.1).

Para las comorbilidades encontramos que el no contar con una fue nuestro punto de referencia y para la DM el riesgo fue de 3 veces más, IC_{95%} 0.30-30.6, $p=0.31$, X^2 M-H 2.49, el cual perdió el riesgo al aplicar el análisis pareado, tener HTA demostró RM 1.75, IC_{95%} 0.92-3.3, $p=0.08$, X^2 M-H 3.8, cuyo riesgo también se pierde al pareamiento y lo que sucede también en aquellos que tenían ambas enfermedades.

La parálisis facial mostró 52% más de riesgo, IC_{95%} 0.36-6.43, $p=0.56$, X^2 M-H 0.34, el cálculo de la razón de momios para la afectación cardiaca no se pudo realizar debido a que ninguno de los controles presento dicha alteración.

Para analizar la afectación articular se tomó en cuenta como referencia la afectación MCF y observamos que la rodilla mostró RM 9.9, IC_{95%} 3.08-31, $p=<0.0001$, X^2 M-H 22.6, tobillo RM 59, IC_{95%} 2.53-1.39, $p=<0.0001$, X^2 M-H 22.16, hombro RM 9.3, IC_{95%} 2.36-36.9, $p=0.0001$, X^2 M-H 15.18, codo RM 5.5, IC_{95%} 1.08-27.8, $p=0.02$, X^2 M-H 5.37, al realizar el análisis pareado la rodilla presentó RM 8.75, IC_{95%} 2.49-3-, $p=<0.0001$, X^2 M-H 16, codo RM 4.2, IC_{95%} 0.28-61, $p=0.25$, X^2 M-H 1.30.

Tabla 3.1 Análisis bivariado simple y pareado de factores de riesgo demográficos para Artritis de Lyme

VARIABLE	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P
Mordedura por garrapata								
Sin antecedente	1							
Con antecedente	7.36	1.97-27	12.17	0.0005	7.67	1.29-48.2	6.58	0.01
Comorbilidades								
Ninguna	1							
DM	3.07	0.30-30.6	2.49	0.3	1			
HTA	1.75	0.92-3.3	3.8	0.08	1.70	0.78-3.7	0.18	0.17
Ambas(DM/HTA)	1.28	0.07-21	0.03	0.13	1			
Afectación articular (principal articulación afectada)								
Rodilla	9.9	3.08-31	22.6	0.0001	8.75	2.49-30	8.75	0.0001
Tobillo	59	2.53-1.39	22.16	0.000	-	-	-	-
Hombro	9.3	2.36-36	15.18	0.0001	-	-	-	-
Codo	5.5	1.08-27.8	5.37	0.02	4.2	0.28-61	4.2	0.25
MCF	1							
Parálisis Facial								
Sin antecedente	1							
Con antecedente	1.52	0.36-6.43	0.9	0.56	1.52	0.36-6.4	0.34	0.56

*X-MH de Mantel-Hanszel pareada equivalente a MacNemar

**P= Probabilidad de que la asociación sea debida al azar.

La exposición a medio rural presentó RM 3.85, IC_{95%} 1.69-8.73, p=0.0005, X² M-H 12.09, bosque RM 1.28, IC_{95%} 0.19-8.25, p=0.79, X² M-H 0.07, zoológico RM 3.85, IC_{95%} 1.55- 9.52, p=0.0017, X² M-H 9.89, para aquellos que acudieron a algún lugar rural/bosque RM 1.92, IC_{95%} 0.35-10.35, p=0.43, X² M-H 0.60, en el análisis pareado el medio rural aumento el riesgo hasta 10 veces, IC_{95%} 2.73-38, p=<0.0001, X² M-H 18.3, bosque RM 3, IC_{95%} 0.04-20.6, p=0.59, X² M-H 0.29, zoológico RM 6.11, IC_{95%} 2.03-18.3, p=0.0002, X² M-H 13.6 (tabla 3.2).

Tabla 3.2 Análisis bivariado simple y pareado de factores de riesgo demográficos para Artritis de Lyme

VARIABLE	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P	RM	IC _{95%}	*X-MH	**P
Lugar de Exposición								
Ninguno	1							
Rural	3.85	1.69-8.73	12.09	0.0005	10.25	2.7-38	18.3	<0.0001
Bosque	1.28	0.19-8.25	0.07	0.79	3	0.04-20	0.29	0.59
Zoológico	3.85	1.55-9.52	9.89	0.001	6.11	2.03-18	13.6	0.0002
Ambos	1.92	0.35-10.3	0.60	0.43	0.91	0.13-6.4	0.01	0.93

*X-MH de Mantel-Hanszel pareada equivalente a MacNemar

**P= Probabilidad de que la asociación sea debida al azar.

ANÁLISIS MULTIVARIADO.

La tabla 4. Muestra los resultados del análisis multivariado, para el que se realizó una regresión logística condicional con aquellas variables que resultaron significativas y que tenían plausibilidad biológica, encontrando que el modelo que mejor explica el padecimiento fue aquel que conjuntaba las variables de exposición a medio rural con RM 1.197, IC_{95%} .289-2.10, X² 2.58, p=0.010, garrapata RM 1.84, IC_{95%} 0.05-3.64, X² 2.02, p=0.04, gato RM 1.29, IC_{95%} -0.15-2.74, X² 1.75, p=0.08, afectación articular RM 2.10, IC_{95%} 0.89-3.3, X² 3.39, p=0.001 y piso RM -0.238, IC_{95%} -0.53-0.54, X² -1.60, p=0.11, lo cual en su conjunto nos da una X² 47.6, p=<0.0001, R² 0.33.

