



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Descripción del cuadro clínico de pacientes con enfermedades transmitidas por garrapata atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. MÓNICA SELENE ANDRÉS HERNÁNDEZ

TUTOR ACADÉMICO: DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
TUTOR METODOLÓGICO: DR. RODOLFO JIMÉNEZ JUÁREZ
TUTOR DE LABORATORIO: DRA. MARÍA ALMUDENA

CERVANTES CASTILLO

Ciudad de México, Febrero 2017





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).

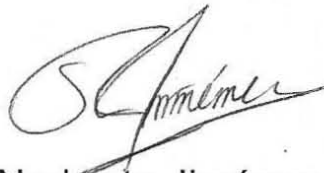
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Jefe de Enseñanza Hospital Infantil de México



Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe de Departamento de Infectología HIMFG
Asesor Académico



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Jefe de Servicio de Infectología HIMFG
Tutor Metodológico



Dra. María Almudena Cervantes Castillo
Unidad de Medicina Basada en Evidencia HIMFG
Tutor de Laboratorio

DEDICATORIA

Con todo cariño, dedico el presente trabajo de tesis a mi familia, por su apoyo en mi mayor deseo en la vida, convertirme en Pediatra, mi madre Elvia, por todo el amor brindado, las palabras de aliento y su optimismo siempre presente ante los días difíciles. A mis hermanas Liliana por acompañarme día a día y darme el empujoncito necesario para trabajar un poco más, Karen por siempre estar presente y feliz para escucharme y apoyarme, Elvis por el cariño, felicidad e interés que muestra cada vez que le cuento como van las cosas, alentándome y haciéndome sentir un ejemplo para ellas. Y a mi padre Jorge Andrés por su apoyo infinito, mi mayor pilar, mi sostén y por ser un gran ejemplo de dedicación, trabajo y encaminarme con firmeza a este mundo de la ciencia.

A mis tutores Dr. Sarbelio Moreno Espinosa por toda la confianza que depositó en mí desde el inicio para el desarrollo del trabajo, por su trato siempre cálido, con una sonrisa y amabilidad, por todo el tiempo invertido en resolver dudas, al Dr. Rodolfo Jiménez por mostrarse siempre atento y con interés en mi formación, como le dije siempre, como amigos, ambos despertaron en mí el interés por la investigación, el deseo de sobresalir y en especial el interés por la Infectología, a la Dra. Almudena Cervantes, que en el inicio de este trabajo fue mi mayor guía, me encaminó paso a paso a la investigación con buen ánimo, gracias a ustedes mi trabajo de tesis me hizo muy feliz, estoy muy satisfecha, los admiro profundamente, les debo todo y nunca me cansaré de agradecerles.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO.....	8
ANTECEDENTES	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS.....	24
MÉTODOS.....	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIÓN	36
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades transmitidas por mordedura de garrapata, causan entidades multisistémicas, de múltiples etiologías, las principales encontradas en esta revisión fueron *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma*, *Ehrlichia chaffeensis*, que tienen predominancia en otras latitudes del mundo.

Planteamiento del problema: Se tiene el concepto de que las enfermedades transmitidas por garrapata no son endémicas de nuestro país, por ello se desconoce la epidemiología de las mismas en nuestra población, a pesar de que en nuestro medio contamos con condiciones favorables para que dichas infecciones se presenten, además no consideramos los diagnósticos como probables inicialmente, a pesar de estar ante cuadro clínico sugestivo.

Objetivo: Análisis del cuadro clínico de presentación de los pacientes con enfermedades transmitidas por garrapata diagnosticados y tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Agosto 2014 a Junio de 2016.

Métodos: Estudio descriptivo de serie de casos, la población son todos los pacientes con diagnóstico corroborado de Enfermedad de Lyme y otras enfermedades transmitidas por garrapata por medio de ELISA y WB en sangre o LCR, la información fue recolectada en forma prospectiva, mediante análisis de expediente clínico. Criterios de inclusión: pacientes con cuadro clínico compatible con enfermedades transmitidas por garrapata y diagnóstico corroborado mediante Western blot con resultado de 3 o más bandas específicas.

Análisis estadístico: Se calcularon frecuencias simples y acumuladas, no se utilizó estadística inferencial.

