



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**FRECUENCIA DE EHRlichiosis MONOCÍtica Y
ANAPLASMOSIS GRANULOCITICA HUMANA Y SUS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- EPIDEMIOLOGÍcas
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EN EL IMSS
DEL 2010 A 2014.**

**TESIS DE GRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA

DRA. ANA CAROLINA OGAZ CAMPOS



TUTOR: DRA. MARIA GUADALUPE GORDILLO PEREZ

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI
MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2015**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Este proyecto fue registrado por CNI IMSS con el siguiente número R-2012-785-069.

Fue financiado por la CONACYT SALUD 2008-1-87868 FIS/IMSS/G13/1192 para el protocolo titulado PREVALENCIA DE LOS AGENTES CAUSALES DE ENFERMEDADES RICKETTSALES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y SU TIPIFICACIÓN EN VECTOR, ROEDORES Y PACIENTES DE LA REPÚBLICA MEXICANA.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme realizar todas las metas que me he propuesto, dentro de las cuales incluyo ejercer esta noble profesión.

A mi familia por su apoyo y amor incondicional en todo momento, por no dejarme sola a pesar de la distancia y momentos difíciles.

A todos los maestros a lo largo de mi formación como médico, por toda la enseñanza y consejos que me han dado.

Agradezco a mi tutora por todo el apoyo y conocimiento brindados en la realización de este trabajo.

CONTENIDO

	Página
1. Resumen	5
2. Antecedentes	6
3. Justificación	19
4. Planteamiento del problema	20
5. Objetivos	21
6. Material y métodos	
6.1. Tipo y diseño del estudio	22
6.2. Lugar del estudio	22
6.3. Población de estudio	22
6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	22
6.5. Definición de variables	23
6.6. Procedimiento	26
6.7. Análisis estadístico	26
6.8. Aspectos éticos	27
6.9. Recursos	27
7. Resultados	28
8. Discusión	35
9. Conclusiones	38
10. Anexos	39
11. Referencias	43

RESUMEN

Introducción: La Ehrlichiosis y Anaplasmosis humana son enfermedades emergentes febriles agudas transmitidas por garrapatas causadas por diversos miembros de los géneros *Ehrlichia spp* y *Anaplasma phagocytophilum*, que requieren hospitalización en 50% y tienen una mortalidad de 3%.

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas de Ehrlichiosis y Anaplasmosis en pacientes pediátricos atendidos en hospitales del IMSS durante los años 2010 a 2014.

Material y Métodos: Estudio transversal analítico desarrollado en UIMEIP, UMAE Pediatría CMN SXXI. Se incluyeron pacientes pediátricos del IMSS con síndrome febril y sospecha clínica de rickettsiosis durante 2010-2014. Se realizó PCR en muestra sanguínea y/o médula ósea o bazo con 16SRNAr para *Ehrlichia chaffensis* y *Anaplasma phagocytophilum*.

Resultados: De 150 muestras de pacientes pediátricos con sospecha de rickettsiosis, se incluyeron 95 casos de 14 diferentes estados del país. Fueron positivas por PCR para *Ehrlichia spp* 26 (27.3%) y para *A. phagocytophilum* 25 (26.3%). Baja California tuvo la mayor frecuencia de HME y HGA (46-36%). Niños de 10-14 años presentaron Ehrlichiosis vs niños de 5 a 9 años Anaplasmosis más frecuentemente. La fiebre es el signo predominante (70%), seguido por cefalea (60%), mialgias y artralgias (50%) en ambas infecciones. La hospitalización en 50%. La mortalidad solo en HGA (2%). Los factores de riesgo epidemiológicos, fueron visita a zona boscosa, zoológico o zona rural en HME hasta 12 veces mayor (1.72-367.32). El contacto con perro fue de 60 y 80% en HME y HGA respectivamente.

Conclusiones: Este estudio reporta por primera vez la HME y HGA en niños de 12 estados del país, los factores de exposición, manifestaciones clínicas y de laboratorio son similares a lo ya descrito. Los médicos deben considerar como diagnóstico diferencial a la HME en pacientes con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias, anemia, leucopenia y/o trombocitopenia, con visita a zona rural, bosque o zoológico, aún sin mordedura por garrapata.

ANTECEDENTES

La Ehrlichiosis y Anaplasmosis humana son enfermedades febriles agudas transmitidas por garrapatas causadas por diversos miembros de los géneros Ehrlichia y Anaplasma (Anaplasmataceae)¹.

La primera descripción de la ehrlichiosis humana data de 1953. En Japón se describió el primer aislado de *E. sennetsu* en un paciente con un cuadro clínico similar a la mononucleosis infecciosa². Desde entonces nuevas especies de Ehrlichia y Anaplasma se han relacionado con patología humana y en la actualidad se considera que la ehrlichiosis es un problema emergente.

En Estados Unidos la Ehrlichiosis Monocítica Humana (HME) fue reportada por primera vez en 1987. La garrapata vector principal de HME es *Amblyomma americanum*. Por otra parte *Anaplasma phagocytophilum* causa Anaplasmosis Granulocítica Humana (HGA), se transmite por *Ixodes scapularis*, que también transmite los agentes que causan la enfermedad de Lyme y la babesiosis¹.

La Ehrlichiosis monocítica y Anaplasmosis Granulocítica humana tienen presentaciones clínicas similares, incluyendo fiebre, cefalea, leucopenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. Los síntomas suelen comenzar aproximadamente 10 días después de la mordedura de la garrapata. Tanto *Ehrlichia spp.* como *A. phagocytophilum* tienen un tropismo especial por las células sanguíneas y en especial por los leucocitos/plaquetas, y provoca en los infectados una disminución importante de estos elementos (Imagen 1)^{1,2,3}.

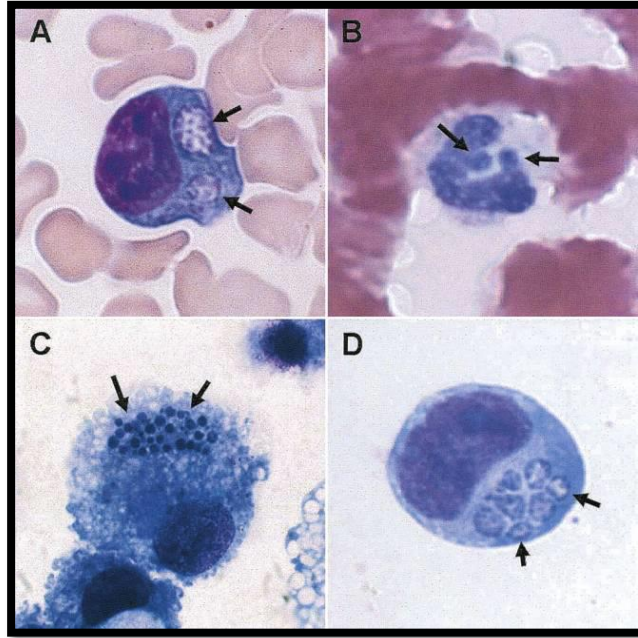


Imagen 1. *Ehrlichia chaffeensis* (A y C) tinción de Wright. *Anaplasma phagocytophilum* (B y D) tinción Hema-Quick 3. Flechas señalando mórulas en monocitos de sangre periférica (A), neutrófilos de sangre periférica (B), cultivo de células histiocíticas caninas (C), cultivo de promielocitos humanos (D). Magnificación original. Cortesía de A. Marty. Tomado de Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clinical Infectious Diseases. 2007 Jul 15;45(Supplement 1):S45–51

Epidemiología y estadística

En nuestro país, únicamente se encuentra publicado un reporte de caso en Yucatán, en el año 1999 por Gongóra y colaboradores que se titula: “Primer caso de ehrlichiosis en México”⁴. También se realizó un estudio en Oaxaca, México por Beatriz Silva y colaboradores, publicado en el año 2014 llamado: “Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana”, en los cuales seleccionaron a perros con sintomatología para dicha enfermedad y se estudió a humanos en contacto con dichos perros, encontrando un caso de infección humana⁵. El último reporte del boletín epidemiológico a la semana 18 del año 2015, señala que se han reportado 425 casos, clasificados como Otras Rickettsiosis, en donde encontramos las infecciones por Ehrlichia y Anaplasma, destacando la mayoría de casos encontrados en los estados de Sinaloa, Michoacán y Sonora^{6,7}.

Casos en Estados Unidos de América

La ehrlichiosis fue reconocida como enfermedad en los EUA hasta 1980, sin embargo no fue un padecimiento reportado en el ámbito epidemiológico sino hasta 1999. *E. chaffeensis* y *E. ewingii* son causas de enfermedad humana en EUA y la mayoría de los casos reportados de ehrlichiosis son debidos a *E. chaffeensis*. Comparada con *E. chaffeensis*, *E. ewingii* se ha reportado en muy pocos casos, y hasta en el 2008 fue que los CDC decidieron considerarla de manera separada para el reporte epidemiológico ⁸.

El número de casos encontrados de ehrlichiosis en EUA han ido en aumento desde que es un padecimiento reportable, de 200 casos en el año 2000 a 961 casos en el año 2008. Con un decremento considerable de la frecuencia de casos en el año 2010. También se ha visto que desde que es una enfermedad reportable epidemiológicamente la tasa de fatalidad (casos de muerte por ehrlichiosis) ha disminuido.

La ehrlichiosis es frecuentemente encontrada en estados del sur y centro de EUA, así como toda la costa este extendiéndose hasta Texas. Los estados de Oklahoma, Arkansas y Missouri, reportan el 30% de todos los casos de ehrlichiosis. Estas áreas tienen en común la mayor presencia de la garrapata *Amblyomma americanum*, la cual está relacionada con la transmisión de *E. chaffeensis* y *E. ewingii*. Aun cuando se ha reportado ehrlichiosis en áreas donde no es endémica esta enfermedad, como estados del norte de EUA se ha relacionado con personas que viajan a zonas endémicas de la garrapata *Amblyomma americanum* ⁸.