Tabla 4 Regresión Logística Condicional

Variable	OR	IC 95%	X2	P
Rural	1.197	0.28-2.10	2.58	0.01
Garrapata	1.84	0.05-3.64	2.02	0.04
Gato	1.29	-0.15-2.74	1.75	0.08
Afectación articular	2.10	0.89-3.3	3.39	0.001
Piso	-0.238	-1.60	0.11	-0.53-0.54

X² 47.60
P=<0.0001
R²=0.33

DISCUSIÓN

En nuestro país la Dra. Gordillo y colaboradores han realizado diversos estudios acerca de la enfermedad de Lyme, sin embargo no se había estudiado la artritis ocasionada por esta enfermedad ni sus factores de riesgo, por lo que este estudio es el primero de este tipo.

En Alemania se habían estudiado factores de riesgo para borreliosis por Lyme en niños, en donde encontraron que el lugar de residencia aumentaba hasta 96% el riesgo de presentar la enfermedad, la convivencia con animales en dicho estudio aumentaba 46% el riesgo y gatos aumenta 6.7 veces el riesgo, sin embargo en nuestro estudio encontramos que esta asociación es mayor.

En el estudio realizado en Pensilvania el riesgo para aquellos que viven en área rural aumentaba el riesgo a dos veces, $IC_{95\%} 1.03-5.10$, que ajustados por edad el riesgo aumento a 3 veces, $IC_{95\%} 1.30-7.27$ y el tener patio o terreno de tierra cercano a casa mostró un riesgo de 4.5 veces más, $IC_{95\%} 1.71-10.59$, el riesgo que encontramos para el medio rural fue de 10 veces más con $IC_{95\%} 2.73-38$, por arriba de lo que ellos reportaron lo que se puede explicar debido a que los hospitales en donde nosotros desarrollamos el proyecto son de concentración.

Por otra parte encontramos que lo referido en el estudio prospectivo realizado por el Dr. Allen Steere, en el que se reporta que la eosinofilia es un factor de riesgo para presentar Artritis de Lyme, en nuestro estudio no presento riesgo, esto podría explicarse por el tipo de población de su estudio que fueron niños de 10-13 años y que durante esas edades pueden tener otros factores confusores como parasitosis o algún proceso alérgicos que con lleve a la elevación de eosinófilos.

Así mismo, encontramos que el antecedente de mordedura por garrapata es muy similar a lo encontrado en el estudio de Thompson, en donde mencionan 9 veces más riesgo, mientras que nosotros encontramos 7 veces, esta diferencia puede deberse al sesgo de memoria, sin embargo es un riesgo consistente en ambos estudios.

En el estudio realizado al sur de Noruega se menciona que la mediana de edad para la artritis de Lyme es 56 años con un rango de 41 a 80 años, algo muy diferente a lo encontrado ya que la media de edad para nuestra población fue de 36 años con una desviación de 1.3, ocasionando deformidad y discapacidad en los pacientes a más temprana edad, aumentando los años de vida con discapacidad, así como la los años por muerte prematura.

A pesar de que el estado civil mostró un 12% de más riesgo consideramos que esto es debido a que el estar casado y tener hijos lleva a buscar lugares de recreación para la familia con lo que puede aumentar la exposición.

Al realizar nuestro modelo explicativo encontramos que el medio rural, antecedente de mordedura por garrapata y convivir con animales domésticos como es el gato, así mismo presentar afectación de articulaciones grandes y el tener piso de tierra aumenta hasta 47 veces el riesgo de Artritis de Lyme.

CONCLUSIONES:

Este estudio a pesar de contar con un tamaño de muestra relativamente pequeño, se hizo eficiente mediante el pareamiento por edad y sexo lo cual homogenizó la población, mostrando los riesgos de manera consistente a lo mostrado en estudios transversales.

En este modelo se agregaron aquellas variables con plausibilidad biológica que explican la génesis de la Artritis de Lyme, cumpliendo con los criterios de Bradford-Hill.

Lo cual nos lleva a la conclusión que la artritis por enfermedad de Lyme está presente en la población derechohabiente y que se debe sospechar en aquellos pacientes que cuenten con los antecedentes de exposición en medio rural, mordedura por garrapata y convivencia con animales domésticos principalmente con los gatos.

Una de nuestras limitaciones fue el haber utilizado un cuestionario con validación por constructo para clínicos, sin embargo, no se cuenta con algún otro instrumento por lo que en un futuro habrá que diseñar un nuevo instrumento y validarlo para su utilización en el área epidemiológica.

Al ser una enfermedad infecciosa, que inicialmente presenta síntomas inespecíficos es importante tener en mente la definición de casos probable y sospechoso que sumado con los factores de riesgo identificados en este estudio, apoyen la realización de un diagnóstico diferencial de manera temprana, con la finalidad de modificar la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Foundation Arthritis. Statistics. <http://www.arthritis.org/arthritis-facts/disease-center/lyme-disease.php>. Webside. 2014.
2. Araiza-Andraca R, Frati-Munari A. C, Florenzano-García A. In: Ramiro H.M, Lifshitz G.A, Halabe C.J, et.al. Artritis Reumatoide, El internista. 3a ed. México: Nieto Editores; 2008:1504-1509.
3. García-Sevillano L. Avances en Artritis Reumatoide. An. Real Acad. Farm.2014;1(80):126-150.
4. Álvarez J, Nuño BL, Alcocer JA, et. al. Enfermedades Reumáticas y discapacidad Laboral. Rev Med IMSS 2005; 43: 287-292
5. González L, Fernández G, Hernández C, et.al. La carga de las enfermedades en el IMSS.2012 IMSS.
6. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and practice of infectious disease. Elsevier inc. 2005; 6: 2798-2809.
7. Meyer AL, Trollmo C, Crawford F, et. al. Direct enumeration of ***Borrelia***-reactive CD4 T cells ex vivo by using MHC class II tetramers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:11433-8.
8. Barclay SS, Melia MT, Auwaerter PG. Misdiagnosis of late-onset Lyme arthritis by inappropriate use of ***Borrelia burgdorferi*** immunoblot testing with synovial fluid. Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 1806-9.
9. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et.al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Equine Vet J 1994; 26:175–177.
10. Donta ST. Tetracycline therapy of chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25:S52-S56.