Resultados: Se estudiaron 47 casos, con sospecha de enfermedades transmitidas por garrapata, de los cuales 17 pacientes fueron positivos para Enfermedad de Lyme y 1 para Anaplasmosis, encontrándose coinfecciones en los pacientes con Enfermedad de Lyme, con *Ehrlichia chaffensis*, *Anaplasma*, *Babesia*, *Rickettsia spp*, La media de edad de presentación de los pacientes fue de 8 años, con una desviación estándar de 5, no encontramos diferencia significativa entre sexo, la principal manifestación clínica fue radiculoneuropatías, meningitis y artritis, sólo 2 de los pacientes presentados refería la mordedura de garrapata, representando el 11% de los casos y sólo el 22% presentó cuadro clínico compatible con eritema migratorio, es importante recalcar que los pacientes con diagnóstico tardío de enfermedad de Lyme, fue un factor influyente para la presencia de enfermedad crónica mejor llamada como Síndrome post tratamiento de Enfermedad de Lyme.

Conclusiones: Se encontró mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas, orientando a cuadros de Neuroborreliosis, y un caso de Anaplasmosis con Radiculoneuropatía desmielinizante, fue muy importante la presencia de coinfecciones en nuestros pacientes, los cuadros tardíos que puede estar asociado a que el HIMFG es centro de referencia nacional, asociado a la falta de información acerca de éstas enfermedades, que provoca retraso en el diagnóstico temprano y debido a ello diagnosticamos la enfermedad en estadios tardíos, es posible que estemos viendo la punta del iceberg de una enfermedad emergente.

INTRODUCCIÓN

La borreliosis de Lyme es una enfermedad infecciosa emergente transmitida por garrapatas, muy importante en Norteamérica y Europa por el número de casos y el efecto debilitante que ocasiona como padecimiento crónico en humanos. El agente causal es por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sensu lato, el cual es transmitido al humano por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes* que se encuentran infectadas desde los reservorios silvestres de animales tales como el venado cola blanca, la liebre y las ratas blancas por lo cual es más común en áreas rurales y suburbanas. La borreliosis está distribuida principalmente en los países europeos, Asia y Estados Unidos de América.

Desde el año 1991 en México se reportaron los primeros casos sugestivos de eritema crónico migratorio en Sinaloa y Monterrey. En 1999 fueron descritos los primeros casos de pacientes con manifestaciones neurológicas en el Valle de México. En el 2003, se reportó la seroprevalencia de la infección por *B. burgdorferi* en la población general del Noreste de la República Mexicana y de la Ciudad de México. En el año 2007 se reportaron los primeros casos confirmados en el país de la enfermedad cutánea y neurológica, procedentes del Valle de México y Quintana Roo.[1]

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD DE LYME

La Enfermedad de Lyme es una enfermedad multisistémica, causada por un grupo de espiroquetas, *Borrelia burgdorferi*, que es un microorganismo gramnegativo, que es transmitido mediante la picadura de garrapatas del género *Ixodes*. [2]



Figura 1: Estadios de desarrollo de la garrapata del género *Ixodes*.
De izquierda a derecha: larva, ninfa, hembra adulto, macho adulto. [3]

La garrapata llega a infectarse de la bacteria al beber sangre a través de la mordedura de los hospederos naturales que son ratones, ardillas, ganado ovino y otros mamíferos pequeños. Las personas con actividades diarias al aire libre, agricultores y campesinos son los más afectados, así como el riesgo de infección en humanos depende de la prevalencia de las garrapatas, los reservorios infectados y los viajes a zonas endémicas.