La mayoría de los casos de ehrlichiosis se han descrito en adultos, pueden ocurrir en cualquier mes del año, sin embargo la mayoría se reportan durante el verano, con un pico en los meses de junio y julio. Individuos que habitan o permanecen bastante tiempo en áreas boscosas o con mucha hierba se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad ^{8,10}. Personas con algún tipo de inmunocompromiso tiene mayor riesgo de presentar fatalidad con la infección. Existe un estudio realizado en Venezuela por Tamí y colaboradores en el que incluyen 87 pacientes con seropositividad a VIH, en el cual se encontró una prevalencia de Ehrlichiosis en el 13.8%, identificando mórulas en plaquetas con visión directa al microscopio, lo que identifica a la inmunodeficiencia como factor de riesgo ¹¹.

La Anaplasmosis fue reconocida por primera vez como una enfermedad que afectaba a los humanos a mediados de los años 90s, sin embargo no fue una enfermedad notificable

hasta el año 1999. Es importante mencionar que el organismo causante de la anaplasmosis puede recibir otros nombres como *Ehrlichia equi* y *Ehrlichia phagocytophilum* y la enfermedad causada por este microorganismo antes era nombrada como Ehrlichiosis granulocítica humana (HGE, por sus siglas en inglés), sin embargo un cambio taxonómico en 2001 identificó a este organismo como Anaplasma, resultando en el cambio de nombre de la enfermedad a anaplasmosis ⁹.

El número de casos de esta enfermedad se ha incrementado considerablemente desde que se convirtió en una enfermedad notificable epidemiológicamente, al igual que la ehrlichiosis, de 348 casos en el año 2000 a 1761 casos por año en el 2010. También la incidencia de anaplasmosis de 1.4 casos por millón de habitantes en el año 2000 a 6.1 casos por millón de habitantes en el 2010. Los casos que han llegado a la mortalidad se han mantenido bajos en menos del 1% ⁹.

La Anaplasmosis es más frecuentemente reportada en el medio oeste y noreste de EUA, reconociendo a esta área también correspondiente a la Enfermedad de Lyme. El vector que transmite a *A. phagocytophilum*, es *I. scapularis* también transmite el agente de la Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) y la babesiosis (especies de Babesia), por lo que se han reportado las coinfecciones en humanos ¹⁰.

Casos alrededor del mundo

En Europa el conocimiento de enfermedades causadas por garrapata se tiene desde mediados del siglo pasado. Sin embargo la primera evidencia serológica de enfermedad por Ehrlichia en Suiza fue en el año de 1995 ¹⁴.

El primer caso confirmado de ehrlichiosis fue en Eslovenia en el año de 1997, posteriormente se han descrito también en Holanda, España, Suecia, Croacia y Polonia. Los casos de ehrlichiosis en Europa están relacionados con *Ehrlichia phagocytophila*, actualmente conocida como *A. phagocytophilum* ^{14, 15}. La garrapata *Ixodes ricinus* es el vector predominante. La mayoría de los casos registrados son de junio a agosto. La edad media de presentación es de 38 años (5-70 años) ¹⁰.

En Asia durante el año 1990, China reporta el primer caso de Anaplasmosis diagnosticándose como un caso de síndrome febril hemorrágico, posterior a este diagnóstico se han ido incrementado los conocimientos en ese país sobre dicha enfermedad ¹⁶. En 2011, se reportaron 83 casos de anaplasmosis durante un año, confirmada por inmunofluorescencia indirecta con antígenos de Anaplasma, encontrando

mayor frecuencia en mujeres (62.7%), con una mediana de 50 años, y en todos el antecedente de haber viajado a zonas boscosas, tener contacto con animales o trabajar en el campo, solo 21 pacientes afirmaron ser mordidos por garrapata. De los 83 casos, 38 desarrollaron falla orgánica múltiple, finalmente fallecieron 22 y en 61 casos el tratamiento con doxiciclina fue exitoso¹⁷.

Microbiología

Los agentes de la ehrlichiosis y anaplasmosis humana transmitida por garrapatas incluyen *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii*. Estos patógenos son miembros de la familia Anaplasmataceae, de la orden Rickettsiales, y se clasifican como proteobacterias. Se han encontrado relaciones determinadas por el gen 16S ARN ribosomal, estas comparaciones indican que *Ehrlichia* y *Anaplasma* spp comparten un ancestro común con otros patógenos intracelulares obligados, como *Wolbachia*, *Neorickettsia*, *Orientia* y *Rickettsia*. Estos agentes, además de causar enfermedad en humanos son importantes patógenos en medicina veterinaria.

Los agentes de ehrlichiosis y anaplasmosis humana miden aproximadamente 0,4 a 1,5 mm, son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas que se replican dentro de los granulocitos del huésped (*A. phagocytophilum* y *E. ewingii*) o monocitos (*E. chaffeensis* y *E. canis*). Al replicarse de manera intracelular, forma acúmulos llamados mórulas, característico de esta patología¹.

Transmisión

Vectores

Ehrlichia y *Anaplasma* son transmitidas por las garrapatas de la familia Ixodidae. Estos organismos se mantienen normalmente en ciclos entre las garrapatas y los reservorios animales salvajes o domesticados, que a veces pueden permanecer infectados durante largos períodos. *Amblyomma americanum* (Imagen 2) es el vector más importante tanto para *E. chaffeensis* y *E. ewingii* en América del Norte. Vectores secundarios tales como *D. variabilis* y *R. sanguineus* podrían tener un papel de menor importancia en la transmisión a los seres humanos y animales domesticados². Fuera de Norteamérica, *E. chaffeensis* se ha encontrado en las garrapatas de los géneros *Haemaphysalis*, *Dermacentor* e *Ixodes* en Asia. *Anaplasma phagocytophilum* es transmitida por especies de *Ixodes*.

Los principales vectores en América del Norte son *Ixodes scapularis* e *I. pacificus* mientras que en Europa *I. ricinus* y en Asia *I. persulcatus*. En México se ha descrito la garrapata *Ixodes scapularis* distribuida en la zona Noreste e *I. pacificus* ¹² en la costa Noroeste, así como *A. americanum* en Tamaulipas y Jalisco ¹³.



Imagen 2. *Amblyomma americanum*, agente que transmite el agente de Ehrlichosis monocítica humana. Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Tickborne rickettsial diseases. Disponible en <http://www.cdc.gov/ticks/index.html>

Reservorios

Los pequeños mamíferos, como *Peromyscus leucopus* en Norteamérica y en Europa *Apodemus silvaticus*, *A. flavicolis*, *Xores areneus* y especialmente *Clethrionomys glareolus* se han implicado como reservorios de *A. phagocytophilum* y *Ehrlichia spp.* Esta también se ha detectado en grandes mamíferos como caballos, vacas, cabras, ovejas, jabalís y perros ³. Recientemente se ha demostrado que el venado cola blanca puede ser también reservorio y este papel depende de la parasitación por garrapatas maduras ². En México *Peromyscus spp.* se ha encontrado infectado con *Ehrlichia spp.* en la zona centro del país ¹² y recientemente en los estados de la costa Oeste y Noreste del país ¹³.

Ciclo del vector

Los ciclos de transmisión de manera general es el siguiente: las larvas de *Ixodes spp.* se infectan, a finales de la primavera y el verano, al alimentarse sobre roedores infectados. La infección se transmite transestadialmente a las ninfas, las cuales infectarán a nuevos

hospedadores (básicamente roedores) cuando realicen la toma de sangre durante el otoño o, tras hibernar, a principios de la siguiente primavera. Estos nuevos hospedadores infectados serán la fuente de infección para la siguiente generación de larvas. Los adultos que surgen tras la muda de las ninfas infectadas mantienen la infección y la transmiten a sus principales hospedadores, équidos y rumiantes. No obstante, como la infección no se transmite transovariamente a la descendencia, las nuevas generaciones de larvas no son portadoras. Este hecho y el que las larvas inmaduras de *Ixodes sp.* se alimenten preferentemente sobre pequeños mamíferos que son los que mantienen el ciclo silvestre de la garrapata disminuye el riesgo de mamíferos humanos.

Posteriormente, en la etapa adulta se alimenta de los rumiantes y équidos como fuente de infección humana, puesto que a partir de ellos es improbable que emerjan vectores infectados. En tales casos, todas las fases de *Ixodes spp.* se alimentan sobre los hospedadores disponibles (rumiantes) y desde éstos pueden transmitir la infección al hombre ²⁵ (Imagen 3). Se ha descrito que la infección humana por estos agentes requiere de un conjunto de factores, entre ellos el clima, vectores, reservorios y condiciones socioeconómicas que permitan la enfermedad. ²⁷

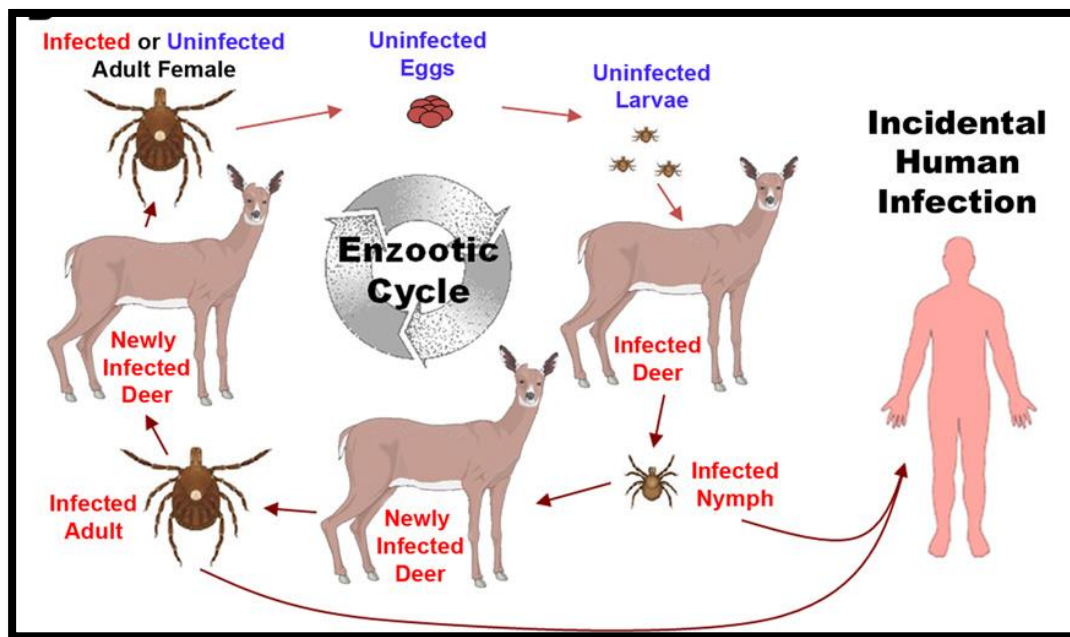


Imagen 3. Ciclo de vida monocitotrófico de *E. chaffeensis*. Disponible en <http://www.cdc.gov/ticks/index.html>