11. Bhate C, Schwartz RA. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:619-36.
12. Skinner-Taylor CM, Flores-Gonzalez MS, Colunga-Pedraza IJ, et. al. Enfermedad de Lyme. *Medicina Universitaria* 2007; 9: 24-32.
13. Orestes L, Infante J, Ramírez C, et.al. Enfermedad de Lyme: Historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 2011; 50: 231-244.
14. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 7-17.
15. Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am. J. Epidemiol* 1978; 108: 312-321
16. Steere AC, Schoen RT, Taylor E, et. al. The Clinical Evolution of Lyme Arthritis. *Infect Dis* 1986; 154: 295-300
17. Burrascano JR, MD. Tópicos avanzados acerca de la enfermedad de lyme claves para diagnosticar y guías para el tratamiento de la enfermedad de lyme y otras infecciones transmitidas por garrapatas. 16ª ed. Gestión de la enfermedad de Lyme. 2008.
18. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 6nd ed. USA: Elsevier Inc; 2005. pp. 2798-809
19. Gern L, Tiques A. borréiose de Lyme en Suisse occidentale. *Scie Nat* 2004; 127:5-21.

20. Hubálek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol* 2009; 37:31-50.
21. Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A. et. al. Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:372-7.
22. Fahrer H1, van der Linden SM, Sauvain MJ , et. al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
23. Czupryna P, Moniuszko A, Czeczuga A, et. al. Ultrasonographic evaluation of knee joints in patients with Lyme disease. *Int J Infect Dis* 2012;16:e252-5.
24. Miranda J1, Mattar S, Perdomo K, et. al. Seroprevalence of Lyme borreliosis in workers from Cordoba, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2009;11:480-9.
25. Brisson D, Vandermause MF, Meece JK, et. al. Evolution of northeastern and midwestern *Borrelia burgdorferi*, United States. *Emerg Infect Dis* 2010;16:911-7.
26. Bacon R, Kugeler K, Griffith K, et.al. Lyme Disease United States. CDC. 2007; 56:573-6.
27. Hall P, Groseclose S, Jajosky R, et al. Summary of Notifiable Diseases United States 2009: Lyme Disease. *CDC MMWR Weekly* 2011; 58:14.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Cases by State Lyme disease. CDC Website. 2012.
29. González L, Fernández G, Hernández C, et.al. La carga de las enfermedades en el IMSS.2012 IMSS.

30. Gordillo-Pérez G1, Torres J, Solórzano-Santos F, et. al. Serologic evidences suggesting the presence of ***Borrelia burgdorferi*** infection in Mexico. Arch Med Res 1999;30:64-8.
31. Gordillo-Pérez G, Torres J, Solórzano-Santos F, et. al. ***Borrelia burgdorferi*** infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. Emerg Infect Dis 2007;13:155-68.
32. Gordillo-Pérez G, Solórzano-Santos F. Experiencia de Enfermedad de Lyme en Niños Mexicanos. Bol Hosp Inf Mex 2011;67:164-176.
33. Gordillo-Pérez G1, Torres J, Solórzano-Santos F, et. al . Serologic evidences suggesting the presence of ***Borrelia burgdorferi*** infection in Mexico. Arch Med Res 1999;30: 64-8.
34. Vargas M, Gordillo-Pérez G, Solórzano F, et al. Evidencias de ***Borrelia burgdorferi*** sensu stricto en garrapatas del Noreste de México. Entomologia Mex. 2007; 6: 830-835.
35. Illoldi-Rangel P, Rivaldi CL, Sissel B, et. al. Species distribution models and ecological suitability analysis for potential tick vectors of lyme disease in Mexico. J Trop Med 2012; 2012: 959101.
36. Skinner-Taylor CM, Flores-González MS, Colunga-Pedraza IJ, et. al. Enfermedad de Lyme. Medicina Universitaria 2007; 9: 24-32.
37. Gordillo.G, Solorzano Santos F, Torres J, et.al. Epidemiological clinical and zoonotic evidences for the existence of Lyme disease in Central of Mexico. 2010;14:76.018.
38. Feria-Arrollo T, Castro-Arellano I, Gordillo-Pérez G, et.al. Implications of climate change on the distribution of the tick vector ixodes scapularis and risk for Lyme

disease in the Texas-Mexico transboundary region. *Parasites & Vectors*. 2014;7:199.

39. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, et. al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:33-50.29.

40. Steere AC. Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 625-33.

41. Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A. Diseases produced by ***Borrelia***. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23: 232-40.

42. Steere AC. Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:625-33.

43. Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A .Diseases produced by ***Borrelia***. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23: 232-40.

44. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, et. al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 1998;281:703-6.

45. Meyer AL, Trollmo C, Crawford F, et. al. Direct enumeration of ***Borrelia***-reactive CD4 T cells ex vivo by using MHC class II tetramers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11433-8.

46. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et. al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308:733-40.

47. Edlow J.A, *Bull's Eye: Desentrañando el misterio médico de la enfermedad de Lyme*. 6nd ed. Yale University Press 2003.

48. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of ***Borrelia burgdorferi***. *Infect Immun* 1993;61:2774-9.

49. Gross DM, Steere AC, Huber BT. T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis. *J Immunol* 1998;160: 1022-8.
50. Orestes L, Infante J, Ramírez C, et.al. Enfermedad de Lyme: Historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 2011; 50: 231-244.
51. Ghosh S, Seward R, Costello CE, et.al. Autoantibodies from synovial lesions in chronic, antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis bind cytokeratin-10. *J Immunol* 2006;177:2486-94.
52. Weintraub P. *Cure Desconocida: Dentro de la epidemia de la enfermedad de Lyme*. 2nd ed. St. Martin's E.U. 2008.
53. Barclay SS, Melia MT, Auwaerter PG. Misdiagnosis of late-onset Lyme arthritis by inappropriate use of *Borrelia burgdorferi* immunoblot testing with synovial fluid. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1806-9.
54. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med* 1990; 323:219-23.
55. Hu LT, Eskildsen MA, Masgala C, et. al. Host metalloproteinases in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1401-10.
56. Wormser GP, Nadelman RB, Schwartz I. The amber theory of Lyme arthritis: initial description and clinical implications. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 989-94.
57. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093-101.
58. Nardelli DT, Callister SM, Schell RF. Lyme Arthritis: Current Concepts and a Change in Paradigm, *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 21–34.

59. Dehnert M, Fingerle V, Klier C et al. Seropositivity of Lyme Borreliosis and Associated Risk Factors: A Population-Based Study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). PLoS ONE 2012; 7: e41321.
60. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et.al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Equine Vet J* 1994; 26:175–177.
61. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;113: 1093-101.
62. Priem S, Munkett K, Franz JK, et.al. Epidemiology and therapy of Lyme arthritis and other manifestations of Lyme borreliosis in Germany. *Rheumatol.* 2003; 62: 450-458.
63. Berglund J, Blomberg I y Hansen U. Lyme borreliosis in Rheumatological practice: identification of Lyme arthritis and diagnostic aspects in a Swedish county with high endemicity. *British Journal of Rheumatology.* 1996;35:853-86.
64. Dehnert M, Fingerle V, Klier C et al. Seropositivity of Lyme Borreliosis and Associated Risk Factors: A Population-Based Study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). PLoS ONE 2012; 7: e41321.
65. Smith G, Wileyto P, Hopkins R, et.al. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. *Public Health Reports.* 2001;116:146- 156.
66. Marques A. Chronic Lyme disease: A Review. *Infect Dis Clin N Am.* 2008; 22:341-60.
67. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR , et.al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Equine Vet J* 1994; 26:175–177.
68. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et.al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and

babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-1134.

69. Donta ST. Tetracycline therapy of chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25:S52-S56.

70. Fallon BA, Tager F, Fein L, et.al. Repeated antibiotics treatment in chronic Lyme disease. J Spirochetal Tick-Borne Dis. 1999; 5:94-102

71. Agüero M, Wang G, Schwartz I, et.al . Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 484-509.

72. - Bratton R, Whiteside J, Hovan M, et.al. Diagnosis and treatment of Lyme . Mayo Clin Proc 2008; 83: 566-71.

73. Thompson A, Mannix R, Bachur R. Acute Pediatric Monoarticular Arthritis: Distinguishing Lyme Arthritis From Other Etiologies. Pediatrics.2009. 3(123):959-965.

73. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, et.al. Large Differences between test strategies for the detection of anti **Borrelia** antibodies are revealed by comparing eighth ELISA and five immunoblots. Eur J clin Microbiol Infect Dis 2011; 30: 1027-1032.

74. Smith B, Aristides C, Milewski M, et.al. Lyme Disease and the Orthopaedic Implications of Lyme Arthritis. J Am Acad Orthop Surg. 2011; 19: 91–100.

75. Marques A. Chronic Lyme disease: A Review. Infect Dis Clin N Am. 2008; 22:341-60.

76. Lawson J, Steere A. Lyme arthritis: radiologic findings. Radiology 1985; 154: 37–43.

77. Bo Lin J, Kidder M, Noring R. et.al. Differences in Synovial Fluid Levels of Matrix Metalloproteinases suggest separate mechanism of pathogenesis in Lyme Arthritis before and after antibiotic treatment. J Infect Dis 2001; 184:174-80.

78. Akin E, McHugh G.L, Flavell RA, et.al. The immunoglobulin (IgG) antibody response to OspA and OspB correlates with severe and prolonged Lyme arthritis and the IgG response to P35 correlates with mild and brief arthritis. *Infect. Immun* 1999; 67:173–181.
79. Hsieh Y, Liu H, Hsu T, et.al. Serum Reactivity against ***Borrelia burgdorferi*** OspA in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1437–1441.
80. Vaalckenaere I, Guillemin F, Pourel J, et. al. Seroreactivity to ***Borrelia burgdorferi*** antigens in early rheumatoid arthritis: a case and control study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:945-949.
81. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med* 1990; 323:219-23.
82. Steere A.C McHugh G, Damle N, et.al. Prospective Study of Serologic Tests for Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:188–95.
83. Shigian S, Shin JJ, Strie K,et.al. Tregulatory cell numbers and function in patients with antibiotic-Refractory or Antibiotic- Responsive Lyme Arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2127-2137.
84. Acosta-Hernández R.¿ Artritis o artrosis?. *Rev cubana Med Gen Interv.* 2008;24:p.0-0. ISSN 0864-2125.
85. Kovacs SC, Myers AR. Osteoarthritis. En: *NMS Medicina Interna*. 4a edición. McGraw-Hill Interamericana. 2003. 707-713.
86. Fahrer H1, van der Linden SM, Sauvain MJ , et. al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
87. Brisson D, Vandermause MF, Meece JK, et. al. Evolution of northeastern and midwestern ***Borrelia burgdorferi***, United States. *Emerg Infect Dis* 2010;16:911-7.