Otras formas de transmisión

Anaplasma y Ehrlichia en ocasiones pueden ser transmitidas por otras vías, especialmente en procedimientos médicos. Hay algunos informes de infecciones humanas por *A. phagocytophilum* adquiridos en las transfusiones de sangre, y las infecciones por *E. chaffeensis* se transmitieron al parecer en los trasplantes de órganos sólidos, específicamente en trasplante de riñón ^{18,19}. Algunas *Ehrlichia spp.* pueden permanecer viables durante más de una semana en sangre entera refrigerada. La transmisión por picadura con agujas contaminadas y la transmisión mecánica por insectos que pican son también teóricamente posibles ³. Existe un artículo que reporta posible transmisión nosocomial y de persona a persona de *A. phagocytophilum* en China, entre familiares y trabajadores de la salud que tuvieron contacto con un paciente con hemorragias extensas. Se necesitan estudios adicionales para confirmar si la transmisión de persona a persona es posible en la sangre u otras secreciones corporales ¹⁷. La transmisión perinatal de *A. phagocytophilum* se ha documentado en al menos dos personas. Los recién nacidos probablemente fueron infectados por vía transplacentaria o durante el parto. La infección en la leche materna no se puede descartar en un caso ¹.

Cuadro Clínico

Los períodos de incubación de la HME y HGA han sido reportados de 5 a 21 días. Los CDC, estiman que los síntomas aparecen típicamente en 1-2 semanas ². En los seres humanos, las consecuencias de la infección varían desde infecciones asintomáticas o síntomas leves hasta una enfermedad grave y potencialmente mortal.

La Ehrlichiosis y Anaplasmosis tienen síntomas similares, especialmente en las primeras etapas; estas enfermedades se caracterizan por la aparición aguda de una enfermedad febril inespecífica, a menudo (aunque no siempre) acompañados por trombocitopenia, leucopenia y niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre. Sin embargo, hay algunas diferencias en los síntomas y la gravedad de las enfermedades ¹.

Ehrlichiosis

Un número importante de personas sanas tienen anticuerpos frente a *E. chaffeensis* en las zonas endémicas, lo que sugiere que las infecciones asintomáticas o leves podrían ser relativamente comunes ²². Los síndromes causados por este organismo varían de una

enfermedad febril leve a enfermedad fulminante. La fiebre se presenta en 97% de los pacientes con Ehrlichiosis Monocítica Humana (HME, por sus siglas en inglés), cefalea en 80%, mialgias en 57% y artralgias en 41%. Los síntomas menos comunes son la anorexia, tos, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Signos gastrointestinales se observan con mayor frecuencia en niños. En HME otros signos observados con frecuencia en niños y mujeres embarazadas es el dolor abdominal que puede ser grave, imitando la apendicitis aguda ²⁰. Una erupción cutánea se ha descrito hasta en un 66% de los pacientes pediátricos, pero en menos de 30% de los adultos. La erupción generalmente es maculo-papular, petequial o caracterizado por eritrodermia difusa no pruriginosa. La erupción generalmente respeta la cara, pero en algunos casos puede extenderse a las palmas de las manos y plantas de los pies ⁸.

La manifestación neurológica más frecuente de HME es la meningitis o meningoencefalitis. El compromiso del sistema nervioso central se identifica en aproximadamente el 20% de pacientes con HME, y en algunos casos pueden estar asociados con crisis convulsivas y coma. Complicaciones poco frecuentes incluyen parálisis de nervios craneales, con inicio después del comienzo de la terapia antimicrobiana efectiva. Secuelas neurológicas a largo plazo en los niños son poco comunes, pero incluyen retraso cognitivo, alteraciones de la motricidad fina, y la caída del pie persistente ¹.

Otras complicaciones descritas incluyen infecciones oportunistas, insuficiencia cardiovascular, miocarditis, disfunción hepática, insuficiencia renal aguda, neumonía intersticial, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragias y coagulopatía intravascular diseminada, así como una enfermedad multisistémica que se asemeja el síndrome de choque tóxico o choque séptico. Dentro de las complicaciones, los casos graves y las muertes son más propensos a presentarse en pacientes ancianos o inmunocomprometidos, o en personas con otras enfermedades concurrentes, pero los casos fatales se han reportado incluso en pacientes previamente sanos y jóvenes. Marcada trombocitopenia es uno de los hallazgos patognomónicos en HME, que es por lo general detectado en 70% a 90% de los pacientes durante su enfermedad. Los niveles de transaminasas hepáticas se elevan en aproximadamente el 90% de los pacientes y se encuentran asociados con mayores niveles de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Leve a moderada hiponatremia ha sido reportado en el 50% de los pacientes adultos y 70% de los pacientes pediátricos ¹.

La tasa de letalidad en los casos reportados de HME es de aproximadamente 3.2%^{1,2,20,21}.

Anaplasmosis

De manera similar a la HME, existe evidencia serológica de infección en *A. phagocytophilum* en las personas sanas, y el curso clínico en los casos sintomáticos varía de leve a severo. En general, la Anaplasmosis Granulocítica Humana (HGA, por sus siglas en inglés) tiende a ser menos grave que HME. Fiebre, cefalea y mialgias son los signos más comunes. Los síntomas menos frecuentemente reportados incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y tos. Las erupciones cutáneas ocurren en menos del 10% de los pacientes. La afectación del SNC es poco frecuente, aunque se han reportado raros casos de meningoencefalitis. En cambio, los signos del sistema nervioso periférico pueden ser más comunes que en HME. Síndromes que se han descrito incluyen parálisis de los nervios craneales, plexopatía braquial, polineuropatía desmielinizante y parálisis del nervio facial bilateral. Los signos neurológicos pueden ser el resultado de las coinfecciones con otros organismos transmitidos por garrapatas (por ejemplo, *Borrelia burgdorferi*) o infecciones oportunistas que resultan de la disfunción de los neutrófilos o leucopenia causada por *A. phagocytophilum*. Otras complicaciones descritas incluyen la insuficiencia renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colapso cardiovascular, pancarditis, hemorragias y síndrome de choque tóxico. Sin embargo, las complicaciones parecen ser menos frecuentes en HGA que en HME. Leucopenia, trombocitopenia y transaminasemia son las alteraciones más comunes de laboratorio. Los pacientes con HGA pueden recuperarse en 1-2 semanas, incluso sin antibióticos; sin embargo, se recomienda el tratamiento en todos los casos sintomáticos, ya que algunos pacientes no tratados pueden desarrollar enfermedad grave. La tasa de letalidad es inferior al 1%, y la mayoría de las muertes son causadas por complicaciones de infecciones oportunistas u otras enfermedades concurrentes^{1,2,3}.

Diagnóstico

El diagnóstico de HME y HGA descansa principalmente en la sospecha clínica debido a la limitada disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), y la ausencia de anticuerpos detectables al momento de la presentación clínica. El pronóstico empeora si no se administra tratamiento o se recibe tardíamente^{8,9}.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en EUA en el año 2008 emitió las siguientes definiciones de caso para Ehrlichiosis y Anaplasmosis:

- **Caso sospechoso.** Evidencia de infección por laboratorio presente o pasada pero sin información clínica.
- **Caso probable.** Presencia de manifestaciones clínicas compatibles más laboratorio de soporte, los cuales incluyen: Evidencia serológica de elevación de IgG o IgM contra antígenos de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* por inmunofluorescencia indirecta o ELISA. También incluye la presencia de mórulas en el citoplasma de monocitos o granulocitos observados al microscopio.
- **Caso confirmado.** Manifestaciones clínicas compatibles más laboratorio confirmatorio, dentro de los cuales encontramos:
 - Evidencia serológica de incremento 4 veces en el título de IgG contra antígenos de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* por inmunofluorescencia indirecta en muestras pareadas, la primera muestra tomada en la primer semana de la enfermedad y la segunda muestra entre la 2 y 4 semana del padecimiento.
 - Detección de ADN en muestra clínica de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* por PCR.
 - Demostración de antígenos en biopsia o autopsia de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* por métodos inmunohistoquímicos.
 - Aislamiento de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* en cultivo celular.

Las pruebas serológicas de anticuerpos IgM e IgG específica a *E. chaffeensis* usando inmunofluorescencia indirecta (IFA) es el estándar de oro y es la prueba de confirmación más frecuentemente utilizada⁸. Un único título de anticuerpos IgG de al menos 256, la seroconversión de negativo a positivo de anticuerpos (con un título mínimo de 64), y un aumento de 4 veces en el título durante la convalecencia indica fase aguda de la enfermedad¹. Aunque la serología es uno de los criterios diagnóstico, existen limitaciones que deben tenerse en cuenta, tales como: la prueba de IFA IgG es negativa en hasta el 80% de los pacientes durante la primera semana de la enfermedad, y la IgM también pueden ser de poca ayuda en este momento. Así, un resultado serológico negativo para la fase aguda no excluye el diagnóstico. Una alta tasa de serología de falsos positivos por lo general se produce debido a los antígenos de reacción cruzada compartidos por Ehrlichia

y *Anaplasma* que inducen anticuerpos de reacción cruzada. Debido a esta reactividad cruzada entre especies de *Ehrlichia*, la serología se debe probar en contra de ambos antígenos *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* para atribuir una etiología específica. La falta de seroconversión en algunos casos se puede atribuir a un deterioro inmunológico. El tratamiento precoz con una tetraciclina ocasionalmente reduce o anula la respuesta de anticuerpos a *E. chaffeensis*^{8,9}.

La detección de inclusiones intracitoplasmáticas (mórulas) en los leucocitos es un método rápido que pueden apoyar el diagnóstico presuntivo. Las mórulas aparece como inclusiones punteadas de color azul o púrpura, y se encuentran principalmente en monocitos (*E. chaffeensis*, *E. muris* y *E. canis*) o neutrófilos (*A. phagocytophilum* y *E. ewingii*), aunque pueden detectarse ocasionalmente en otros tipos celulares. Sólo un pequeño porcentaje de las células están infectadas. Wright, Giemsa o Diff-Quik pueden utilizarse como tinciones para frotis periféricos y es más probable que se encuentre durante la primera semana de la enfermedad. Estas estructuras desaparecen de la sangre dentro de 24-72 horas después de comenzar la doxiciclina. Las mórulas son más detectables en HGA que HME; se detectan en el 25-75% de los casos clínicos causados por *A. phagocytophilum*, pero por lo general se detectan en 3% de los pacientes infectados con *E. chaffeensis*. Las mórulas también se pueden encontrar en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con HME, pero esto es raro^{1,20}.

La PCR es la única prueba diagnóstica definitiva para la infección por *E. ewingii* porque la bacteria es no cultivable, aunque la sensibilidad y especificidad de este enfoque es desconocido²⁴. El cultivo se realiza en muy pocos centros, y para su realización se recomienda un laboratorio con un grado mínimo de seguridad tipo 3³.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de HME y HGA en las primeras etapas de la enfermedad, puede incluir diversos síndromes virales e infecciones de vías respiratorias superiores. Si existe una historia de mordedura de garrapata y actividades al aire libre con estos síntomas, el médico debe considerar otras enfermedades febriles transmitidas por garrapatas como la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, tularemia, borreliosis y babesiosis. La presencia de signos y síntomas del SNC con pleocitosis de LCR sugieren etiología viral o meningoencefalitis bacterianas. Otras enfermedades que comparten clínica y hallazgos de laboratorio de ehrlichiosis, sobre todo si los pacientes que presenten exantema, son

meningococemia, síndrome de choque tóxico, tifus murino, fiebre Q, la fiebre tifoidea, leptospirosis, hepatitis, infección por enterovirus, influenza, sepsis bacteriana, endocarditis, enfermedad de Kawasaki, y púrpura trombocitopénica inmune ¹.

Tratamiento

La doxiciclina es el tratamiento de primera línea y se debe administrar a niños y adultos en los que se sospecha la presencia de anaplasmosis y ehrlichiosis. Este es el antibiótico más efectivo para prevenir complicaciones severas si se inicia de manera temprana. La fiebre desaparece en las primeras 24 a 72 hrs de iniciado el tratamiento. La mala respuesta al mismo hace pensar que el cuadro clínico del paciente no es debido a ehrlichiosis ^{8,9}. La dosis recomendada para los adultos es de 100 mg cada 12 horas y en niños con un peso menor de 45 kg la dosis es de 2.2 mg/kg en dos dosis, se debe administrar por al menos tres días, sin embargo el régimen recomendado es de 7 a 14 días ^{3,6}. Es importante mencionar que el tratamiento con doxiciclina está indicado en cualquier edad pediátrica ya que se ha visto que la dosis y duración del tratamiento no causa efectos adversos en los pacientes (esmalte dental, principalmente).

En caso de alergia al medicamento o embarazo, se ha visto que la rifampicina puede ser útil en estos casos. Sin embargo el cloranfenicol o antibióticos de amplio espectro no han sido recomendados para el tratamiento de esta enfermedad. La NOM-032-SSA2-2002, para la Vigilancia Epidemiológica Prevención y Control de Enfermedades transmitidas por vector, menciona que están contraindicadas las sulfas, ya que el desarrollo de las rickettsias aumenta en presencia de sulfonamidas, y la enfermedad se torna más grave ²⁵.

El tratamiento profiláctico posterior a una mordedura por garrapata no esta recomendado ya que no existe la evidencia de que esta práctica sea efectiva, sin embargo en personas que han sufrido mordedura por garrapata deben estar alerta ante la presencia de sintomatología relacionada como fiebre, rash, etc ^{8,9}.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de las enfermedades transmitidas por garrapatas catalogadas como Rickettsiosis ha incrementado de manera importante en los últimos años siendo así notificado por la Dirección General de Epidemiología, emitiendo alertas epidemiológicas para estados como Coahuila y Baja California.

Debido a que las enfermedades por Rickettsias, en este caso específico Ehrlichiosis monocítica humana y Anaplasmosis granulocítica humana son catalogadas como enfermedades emergentes, en su medida prevenibles y totalmente curables consideramos necesario establecer los factores clínicos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad por *Ehrlichia spp* y *Anaplasma phagocytophilum* , así como para enriquecer el conocimiento, poder establecer medidas preventivas específicas, facilitar el diagnóstico y establecer el tratamiento oportunamente.

Sería ideal poder extender el conocimiento de este tipo de padecimientos y en dado caso ampliar y mejorar los criterios diagnósticos para enfermedades por Rickettsias en nuestro país, siendo prioritario los estados del país en donde se presentan con mayor frecuencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ehrlichiosis y anaplasmosis se consideran enfermedades emergentes y pueden llegar a presentarse con alto grado de letalidad. Existe tratamiento específico y con alta disponibilidad para ambas enfermedades.

Alrededor del mundo es escasa la información que se tiene sobre estas enfermedades, siendo la muestra más grande en un estudio realizado en China, en el año 2011 antes descrito. El resto solo se compone de reporte de casos aislados.

Por lo tanto encontramos que en México no existe un reporte que determine frecuencia ni que describa factores clínicos y epidemiológicos asociados con esta enfermedad. Si bien se tiene registro sobre enfermedades causadas por rickettsias, las enfermedades causadas por *Ehrlichia* y *Anaplasma*, se sospecha tengan una frecuencia mayor y puedan existir algunos errores técnicos al diagnosticar enfermedad por *Rickettsia rickettsi*, ya que pudiera existir reacción cruzada en algunas pruebas de diagnóstico si estas no son específicas para el microorganismo involucrado.

Ante estas consideraciones nos realizamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia y cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de la Ehrlichiosis monocítica humana y Anaplasmosis granulocítica humana en nuestro país?

OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos atendidos en hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social durante los años 2010 a 2014.
- Determinar los factores epidemiológicos que puedan estar asociados a Ehrlichiosis monocítica humana y Anaplasmosis Granulocítica humana en niños atendidos en hospitales del IMSS en los años 2010-2014.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional descriptivo.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal analítico.

Lugar del estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (UIMEIP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital Centro Médico Nacional siglo XXI.

Población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 1 año hasta 16 años 11 meses de edad que tenían características clínicas sugestivas de enfermedad transmitida por garrapata según los criterios clínicos y de laboratorios establecidos por la CDC y de los cuales se envió muestra para su estudio por PCR.

Criterios de inclusión:

- Todo paciente con antecedentes epidemiológicos y características clínicas sugestivas de enfermedad transmitida por garrapata que cumplieron los siguientes requisitos:
 - Cuestionario completo
 - Muestra en sangre, médula ósea o bazo donde se realizó el estudio de reacción en cadena de polimerasa y por este medio se confirmó *Ehrlichia spp* o *A. phagocytophilum*
 - Carta de consentimiento informado firmada

Criterios de exclusión:

- Pacientes en quienes encontramos el cuestionario incompleto en 2 o más áreas de evaluación o ausencia de consentimiento informado firmado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes en los que se realizó otro diagnóstico, incluyendo Fiebre de las Montañas Rocosas por PCR.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismo en variedad femenina o masculina.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Antecedente de Viajes	Se interrogó la realización de viajes en los últimos 6 meses especificando lugar de la visita.	Cualitativa Nominal Policotómica
Antecedente de visitar zona rural o bosque	Se interrogó la visita a zonas rurales o zonas boscosas durante los últimos 6 meses.	Cualitativa Nominal Policotómica
Contacto con animales	Proximidad con animales o tener mascota dentro de la casa.	Cualitativa Nominal Policotómica
Mordedura por garrapata	Evidencia de la garrapata adherida a la piel y necesidad de su extracción.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Artritis	Definida como la inflamación de alguna articulación, especificando número de articulaciones afectadas.	Cualitativa Nominal
Fiebre	Temperatura axilar igual o $>38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura igual o mayor a 38°C sostenido en 1 hora.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Exantema	Erupción de la piel, de color rojizo que aparece abruptamente y afecta varias áreas de la piel simultáneamente.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Cefalea	Hace referencia a molestia o dolor en cualquier parte de la cabeza, diferentes tejidos de la cavidad craneana, estructuras que lo unen a la base de cráneo, músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, la cara y cuello. En pacientes	Cualitativa Nominal Dicotómica

menores de 4 años se interpretó como irritabilidad.