88. Acosta-Hernández R. ¿ Artritis o artrosis?. Rev cubana Med Gen Interv. 2008;24:p.0-0. ISSN 0864-2125.
89. Kovacs SC, Myers AR. Osteoartritis. En: NMS Medicina Interna. 4a edición. McGraw-Hill Interamericana. 2003. 707-713.
90. Estrada Z.S. In: Ramiro H.M, Lifshitz G.A, Halabe C.J, et.al. eds. Osteoartritis, El internista. 3a ed. México: Nieto Editores; 2008. pp. 1463-1470.
91. Rodríguez-Hernández J.L. Dolor osteomuscular y reumatológico. Rev. Soc. Esp. 2004; 11: 94-102.
92. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, et al. A cross-sectional and longitudinal comparison of the Rome criteria for active rheumatoid arthritis (equivalent to the American College of Rheumatology 1958 criteria) and the American College of Rheumatology 1987 criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37:1479-86.
- 93.- Mendoza-Vázquez G, Rocha-Muñoz A, Guerra-Soto A, et.al. Artritis reumatoide y dislipidemias. El residente. 2013;8(1):12-22.
- 94.- Morales-Romero J, González-López L, Gómez Nava J.L, et.al. Enfermedades reumáticas y Salud Pública: Artículo de revisión acerca del XXXVIII Congreso Mexicano de Reumatología. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;6:42-53.
95. García-Sevillano L. Avances en Artritis reumatoide. An Real Acad Farm. 2014;80: 126-150.
96. Araiza-Andraca R, Frati-Munari A.C, Florenzano-García A. In: Ramiro H.M, Lifshitz G.A, Halabe C.J, et.al. eds. Artritis Reumatoide, El internista. 3a ed. México: Nieto Editores; 2008. pp. 1504-1509.
97. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease Diagnosis and Testing. CDC Website. 2014.
98. Golding EA, Jericho J. Lyme disease. Clinics Rheum Dis. 1986; 12: 343 386

ANEXOS.

ABREVIATURAS:

AINE: Anti-Inflamatorio No Esteroideo

APMP: Años Perdidos por Muerte Prematura

AVD: Años Vividos por Discapacidad

AR: Artritis Reumatoide

B. burgdorferi: *Borrelia burgdorferi*

CDC: Centro De Control y Prevención de Enfermedades

EL: Enfermedad de Lyme

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

EUA: Estados Unidos de América

Ig M: Inmunoglobulina M

IgG: inmunoglobulina G

Ig GWB: Inmunoglobulina G detectada por Western Blot

KD: Kilodaltones

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MMPs: Metaloproteinasas

Osp A: Proteína de membrana externa A

Osp B: Proteína de membrana externa B

Osp C: Proteína de membrana externa C

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa

SS: Síndrome de Sjögren

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

WB: Western Blot

OSTEOARTRITIS.

Definición: Trastorno relacionado con la edad de causa no conocida, progresivo e inflamatorio caracterizado por la degradación y pérdida del cartílago articular acompañada de la remodelación del hueso subcondral, formación de osteofitos e inflamación de la membrana sinovial (88,89).

Datos epidemiológicos: En México, a finales del decenio de 1980, 1.2 % de las consultas en primer nivel de atención correspondieron a osteoartritis y enfermedades afines: el grupo más afectado fue de 45 a 64 años de edad. En segundo y tercer nivel de atención, las enfermedades del sistema osteomuscular ocuparon el tercer lugar de demanda de atención externa a personas mayores de 45 años de edad.

En las mujeres entre los 45-64 años la prevalencia es de 30% y en los mayores de 65 años asciende a 86%.

Factores de riesgo: Traumatismo, edad (agregación de proteoglicanos disminuida, pérdida de colágena tipo II), obesidad, herencia, inflamación, enfermedades por depósito (hemocromatosis, ocronosis, Enfermedad de Wilson y por depósito de cristales) .

Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son: cadera, rodillas, columna vertebral y pequeñas articulaciones de manos y pies. La principal manifestación clínica es dolor leve a moderado, referido como sordo, llegando en ocasiones a ser intenso y lancinante, al inicio intermitente, luego constante e incapacitante. Se relaciona con la actividad, se alivia con el reposo y se exacerba con el movimiento y sobre todo al cargar peso (88,89,90).

Tabla 1: Clasificación

<p>I. Osteoartritis primaria (sitios múltiples)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Nódulos de Heberden▪ OA generalizada▪ OA "erosiva"▪ Hiperostosis esquelética idiopática difusa.
<p>II. OSTEOARTRITIS PRIMARIA (LOCAL)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Columna cervical▪ Cadera▪ Primera articulación carpometacarpiana▪ Articulaciones interfalángicas distales▪ Columna lumbar▪ Rodilla▪ Primera articulación metatarso falángica▪ Articulaciones interfalángicas proximales
<p>III. Osteoartrosis Secundaria</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Congénita (displasia de cadera) Enfermedades por depósito Ocronosis▪ Enfermedad de Wilson Hemocromatosis▪ Gota▪ Enfermedad por depósito de pirofosfato de Articulación neuropática (Ej. Diabetes mellitus, sífilis) Endocrinológica/metabólica (Ej. Acromegalia)▪ Osteonecrosis▪ Infección (tuberculosis) Inflamación (Artritis reumatoide)

Diagnóstico: Se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos y radiográficos, establecidos por los criterios del *American College of Rheumatology (88)*.