Mialgias	Dolores musculares que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Artralgias	Dolor en la articulación de etiología no inflamatoria.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Astenia	Debilidad o fatiga general que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Mareo	Sensación de malestar general con pérdida del equilibrio.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Náuseas	Sensación desagradable que suele preceder al vómito.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Vómito	Expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, generalmente precedido de náuseas.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Petequias	Extravasación de hematíes en la piel como consecuencia de trastornos hematológicos, de la coagulación o de los vasos sanguíneos, las petequias con un tamaño menor a 2 mm.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Epistaxis	Hemorragia aguda de los orificios nasales, cavidad nasal o nasofaringe.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Hepatomegalia y esplenomegalia	Hepatomegalia definida borde hepático palpable mayor a 3.5 cm por debajo de reborde costal derecho en la línea medioclavicular en neonatos, más de 2 cm en niños y más de 1 cm en adolescentes y adultos. Esplenomegalia, bazo palpable 2 cm por debajo de reborde costal izquierdo.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Uveítis y conjuntivitis	Uveítis definida como la inflamación de una o todas las partes de la úvea. Conjuntivitis inflamación de la conjuntiva.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Alteraciones neurológicas	Se definieron como la presencia de alteraciones a nivel sistema nervioso central o periférico.	Cualitativa Nominal Policotómica

Inmuno compromiso	Se interrogó sobre la presencia de enfermedades concomitantes que causaran en el paciente un estado de inmunocompromiso.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Hospitalización	Se registró la necesidad o no de hospitalización por cuadro clínico presentado.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Mortalidad	Definida como muerte ocasionada por infección o complicaciones de la misma.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Alteraciones hematológicas	Anemia, disminución anormal del número o tamaño de glóbulos rojos o de su nivel de hemoglobina, dependiendo de la edad. Leucopenia, definida como leucocitos totales menores a 4000 mm ³ . Plaquetopenia, definida como plaquetas menores a 150,000 mm ³ .	Cuantitativa Continua
Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático	Elevación de enzimas hepáticas definido como su elevación dos veces por encima de valores normales. Hiperbilirrubinemia elevación de bilirrubinas por encima del valor de corte. Incremento de DHL por encima del valor de corte normal para la edad.	Cuantitativa Continua

METODOLOGÍA

Procedimiento

- El estudio se realizó de manera retrospectiva
- Durante los años del 2010 a 2014 se recibieron muestras de sangre periférica, médula ósea o biopsia de bazo para su estudio por probable enfermedad por Rickettsias en pacientes pediátricos de diferentes hospitales del IMSS a lo largo de la República Mexicana incluyendo los siguientes estados: Distrito Federal, Estado de México, Baja California, Sonora, Sinaloa, Jalisco, Querétaro, Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, San Luis Potosí, Yucatán y Quintana Roo.
- En la UIMEIP se realizó para cada una de las muestras reacción en cadena de polimerasa para el gene 16S RNAr de *Ehrlichia spp* y PCR anidada para *Anaplasma phagocytophilum* obteniendo así la identificación del microorganismo.
- Los resultados fueron apuntados en una libreta y se archivó el cuestionario y consentimiento informado de donde se obtuvieron posteriormente todos los datos epidemiológicos y clínicos. El cuestionario tiene validez de contenido.
- Se seleccionaron los cuestionarios que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y se realizó una base de datos, así como la operacionalización de las variables.

Análisis estadístico

- Con los datos obtenidos realizamos un análisis descriptivo mediante el programa estadístico SPSS Statistics V.22.0.
- Se obtuvo la frecuencia y porcentajes, así como medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cualitativas.
- Se realizaron comparaciones en los antecedentes epidemiológicos en cada grupo positivo para *Ehrlichia spp*, *A. phagocytophilum* y los pacientes que fueron negativos en la prueba de PCR en búsqueda de factores asociados con dichas infecciones, obteniendo razón de momios, intervalo de confianza y el valor p estadísticamente significativo < 0.05 .

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud.

Se clasificó como investigación de riesgo mínimo según el artículo 17 del título segundo que refiere a aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Conforme a la Declaración de Helsinki en su última revisión en el año 2013, se dio a firmar un consentimiento informado en el cual aceptaban participar en la investigación, en caso de ser menores de edad los padres o tutores firmaron dicho consentimiento. Se realizó el reporte escrito del resultado a médico tratante.

El protocolo fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica con número de registro R-2012-785-069 bajo el título: Prevalencia de los agentes causales de enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas y su tipificación en vector, roedores y pacientes de la República Mexicana.

RECURSOS

Este proyecto fue financiado por la CONACYT SALUD 2008-1-87868 FIS/IMSS/G13/1192 para el protocolo titulado PREVALENCIA DE LOS AGENTES CAUSALES DE ENFERMEDADES RICKETTSALES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y SU TIPIFICACIÓN EN VECTOR, ROEDORES Y PACIENTES DE LA REPÚBLICA MEXICANA bajo el número de registro CNI IMSS R-2012-785-069.

El estudio se realizó dentro de las instalaciones de la UIMEIP en el Hospital de Pediatría CMN SXXI donde se llevó a cabo el estudio de la muestra y su clasificación, así como el archivo de los cuestionarios realizados a los pacientes.

La revisión de los cuestionarios, los expedientes electrónicos y físicos de los pacientes que se estudiaron en HP CMN SXXI fue realizado por Médico Residente de tercer año de Pediatría.

RESULTADOS

Durante los años 2010 a 2014 se recibieron en la UIMEIP 150 muestras de pacientes pediátricos con sospecha de rickettsiosis, se incluyeron 95 casos, se eliminaron 35 muestras por ser positivas en PCR para *R. rickettsi* y se excluyeron 20 muestras por no contar con el instrumento de evaluación completo.

Dentro de las características sociodemográficas encontramos que la población total tiene una relación de sexo masculino:femenino 1:1.3. Para la edad encontramos una media de 9.2 ± 4.5 años, se dividió por grupos de edad de 1 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y de 15 años hasta 16 años 11 meses de edad (Tabla no.1).

Recibimos muestras de 14 estados diferentes del país para realización de PCR siendo Baja California el primer lugar con 38.9%, seguido por el Distrito Federal con 31.6% y en tercer lugar el estado de Morelos con 7.4% (Figura no.1).

Figura 1. Distribución de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad rickettsial transmitida por garrapata en la República Mexicana durante los años 2010-2014



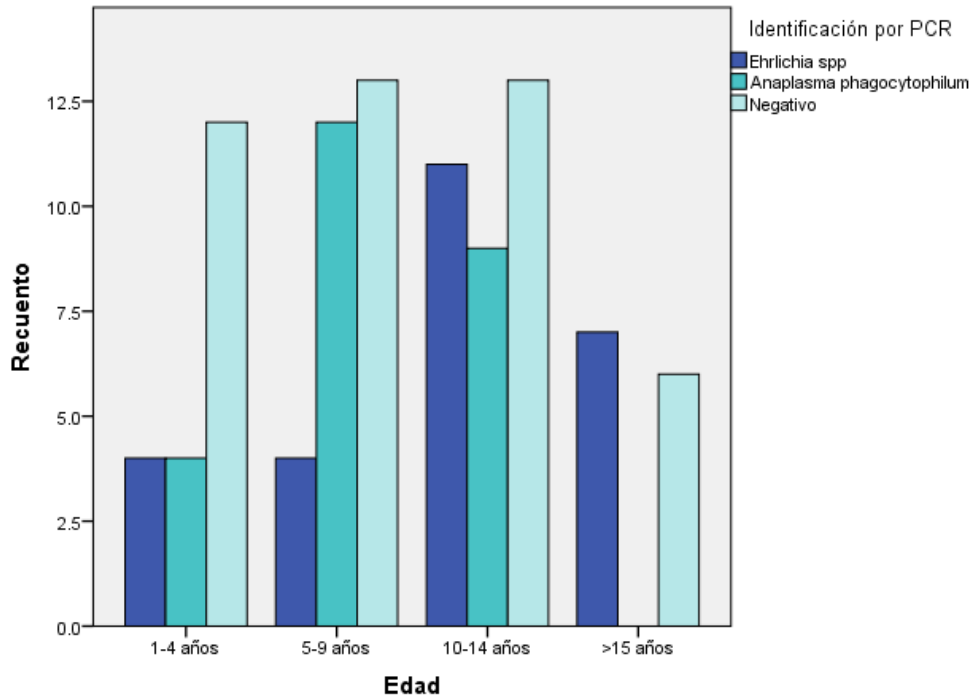
Dentro del grupo, fueron positivos 26/95 (27.3%) por PCR para *Ehrlichia* spp y 25/95 (26.3%) muestras para *A. phagocytophilum*. Así como 44/95 (46.3%) muestras fueron negativas para ambos microorganismos.

Tabla no 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con PCR positiva para *Ehrlichia spp*, *A. phagocytophilum* o negativa para ambas en los años 2010-2014

	<i>Ehrlichia spp</i> N= 26	<i>A. phagocytophilum</i> N=25	Negativos N=44
Género			
Masculino	11 (42.3)	12 (48.0)	18 (40.9)
Femenino	15 (57.7)	13 (52.0)	26 (59.1)
Edad			
1-4 años	4 (15.4)	4 (16.0)	12 (27.3)
5-9 años	4 (15.4)	12 (48.0)	13 (29.5)
10-14 años	11 (42.3)	9 (36.0)	13 (29.5)
>15 años	7 (26.9)	-	6 (13.6)
Estado			
Baja California	12 (46.2)	9 (36.0)	16 (36.4)
Distrito Federal	7 (26.9)	7 (28.0)	16 (36.4)
Estado de México	3 (11.5)	-	-
Morelos	1 (3.8)	2 (8.0)	4 (9.1)
Guerrero	-	1 (4.0)	3 (6.8)
Querétaro	1 (3.8)	1 (4.0)	2 (4.5)
Veracruz	-	2 (8.0)	-
Chiapas	-	1 (4.0)	1 (2.3)
Oaxaca	-	1 (4.0)	-
Puebla	-	1 (4.0)	-
Sonora	1 (3.8)	-	-
Sinaloa	1(3.8)	-	-
San Luis Potosí	-	-	1 (2.3)
Yucatán	-	-	1 (2.3)

La relación sexo masculino-femenino para *Ehrlichia spp* fue 1:1.3, en cambio para *A. phagocytophilum* dicha relación fue 1:1. (Tabla no.1). El grupo de edad más frecuentemente afectado fue el de 10-14 años para Ehrlichiosis (42%) contra el grupo de 5 a 9 años en Anaplasmosis (48%) (Figura no.2).