Tabla 2

<i>Clasificación tradicional</i>	<i>Clasificación arborizada</i>
<p>Cadera</p> <p>Dolor en la cadera y al menos dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Velocidad de eritrosedimentación menor 20 mm/hr ▪ Hallazgo radiográfico de osteofitos femorales o acetabulares ▪ Hallazgos radiográficos de estrechamiento articular 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>dolor en la cadera y evidencia radiográfica de osteofitos femorales o acetabulares</i> 2. <i>dolor de cadera, evidencia radiográfica de estrechamiento del espacio articular y velocidad de sedimentación menor 20 mm/h</i>
<p>Rodilla</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor en la rodilla, evidencia radiológica de osteofitos y al menos uno de los siguientes criterios: ▪ Edad mayor de 50 años ▪ Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración ▪ Crepitación a la movilización 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>dolor en la rodilla y evidencia radiológica de osteofitos</i> 2. <i>Dolores en la rodilla, edad mayor de 40 años, rigidez matutina de más de 30 minutos de duración y crepitación a la movilización</i>
<p>Mano</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor en la mano o rigidez más aumento de volumen de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas (segunda y tercera articulación interfalángica distal, segunda y tercera articulación interfalángica proximal y la primera articulación carpometacarpal de ambas manos), más: menos de tres articulaciones metacarpofalángicas hinchadas, más aumento de volumen de dos o más articulaciones interfalángicas distales. ▪ Deformidad de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas (las mismas mencionadas anteriormente) 	

Tratamiento: El tratamiento va dirigido a tratar el dolor, la inflamación si existe, mantener la funcionalidad y prevenir las deformidades.

Tabla3. Tratamiento de Osteoartritis

TRATAMIENTO
Analgésicos no opioides y/o AINE
Analgésicos opioides
Infiltración local: corticoides. Orgoteína. Ácido hialurónico
Terapia física: frío. Calor. Cinesiterapia
Ortesis

ARTRITIS REUMATOIDE

Definición: La artritis es una enfermedad crónica que afecta el tejido conectivo. Produce sinovitis crónica con afectación de las articulaciones periféricas. Su etiología es desconocida y se han encontrado alteraciones inmunológicas importantes (69,70). Su clínica es insidiosa y lenta con aparición de rigidez en las articulaciones de las manos. (Dolor osteomuscular y reumatológico). Su principal característica es la inflamación articular crónica que conduce a la destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y deformaciones articulares. En ausencia de tratamiento adecuado la enfermedad puede producir invalidez temporal o permanente. produce manifestaciones en el nivel extra-articular: nódulos subcutáneos, queratoconjuntivitis, síndrome de Sjögren, fibrosis pulmonar, pericarditis, pleuritis, vasculitis, entre otras (93).

Epidemiología y genética: La prevalencia de la artritis reumatoide puede fluctuar de 0.5 a 2% en la población de países industrializados con una incidencia anual de 12-1,200 por 100,000 habitantes. La relación mujer: hombre es 3:1 y la edad pico de aparición es entre 30 y 55 años, pero puede presentarse a cualquier edad. En México, afecta al 1.6% de la población en general, siendo el principal motivo de consulta en el Servicio de Reumatología (92, 93, 94).

Etiología: La artritis reumatoide es multifactorial y de origen desconocido. Sin embargo, se encuentran diversos factores asociados:

- Factores genéticos.
- Anormalidades inmunorreguladoras y autoinmunidad.
- Procesos infecciosos.

Factores genéticos: Estudios epidemiológicos indican que es un padecimiento con predisposición genética, observándose hasta cuatro veces más en familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad y 15 a 20% de gemelos homocigotos. Se asocia a determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad. Anormalidades inmunorreguladoras y autoinmunidad. En 80% de los pacientes con artritis reumatoide los anticuerpos contra la porción FC de las moléculas de inmunoglobulina G (IgG) o el factor reumatoide (FR) son producidos por los linfocitos B en sangre y tejidos sinoviales, son denominados seropositivos (94, 95).

Niveles elevados de factor reumatoide sérico guardan relación con afección articular grave, con sus manifestaciones extra-articulares y con nódulos subcutáneos (94,95).

Procesos infecciosos: Se han propuesto una gran variedad de agentes causales, tanto bacterianos como virales. Se ha demostrado que las infecciones virales como rubeola, virus de Ross River y parvovirus B19 producen poliartritis aguda, pero no

existe evidencia que éstos inicien artritis reumatoide crónica. El virus del Epstein Barr ha sido considerado como componente probable, aunque no demostrado, de la patogenia (96).

Patogenia: Se conocen dos causas. La primera lleva a la inflamación articular, mediada por linfocitos T y B. La segunda conduce a la destrucción articular, donde vasos de neoformación, células sinoviales, fibroblastos y macrófagos constituyen el tejido de granulación que destruirá al cartílago y al hueso (94,95).

La membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoide está caracterizada por hiperplasia, hipervascularidad y un infiltrado de células inflamatorias, principalmente CD+4, las cuales encabezan la respuesta inmune mediada por células. La principal función del HLA II es la presentación de péptidos antigénicos a las células CD+4, con lo cual se propone que la artritis reumatoide es causada por una respuesta anómala a un antígeno de clase II (HLA II). Entre los caucásicos originarios de Europa Occidental HLA-DR4 tiene lugar en el 40-70% en comparación con 20-30% de los individuos normales. HLA-DR1 se encuentra en la mayoría de los pacientes HLA-DR4 negativos y guarda relación con ciertos grupos étnicos como israelíes, hindúes, mexicanos y de la región de sur de china (95, 96).

Manifestaciones clínicas: En la mujer se manifiesta entre los 30-50 años, mientras que en el hombre se presentar de forma tardía (92, 94, 95)

Comienzo insidioso: Inicia con astenia, fatiga, debilidad, cansancio o pérdida de peso, rigidez muscular, estado depresivo, anorexia, pudiéndose presentar fiebre de 38 oC.9 La rigidez matinal se relaciona con la acumulación de líquido de edema dentro de los tejidos inflamados durante el sueño, o después de periodos de reposo prolongado, debe ser mayor de 30 minutos de duración para relacionar con periodos de actividad de la enfermedad (92).

Comienzo agudo: Lo presentan el 8 al 15% de los pacientes; el dolor en los músculos puede ser severo y parece que se acompaña de necrosis muscular por

isquemia (94).

Comienzo intermedio: Lo presentan del 15 al 20% de los pacientes, los síntomas se desarrollan en días o semanas (94).

El patrón de afectación articular varía desde monoartritis hasta poliartritis, caracterizada por:

1. Sitio de inicio: Las articulaciones que se dañan en orden de frecuencia son las metacarpofalángicas, las del carpo y las interfalángicas proximales. También es común la afectación de las metatarsofalángicas, el resto son menos frecuentes.
2. Simetría: Es característica de la poliartritis reumatoide y puede aparecer desde el inicio de la enfermedad o en el transcurso de la misma.
3. Rigidez articular matutina: Hay rigidez notable al iniciar la marcha o movilizar las manos: su duración es variable y proporcional a la actividad de la enfermedad. La rigidez articular matinal es un síntoma inespecífico que puede aparecer en otras artropatías (94).

Diagnóstico: Debe ser establecido mediante la historia clínica y exploración física, auxiliada por laboratorio y radiodiagnóstico.

Actualmente se utilizan los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987, se establece que un paciente tiene artritis reumatoide si reúne al menos cuatro de estos criterios (92,93,94).

Tabla 4

Criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide del ACR
Rigidez articular matutina de por lo menos 1 h (duración de más de 6 semanas) Edema de tres o más articulaciones con duración de más de 6 semanas (observadas por un médico). Catorce regiones posibles: interfalángica proximal derecha o izquierda, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos, metatarsofalángicas Artritis de las articulaciones de las manos Artritis simétrica Nódulos reumatoides Factor reumatoide positivo Cambios radiográficos: osteoporosis yuxtaarticulares en placa posteroanterior de las manos.

Tratamiento: Incluye varios apartados: a) programa básico, b) tratamiento farmacológico, c) terapia de las complicaciones derivadas de los tratamientos y la enfermedad, d) terapias locales, e) tratamiento quirúrgico cuando sea pertinente y rehabilitación (94).

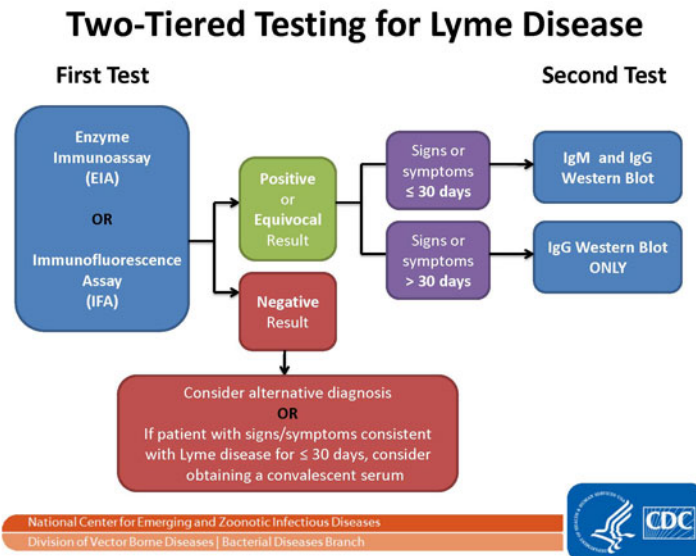
Objetivos terapéuticos:

1. Disminuir la inflamación articular y aliviar el dolor.
2. Retrasar o evitar la destrucción estructural y sus secuelas.
3. Preservar la función articular y muscular.
4. Mejorar la calidad de vida.
5. Asegurar el retorno a la actividad laboral habitual.
6. Garantizar el bienestar físico, psíquico y social(92,94).

CRITERIOS PARA ENFERMEDAD DE LYME ACR

ZONAS ENDEMICAS. Eritema crónico migrans: Lesión Maculo-papular, eritematosa localizada habitualmente en axila, ingle o muslo, que va creciendo hasta formar una lesión anular con un borde externo rojo y un centro indurado y más pálido. Título de anticuerpos > 1/256 y afección de al menos un órgano (97, 98).

ZONAS NO ENDEMICAS.- -Eritema crónico migrans y anticuerpos a título > 1/256.
-Eritema crónico migrans y afección de al menos 2 órganos (músculo esquelético, neurológico y cardíaco). -Título de anticuerpos > 1/256 y afección de 1 ó más órganos (97, 98).