Figura no. 2 Distribución de edad de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad rickettsial transmitida por garrapata



La identificación de *Ehrlichia spp* y *A. phagocytophilum* se encontró con mayor frecuencia en el estado de Baja California para ambos grupos con 46% y 36% respectivamente. En segundo lugar se encontró mayor frecuencia en el Distrito Federal para ambas enfermedades y en tercer lugar encontramos con mayor frecuencia el Estado de México (11.5%) para pacientes con Ehrlichiosis y el estado de Morelos y Veracruz (8% respectivamente) para Anaplasmosis (Figura no.3).

En los siguientes estados de la República Mexicana se reportó solo 1 caso positivo para *Ehrlichia spp* en Morelos, Querétaro, Sonora y Sinaloa. Para *A. phagocytophilum* se encontró solo 1 caso positivo en Guerrero, Querétaro, Chiapas, Puebla y Oaxaca (Figura no.3).

Figura 3. Distribución de pacientes pediátricos con casos de HME y HGA en la República Mexicana durante los años 2010-2014



Dentro de las características clínicas encontradas, podemos observar que la fiebre es el signo predominante en ambos grupos, siendo mayor su frecuencia en pacientes con *Ehrlichia* spp hasta un 70% contra 64% en pacientes con *A. phagocytophilum*. La cefalea se encuentra como el segundo signo clínico con más frecuencia, siendo en Ehrlichiosis hasta el 65% y en Anaplasmosis un 60%. Las mialgias y artralgias predominan en el grupo con *Ehrlichia* spp en más de la mitad de los pacientes, no siendo el caso para pacientes con *A. phagocytophilum*. El exantema se presenta de manera similar en pacientes con Ehrlichiosis (52%) y Anaplasmosis (50%). La hepatomegalia y esplenomegalia (50%), petequias (42.3%) y epistaxis (23%) se encontró de manera más frecuente en pacientes con *Ehrlichia* spp comparado con Anaplasmosis en la tercera parte de los casos. La uveítis o conjuntivitis se encontró predominante en Ehrlichiosis (Tabla no.2).

Las alteraciones neurológicas se presentaron en 9 pacientes, con mayor frecuencia en pacientes con *A. phagocytophilum* (20%), siendo referidas como alteraciones de sistema nervioso central (datos clínicos compatibles con encefalitis).

La hospitalización fue necesaria en 50% de los pacientes con Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Se interrogó sobre enfermedades o algún otro estado de inmunocompromiso, no encontrándose en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio. La mortalidad en nuestra serie se registró solo en 1 paciente de 8 años con identificación de *A. phagocytophilum* en médula ósea el cual falleció por falla hepática aguda (Tabla no.2).

Tabla no. 2 Características clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de HME y HGA, así como pacientes negativos a dichos padecimientos en los años 2010-2014

	<i>Ehrlichia spp</i> N= 26	<i>A. phagocytophilum</i> N=25	Negativos N=44
Fiebre	19 (73.1)	16 (64.0)	20 (45.5)
Cefalea	17 (65.4)	15 (60.0)	11 (25.0)
Mialgias	15 (57.7)	11 (44.0)	8 (18.2)
Artralgias	15 (57.7)	12 (48.0)	16 (36.4)
Exantema	13 (50.0)	13 (52.0)	16 (36.4)
Hepatomegalia y Esplenomegalia	13 (50.0)	8 (32.0)	7 (15.9)
Náuseas	12 (46.2)	6 (24.0)	13 (29.5)
Petequias	11 (42.3)	7 (28.0)	10 (22.7)
Astenia	10 (38.5)	10 (40.0)	15 (34.1)
Mareo	10 (38.5)	6 (24.0)	10 (22.7)
Epistaxis	6 (23.1)	3 (12.0)	5 (11.4)
Uveítis y Conjuntivitis	5 (19.2)	2 (8.0)	3 (6.8)
Otras alteraciones neurológicas	2 (7.7)	5 (20.0)	2 (4.5)
Vómito	1 (3.8)	-	-
Hospitalización	13 (50.0)	13 (52.0)	2 (4.5)
Mortalidad	-	1 (4.0)	-

HME. Ehrlichiosis monocítica humana

HGA. Anaplasmosis granulocítica humana

En 13 pacientes con HME contamos con estudios de biometría completa, se encontró anemia, la mediana de leucocitos y plaquetas dentro de valores normales, sin embargo el percentil 25 de los datos muestra que se encontraron casos con anemia, leucopenia y plaquetopenia (Tabla no.3)

Tabla no. 3 Alteraciones de la biometría hemática en pacientes pediátricos con HME en los años 2010 a 2014

<i>N= 13</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentilas</i>		
		<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>
Hemoglobina	11.1 g/dL	9.5g/dL	11.1g/dL	13.6g/dL
Leucocitos*	6.1x10 ³	4.0x10 ³	6.1x10 ³	8.4x10 ³
Plaquetas*	204.0x10 ³	85.5x10 ³	204.0x10 ³	276.5x10 ³

HME. Ehrlichiosis Monocítica Humana

*Cifras en miles/ml

De los pacientes con HGA, contamos con laboratorios completos en 15 de los cuestionarios enviados y encontramos que la media de hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas fue normal, sin embargo en el percentil 25 se presentó anemia en algunos pacientes, sin leucopenia o plaquetopenia en ningún paciente (Tabla no.4).

Tabla no. 4 Alteraciones de la biometría hemática en pacientes pediátricos con HGA en los años 2010 a 2014

<i>N= 15</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentilas</i>		
		<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>
Hemoglobina	13.2g/dL	9.2g/dL	13.2g/dL	14.4g/dL
Leucocitos*	8.2x10 ³	6.7x10 ³	8.2x10 ³	10.4x10 ³
Plaquetas*	280.0x10 ³	194.0x10 ³	280.0x10 ³	440.0x10 ³

HGA. Anaplasmosis Granulocítica Humana

*Cifras en miles/ml

Se investigó la presencia de antecedentes de exposición relacionados para este tipo de enfermedades y se analizaron por separado los casos de Ehrlichiosis y Anaplasmosis comparándolos con los pacientes en los que se descartó la infección. Observamos que para los pacientes con Ehrlichia existe un riesgo de 15 veces más para adquirir la enfermedad al visitar zona rural siendo esto un valor estadísticamente significativo. Lo mismo sucede al visitar zona boscosa o zoológico, con un riesgo de 12.9 veces más con un valor de $p < 0.05$. El contacto con perro y la mordedura por garrapata no se asociaron a infección por Ehrlichia (Tabla no.5).

Tabla no 5. Antecedentes epidemiológicos de pacientes pediátricos con PCR positiva para *Ehrlichia spp* y pacientes negativos para esta prueba en los años 2010-2014

	<i>Ehrlichia spp</i> N= 26	Negativos N= 44	RM	IC 95%	Valor de p
Visita a zona rural	7 (26.9)	1 (2.2)	15.0	1.72-367.32†	<0.01*
Visita a Bosque o Zoológico	6 (23.0)	1 (2.2)	12.9	1.36-304.05†	<0.01*
Contacto con perro	16 (61.5)	30 (68.1)	0.7	0.24-2.32	0.32**
Mordedura por garrapata	2 (7.6)	4 (9.0)	0.83	0.10-5.93†	1.00*

RM Razón de Momios. IC Intervalo de confianza.

† IC de Cornfield no preciso

* Valor de p por prueba exacta de Fisher. **Valor de p por prueba de Mantel y Haenszel

En el otro grupo el visitar área rural, bosque o zoológico no estuvo relacionado a infección por *A. phagocytophilum*. El mismo caso para el contacto con perro y la mordedura por garrapata, sin embargo es importante mencionar que la frecuencia de contacto con perro en los pacientes con Anaplasmosis fue mayor, pero sin valor estadísticamente significativo (Tabla no.6).

Tabla no 6. Antecedentes epidemiológicos de pacientes pediátricos con PCR positiva para *A. phagocytophilum* y pacientes negativos para esta prueba en los años 2010-2014

	<i>A. phagocytophilum</i> N= 25	Negativos N= 44	RM	IC 95%	Valor de p
Visita a zona rural	3 (12.0)	1 (2.2)	5.86	0.49-155.64†	0.13*
Visita a Bosque o Zoológico	3 (12.0)	1 (2.2)	5.86	0.49-155.64†	0.13*
Contacto con perro	20 (80.0)	30 (68.1)	1.87	0.51-7.09	1.10**
Mordedura por garrapata	1 (4.0)	4 (9.0)	0.42	0.02-4.40†	0.64*

RM Razón de Momios. IC Intervalo de confianza.

† IC de Cornfield no preciso

* Valor de p por prueba exacta de Fisher. **Valor de p por prueba de Mantel y Haenszel

DISCUSIÓN

La presencia de enfermedades emergentes está incrementando a lo largo del mundo y nuestro país no es la excepción, este estudio se realizó para conocer las características epidemiológicas y clínicas de la Ehrlichiosis monocítica humana y Anaplasmosis granulocítica humana en pacientes pediátricos, considerando previamente la ausencia de dicha información en nuestro país y de la poca información a nivel mundial, encontrando solo 1 reporte de caso pediátrico de Ehrlichiosis en Europa por Arnez et al. en el 2001¹⁴ y recientemente en Estados Unidos de América, reportando una incidencia en niños de 1 en 1 millón de habitantes por los CDC ^{8,9}.

En México, conforme a lo reportado por las alertas epidemiológicas respecto a enfermedades por Rickettsia, en este estudio se encontró que Baja California fue el estado del que se recibieron mayor número de muestras para su análisis y también el estado donde se presentó el mayor número de casos de HME y HGA. Llama la atención que en segundo lugar de frecuencia se encuentra el Distrito Federal y Estado de México, datos no reportados anteriormente por el Boletín Epidemiológico⁶, sin embargo con antecedente de visita a zonas boscosas y zoológico dentro de la zona metropolitana que son importantes desde el punto de vista epidemiológico.