Factores de Riesgo para Artritis de Lyme en dos Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE) Centro Médico Nacional la Raza y Centro Médico Nacional Siglo XXI.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

FECHA DE LA ENTREVISTA: ___/___/___
dd/mm/aa

FOLIO _____

DATOS DE IDENTIFICACION

Nombre: _____
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

Domicilio: _____
Calle número Colonia Municipio

Teléfono: _____

DATOS PERSONALES

Estado civil: Soltero () Casado ()

Lugar de Nacimiento: _____

Fecha Nacimiento: _____
dd/mm/aaaa

Edad: _____
años

Sexo: M () F ()

Escolaridad: _____

Ocupación: _____

ANTECEDENTES PERSONALES:

DM 2: SI () No: () HTA: SI () No: () Otro: SI () No: () Fuma: SI () No: () Fumo: SI () No: ()

Tiempo de evolución: _____ Número de cigarrros : _____ Fecha en que dejo de fumar: _____

NIVEL SOCIOECONÓMICO:

1. ¿Cuál es el total de cuartos, piezas o habitaciones con que cuenta en su hogar?, no incluya baños, medios baños, pasillos, patios y zotahueltas.

1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 ó más ()

2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C.(excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?

0 () 1 () 2 () 3 () 4 ó más ()

3. ¿En hogar cuenta con regadera funcionado en alguno de los baños?

Tiene () No tiene ()

4. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, dígame

¿cuántos focos tiene su vivienda?

0-5 () 6-10 () 11-15 () 16-10 () 21 ó más ()

5. ¿El piso de su hogar es predominantemente de tierra, o de cemento, o de algún otro tipo de acabado?

Tierra o cemento: () Otro tipo de material ó acabado: ()

6. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?

0 () 1 () 2 () 3 ó más ()

7. ¿En este hogar cuentan con estufa de gas o eléctrica?

Tiene () No tiene ()

8. Pensando en la persona que aporta la mayor parte del ingreso en este hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que completó?

No estudio () primaria () secundaria () carrera comercial () carrera técnica ()
Preparatoria () Universidad () Diplomado o maestría () Doctorado ()

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS:

1. ¿Acude frecuentemente a algún lugar rural?

SI () No: () Dónde _____

2. ¿Acude frecuentemente a algún bosque?

SI () No: () Dónde _____

3. ¿Acude frecuentemente a algún zoológico?

SI () No: () Dónde _____

4. ¿seis meses previos al inicio de la artritis acudió a algún lugar rural, zoológico o bosque?

SI () No: () Dónde _____

5. Convive con animales en casa, trabajo u algún otro lugar

SI () No: () Dónde _____

Perros () Gatos () Vacas () Pájaros () Otro () Especifique: _____

6. ¿A realizado algún viaje a Estados Unidos?

SI () No: () Dónde? _____

Fecha de Viaje: _____
dd/mm/aaaa

7. ¿Recuerda si alguna vez ha sido mordido por alguna garrapata?

SI () No: () ¿Hace cuanto tiempo? _____

Lugar de la mordedura: Extremidades superiores () Extremidades inferiores () Cara ()
Axilas () Nuca () Tronco ()

8. ¿Tuvo lesiones en piel?

SI () No: ()

9. ¿Tiene actualmente alguna lesión en piel?

SI () No: ()

10. ¿Tipo de lesión?

Mácula () pápula () Roncha () Otro() Especifique: _____

11. ¿Tamaño de la lesión? _____ 12. ¿Número de lesiones? _____

13. ¿Reaparecen las lesiones? SI () No: ()

14. Fecha de inicio de problemas articulares: _____ 15. Presentó artritis: SI () No: ()

16. Número de articulaciones afectadas: _____

16.1. Tipo de afectación articular: Monoarticular() oligoarticular () poliarticular ()

17. Principal (es) articulación (es) afectada(s): _____

18. ¿Antes de la afectación articular presento alguna afectación cardíaca?

SI () No: ()

19. ¿Le realizaron EKG? SI () No: ()

20. ¿Curso con bloqueo atrioventricular? SI () No: () 20.1 Primer grado () segundo () tercero ()

21. ¿Curso con bocio? SI () No: ()

22. ¿Curso con estrés previo al inicio de la artritis? SI () No: ()

23. ¿Curso con mareo? SI () No: ()

24. ¿Curso con acúfenos? SI () No: ()

25. ¿Antecedente de Herpes previo? SI () No: ()

26. ¿Tuvo manifestaciones neurológicas? SI () No: ()

26.1. Cuál: cefalea () Meningitis () Hipertensión endocraneana () Crisis convulsivas ()

27. ¿Tiene o tuvo alteraciones de la fuerza? SI () No: ()

27.1. ¿La pérdida de la fuerza fue? Simétrica () Asimétrica ()

28. ¿Tiene o tuvo alteraciones de la sensibilidad? SI () No: ()

29.1. ¿La debilidad fue? Distal () Proximal() Global() Mixta()

30. ¿Tuvo afectación de algún par craneal? SI () No: ()

30.1. ¿Par craneal afectado?

I() II() III() IV() V() VI() VII() VIII() IX() X() XI() XII()

31. ¿Curso alguna vez con parálisis facial? SI () No: ()

31.1 Número de cuadros de parálisis: _____ 31.2 ¿Hace cuanto tiempo? _____

ESTUDIOS DE LABORATORIO

BH:

Hb _____ Leucocitos _____ Linfocitos _____% Monocitos _____% Eosinófilos _____%

Neutrófilos _____% Basófilos _____%

QS

Glucosa _____

INMUNOLOGICOS

FR: Positivo () Negativo () VSG: _____ PCR: _____

WB: Positivo () Negativo ()

Bandas: OspA () OspB () OspC ()