En cuanto a las características clínicas de la enfermedad, encontramos que la fiebre, cefalea, mialgias y artralgias fueron los datos que más frecuentemente se encontraron en ambas infecciones ya anteriormente descritas ^{1,3,8,9}.

El exantema es un dato clínico importante con el que se debe hacer diagnóstico diferencial con otras entidades. El CDC en HME reporta la presencia de exantema en niños hasta 60%, comparado con la HGA donde se describe la presencia de exantema en 10% por Ismail et al. en el 2012 ^{1,8,9}. En este estudio el rash en Ehrlichiosis tuvo una frecuencia similar a lo reportado, en cambio en niños mexicanos con Anaplasmosis se encontró en el 52% de los casos.

Ismail et al 2012 describe que las alteraciones neurológicas en HGA son más frecuentes en el sistema nervioso periférico y que los cuadros de meningitis y encefalitis se presentan solo en 1% de los pacientes con Anaplasmosis, sin embargo en este estudio las alteraciones neurológicas se encontraron hasta en 20% de pacientes con HGA y de estas el 100% estuvo relacionado con datos clínicos de encefalitis.

La presencia de anemia, leucopenia y plaquetopenia se presentó de manera más frecuente en pacientes con Ehrlichiosis, no siendo el caso para Anaplasmosis en donde solo se encontró la presencia de anemia, sin embargo esto puede estar relacionado a la presentación clínica de la enfermedad encontrando que la HME se presenta de manera más grave, sin embargo en este estudio se encontró que la frecuencia de hospitalización fue necesaria en ambos grupos (50%) conforme a lo reportado en la literatura ^{1,2}.

La única muerte en esta serie estuvo relacionada con *A. phagocytophilum* de manera directa siendo el 2% de la población infectada similar a la información antes conocida ^{1,2}.

Se buscó de manera intencionada la presencia de algún estado de inmunocompromiso en los pacientes incluidos en el estudio porque Sachdev et al ¹⁸ en el año 2014 y el CDC⁸ reportan formas más graves de HME con esta condición, sin embargo en esta serie no encontramos a ningún paciente inmunosuprimido y la única que muerte que se presentó fue un niño previamente sano.

Dentro de los factores de exposición, se interrogó sobre la realización de viajes a zonas endémicas, solo refiriéndose en un paciente con HME el cual realizó un viaje a Texas en el mes previo a desarrollar la enfermedad, sin embargo desconocemos si visitó alguna zona potencial de exposición por lo que no se pudo establecer una asociación.

En otras características epidemiológicas se encontró que visitar zona boscosa o zoológico y zona rural estuvo fuertemente relacionado con la infección por *Ehrlichia spp*, sin encontrarse así para la infección por *A. phagocytophilum*, dato que pudiera explicarse porque el vector principal es *Ixodes spp* comparado con *R. sanguineus*; en zonas boscosas cercanas a la Ciudad de México se han reportado los vectores y reservorios competentes infectados con esta bacteria por lo que son zonas endémicas y pudieron asociarse al desarrollo de la enfermedad descrito por Gordillo et al. en el año 2012 y Sosa et al. en el 2014 ^{13,29}.

En el ciclo peridoméstico el perro no estuvo asociado con ninguna de la infecciones, pero en pacientes con Anaplasmosis el contacto con caninos se presentó más frecuentemente y pudo haber sido un factor de exposición relacionado a infección en dichos pacientes sin un valor estadísticamente significativo.

En cuanto a la mordedura por garrapata, fue solamente referida en 7 pacientes de la muestra, dato antes encontrado en el estudio de Li et al ¹⁷, en el cual se menciona que a pesar de ser una enfermedad transmitida por vector, la gran mayoría de los pacientes desconocen si fueron mordidos por una garrapata y en qué tiempo ocurrió.

A pesar de que nuestra muestra es relativamente pequeña y no se puede establecer una frecuencia de infección en todo el país, es el único reporte en la República Mexicana de HME y HGA. Como estudio transversal no se realizó el seguimiento ni la respuesta a tratamiento.

CONCLUSIONES

En este estudio se describe por primera vez la Ehrlichiosis Monocítica Humana y Anaplasmosis Granulocítica Humana en niños de 12 diferentes estados de la República Mexicana, encontrando que los antecedentes epidemiológicos, manifestaciones clínicas y de laboratorio son similares a lo ya descrito en niños de Estados Unidos de América y en los escasos reportes de Asia y Europa.

El cuadro clínico tan inespecífico nos debe hacer pensar en enfermedades de mayor frecuencia y según la edad pediátrica del paciente en cuestión, sin embargo de los datos obtenidos en este estudio consideramos que se debe contemplar como diagnóstico diferencial a la Ehrlichiosis Monocítica Humana ante un paciente con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias, anemia, leucopenia y/o trombocitopenia y que recientemente haya viajado a zona rural, bosque o zoológico, aún si desconoce el antecedente de mordedura por garrapata.

En México es escasa la información sobre estas infecciones, sin ser enfermedades notificables para la Dirección General de Epidemiología como entidades particulares, lo que favorece el desconocimiento para realizar un diagnóstico oportuno y ocasiona retraso en el tratamiento.

Se considera necesario establecer la prevalencia e incidencia de HME y HGA en todos los estados de la República Mexicana, así como los vectores y reservorios más frecuentes en cada región y poder determinar los factores de riesgo asociados con la infección para poder establecer medidas de prevención dirigidas a dichos padecimientos, además alertar a la comunidad médica sobre estas enfermedades emergentes en zonas probablemente endémicas.

ANEXOS

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y PARASITARIAS. CMN SXNI
REPORTE DE CASO CON SOSPECHA RICKETTSIOSIS.

FECHA: _____ FOLIO: _____
 NOMBRE: _____ EDAD: _____
 SEXO: M (1) F (2) OCUPACION: _____ AFILIACION: _____
 DOMICILIO: _____
 TEL: () _____ CIUDAD: _____ ESTADO: _____
 MUESTRAS ENVIADAS: _____
 DIAGNOSTICO PRESUNTIVO: _____

1. - Antecedentes Epidemiológicos.

¿Ha estado en un área rural en los últimos seis meses. ? SI: NO:

Dónde _____

¿Ha estado en un bosque o zoológico en los últimos 6 meses. ? SI: NO:

Dónde _____

Las lesiones actuales iniciaron antes o después de estar en el área rural, bosque o zoológico. SI: NO:

Coincide con perros, gatos, pájaros en casa. SI: NO:

Coincide con vacas en casa o trabajo. SI: NO:

¿Ha viajado a EUA? SI: NO:

Tiempo __ Mes __ Año __ ¿Qué estados?

¿Ha sido mordido por garrapata? SI: NO: FECHA _____

2. - Dermatológico.

¿Tiene lesiones en piel? SI: NO:

¿Tuvo lesiones en piel? SI: NO:

Localizadas en: _____

La lesión reaparece: SI: NO:

Cuántas ocasiones: _____

Borde de la lesión. Regular. Irregular

Coloración del borde. Violetoso. Rojo. Rosa.

La lesión se transformó. SI: NO:

A: Pápula. Placa. Piel adelgazada

3. - Articulaciones. Tiene datos articulares: SI: NO:

Tuvo signos articulares: SI: NO:

Artralgias: SI: NO:

Aumento de volumen. SI: NO:

¿Cuántas articulaciones afectadas? _____

Artritis SI: NO: Tiempo de inicio de la artritis: _____

4. Cardiovascular.

¿Tiene alteraciones cardiológicas?

SI: NO:

¿Tuvo alteraciones cardiológicas?

SI: NO:

Se realizó EKG. SI: NO:

Curso con bloqueo atrioventricular de 2do o 3er grado (EKG con P-R prolongado).

SI: NO:

Requirió de hospitalización. SI: NO:

Requirió hospitalización en eventos

previos. SI: NO:

5. Otros. a) Curso con bocio. SI: NO:

b) Presenta sobrepeso: SI: NO:

c) Curso con Diabetes Mellitus: SI: NO:

d) Curso con hipertensión arterial: SI:

NO:

e) Ha tenido exposición súbita al frío

previo al inicio del cuadro: SI: NO:

f) Ha cursado con estrés previo al inicio de

su cuadro: SI: NO:

Ha cursado con otitis previo al inicio de su

cuadro: SI: NO:

Curso con adenomegalias: SI: NO:

Curso con visceromegalias: SI: NO:

Curso con mareo: SI: NO:

Curso con mareo: SI: NO:

Tuvo varicela: SI: NO:

Lesiones mucocutáneas: SI: NO:

Herpes Zoster: SI: NO:

En que sitio: Cara Tórax Abdomen

Extremidades

Vesículas dolorosas:

Curso con acúfenos: SI: NO:

Curso con alteraciones auditivas: SI:

NO: Oídos: _____

6.- Sistema nervioso.

A: Pápula. Placa. Piel adelgazada

Tuvo manifestaciones de sistema nervioso.

SI: _____ NO: _____ Oídos: _____

Tiene manifestaciones de sistema nervioso.

SI: _____ NO: _____ Oídos: _____

Síndrome meníngeo. (Rigidez de nuca,

Kerning, Brudzinsky). SI: NO:

Cefalea. SI: NO:

Medir fuerza muscular de acuerdo a escala

de I A V. _____

I: Nula II: disminución de fuerza y tono.
III: Disminución en contra de gravedad. IV:
Fuerza disminuida a fuerza opuesta no
contra gravedad. V: Normal.

e) Alteración Simétrica Asimétrica

f) Debilidad predominante: Distal _____
Proximal _____ Global _____ Mixta _____
Sensibilidad _____ Normal (1) _____

Disminuida (2) Aumentada (3) _____
Localización: _____

g) AFECCIÓN A ALGUN PAR.

CRANEAL. SI: _____ NO: _____
I par II par III par IV par V par
VI par VII par VIII par IX par X
par XI par XII par

Tiene parálisis facial. SI: _____ NO: _____
Unilateral. Bilateral. Zona afectada.
Comisura labial. Hemicara. Derecho
 Izq.

Tiempo de evolución: _____
En que sitio: Cara Tórax abdomen
Extremidades

Se realizó fondo de ojo: SI _____ NO _____
Hallazgos del fondo de ojo: _____

7. - Hematológico:

Epistaxis. SI NO
Gingivorragia. SI NO
Petecquias Hematomas _____
Melena SI NO

Hematuria SI NO
Hepatomegalia SI NO
Esplenomegalia SI NO

8.-Estudios de laboratorio.

Resultados.

VDRL. SI: Positivo: _____ Neg. NO: _____

Factor reumatoide. SI: Pos. Neg. NO: _____

Ac. antinucleares. SI: Pos. Neg. NO: _____

IgG. SI: Pos. Neg. NO: _____

IgM. SI: Pos. Neg. NO: _____

IgE. SI: Pos. Neg. NO: _____

EHC: SI: _____ NO: _____ HB: _____

Hto. _____ Reticulocitos _____

Leucocitos _____

Segmentados _____ % Linfocitos _____ %

Monocitos _____ % Eosinófilos _____ %

Basófilos _____ % Plaquetas _____

Química Sanguínea:

Glucosa: SI _____ R= _____ NO _____

Albumina. SI _____ R= _____ NO _____

Relación Albumina/Globulina _____

¿Se tomó LCR? SI _____ NO _____ Número

de células _____ % PAN _____ MN _____

Glucosa _____ mg/dl Proteínas _____ mg/dl

Cloruros _____ mg/dl Tinción de Gram _____

Se sugiere solicitar T3 y T4. En caso de
sospecha de enfermedad tiroidea y parálisis
facial

T3 _____ T4 _____

9. Estudios Radiológicos o Gabinete:

Rx Tórax SI: NO:

Reporte: _____

Rx Senos paranasales: SI: NO:

TAC SI: NO:

Reporte: _____

Resonancia Magnética SI: NO:

Reporte: _____

Electromiografía: SI: NO:

Reporte: _____

Biopsia de Nervio: SI: NO:

Reporte: _____

Medicamentos Dosis vía Tiempo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Prevalencia de los agentes causales de enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas y su tipificación en vector, roedores y pacientes de la República Mexicana
Lugar y fecha:	México Distrito Federal. A 16 de Abril de 2012.
Número de registro:	En proceso.
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo es detectar en la muestra sanguínea alguna de las bacterias rickettsiales transmitidas por garrapatas (<i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>E. canis</i>), mediante PCR.
Procedimientos:	Se me ha explicado que mi participación consistirá en: en una punción para toma de una muestra sanguínea de 4ml para su extracción de ADN y detección de alguna de las cuatro bacterias antes mencionadas mediante la técnica de PCR.
Posibles riesgos y molestias:	Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: la punción intravenosa mediante Vacutainer, a cambio del diagnóstico molecular de 4 bacterias y el seguimiento del caso
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se me dará el resultado diagnóstico para 4 bacterias (<i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>E. canis</i>).
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

En caso de colección de material biológico:

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio: El diagnóstico para estas 4 enfermedades y su seguimiento.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez

Colaboradores: M. en C. Carolina G. Sosa Gutiérrez, Dra. Margarita Vargas y Dr. Javier Torres.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o
tutores o representante legal

Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha: Marzo 14 de 2010. México, Distrito Federal.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **“Prevalencia de los agentes causales de enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas y su tipificación en vector, roedores y pacientes de la República Mexicana”**.

Registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica con el número: _____.

El objetivo del estudio es: detectar en la muestra sanguínea alguna de las bacterias rickettsiales transmitidas por garrapatas (*Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Rickettsia rickettsii* y *E. canis*), mediante PCR.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: en una punción para toma de una muestra sanguínea de 4ml para su extracción de ADN y detección de alguna de las cuatro bacterias antes mencionadas mediante la técnica de PCR.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: la punción intravenosa mediante Vacutainer, a cambio del diagnóstico molecular de 4 bacterias y el seguimiento del caso.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del Sujeto

_____ Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez

Nombre y firma del Investigador Responsable

Unidad de Investigación Médica de enfermedades Infecciosas y Parasitarias, H. pediatría. CMN Siglo XXI. 56276200 Ext. 22407-

Testigo

Testigo

Nombre y firma

Nombre y firma

REFERENCIAS

1. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2010 Mar;30(1):261–92.
2. Ehrlichiosis and Anaplasmosis: Zoonotic Species. The Center For Food Security and Public Health. Iowa State University. January 2013.
3. Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005 Jun;23(6):375–80.
4. Góngora Biachi Renán, Zavala Velázquez Jorge, Castro Sansores Carlos y González Martínez Pedro. Primer caso de ehrlichiosis en México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1999;19(3):139.
5. Silva Beatriz et al. Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:171-4.
6. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. Número 18. Volumen 32. Semana 18. Del 3 al 9 de mayo del 2015. Encontrada a través de la siguiente web: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>.
7. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica Aviso epidemiológico Rickettsiosis: Incremento de casos de Rickettsiosis en Coahuila CoNaVE/07/RICKETTSIOSIS 15/noviembre/2012
8. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Division of Vector Borne Diseases (DVBD). Statistics and Epidemiology, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. Ehrlichiosis. CDC. Septiembre 2013. Encontrada en la siguiente web: <http://www.cdc.gov/ehrlichiosis/>
9. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Division of Vector Borne Diseases (DVBD). Statistics and Epidemiology, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. Anaplasmosis. CDC. Septiembre 2013. Encontrada en la siguiente web: <http://www.cdc.gov/anaplasmosis/>
10. Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2002 Dec;8(12):763–72.

11. Tamí I del C de, Tamí-Maury IM. Identificación morfológica de Ehrlichia sp. en las plaquetas de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, en Venezuela. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2004 Nov;16(5):345–9.
12. Illoldi-Rangel P, Rivaldi C-L, Sissel B, Trout Fryxell R, Gordillo-Pérez G, Rodríguez-Moreno A, et al. Species Distribution Models and Ecological Suitability Analysis for Potential Tick Vectors of Lyme Disease in Mexico. *Journal of Tropical Medicine*. 2012;2012:1–10.
13. Sosa-Gutiérrez CG, Vargas M, Torres J, Gordillo-Pérez G. Tick-Borne Rickettsial Pathogens in Rodents from Mexico. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2014;07(11):884–9.
14. Arnez M, Petrovec M, Lotric-Furlan S, Zupanc TA, Strle F. First European Pediatric Case of Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001 Dec 1;39(12):4591–2.
15. Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol*. 2004 Apr;293 Suppl 37:27–35.
16. Zhang L, Liu H, Xu B, Zhang Z, Jin Y, Li W, et al. Rural Residents in China Are at Increased Risk of Exposure to Tick-Borne Pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–11.
17. Li H, Zhou Y, Wang W, Guo D, Huang S, Jie S. The clinical characteristics and outcomes of patients with human granulocytic anaplasmosis in China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 Dec;15(12):e859–66.
18. Sachdev SH, Joshi V, Cox ER, Amoroso A, Palekar S. Severe life-threatening *Ehrlichia chaffeensis* infections transmitted through solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2014 Feb;16(1):119–24.
19. Townsend RL, Moritz ED, Fialkow LB, Berardi V, Stramer SL. Probable transfusion-transmission of *Anaplasma phagocytophilum* by leukoreduced platelets: Transfusion-Transmitted Human Granulocytic Anaplasmosis. *Transfusion*. 2014 Nov;54(11):2828–32.
20. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Jul 15;45(Supplement 1):S45–51.
21. St. Clair K, Decker CF. Ehrlichioses: Anaplasmosis and Human Ehrlichiosis. *Disease-a-Month*. 2012 Jun;58(6):346–54.

22. Abarca V K, López Del P J, González A P, Dabanch P J, Torres H M, Solari G V, et al. Evidencia seroepidemiológica de exposición humana a *Anaplasma sp* en Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología*. 2008 Oct;25(5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
23. Anaya E, Morón C, Jaramillo K, Mendoza L, Román R. Evidencia serológica de ehrlichiosis humana en Ancash, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(1): 54-57.
24. Chan K, Marras SA, Parveen N. Sensitive multiplex PCR assay to differentiate Lyme spirochetes and emerging pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti*. *BMC Microbiology*. 2013;13(1):295.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-EM001-SSA 2-1999, de emergencia para la vigilancia, prevención y control de enfermedades transmisibles por vector. Secretaría de Salud, 1999.
26. Levin ML, des Vignes L, Fish D. Disparity in the natural cycles of *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic Ehrlichiosis. *Emerging Infectious Diseases*, 1999; 5: 204-208
27. Raghavan RK, Neises D, Goodin DG, Andresen DA, Ganta RR. Bayesian Spatio-Temporal Analysis and Geospatial Risk Factors of Human Monocytic Ehrlichiosis. Munderloh UG, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 3;9(7):e100850.
28. Sosa-Gutierrez CG, Quintero Martinez MT, Gaxiola Camacho SM, Cota Guajardo S, Esteve-Gassent MD, Gordillo-Pérez M-G. Frequency and Clinical Epidemiology of Canine Monocytic Ehrlichiosis in Dogs Infested with Ticks from Sinaloa, Mexico. *Journal of Veterinary Medicine*. 2013;2013:1-3.
29. Gordillo-Pérez MG, Vargas-Sandoval M, Sosa-Gutiérrez C, Minero-González E, Schroeder-Lima E, Lara-Chavéz B et al. Prevalencia de infección de *Borrelia burgdorferi* y *Ehrlichia spp*. En garrapatas y roedores provenientes de tres parques nacionales del centro de la República Mexicana. *Acarología Latinoamericana*. Ed. Sociedad Mexicana de Entomología 2012, 1era ed; 291-295. ISBN 978-607-715-048-0.