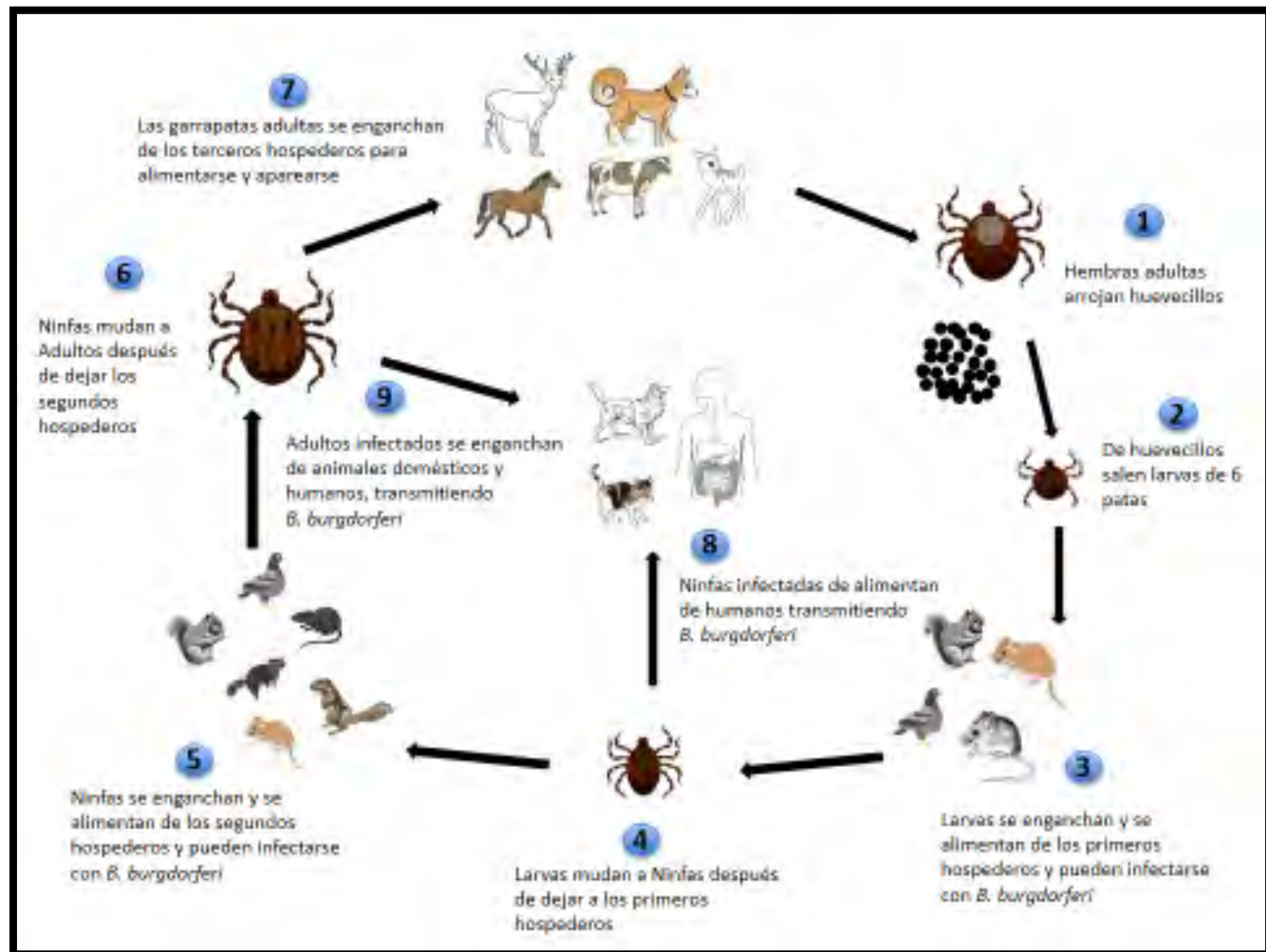


Figura 2: Ciclo Biológico de la genoespecie *Borrelia burgdorferi sensu lato* Europea.[3]

El periodo de incubación desde la picadura de la garrapata hasta la aparición de lesiones de eritema migratorio varía de 1 a 55 días, con una mediana de 11 días. Las manifestaciones tardías se producen de meses a años más tarde.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de la Enfermedad de Lyme se encuentra principalmente en países de Europa, algunos países del continente Asiático y Estados Unidos de América.

En el continente Europeo, la Enfermedad de Lyme se considera endémica, la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con ocupaciones forestales en Alemania y Suecia es del 8 al 27%, y en la población general del 4%.

En Estados Unidos de América esta enfermedad predomina en tres áreas enzoóticas, que son Costa Noreste, California y Minnesota, donde la prevalencia de infección va del 1 al 10%.

En el año 2013, la incidencia de Enfermedad de Lyme fue de 8.6 casos confirmados por 100 000 habitantes en general, con una prevalencia aún mayor en los Estados de Connecticut, Minnesota y Nueva Jersey, según el Centro para la prevención y el control de enfermedades (CDC).

En México a partir del año 1991, se reportaron los primeros casos sugestivos de enfermedad de Lyme, presentándose como eritema migratorio, en Monterrey Sinaloa. En el mismo año la Encuesta Seroepidemiológica Nacional reportó una prevalencia de infección por *B. burgdorferi* del 1.1% en la población general y en el venado cola blanca del Noreste del País con una frecuencia del 3% En el mismo año de 1991, se describieron los primeros casos de pacientes con manifestaciones neurológicas en el Valle de México, y en el año 2003 se reportó la seroprevalencia de la infección por *B. burgdorferi* en la población general del Noreste de la República Mexicana de 6.3% y en el Valle de México de 3.4%. En el año de 2007, fueron reportados los primeros casos confirmados en México, procedentes del Valle de México y Quintana Roo, los cuales mostraban cuadro clínico de enfermedad cutánea y neurológica.[1]

En México son pocos los reportes relacionados con la enfermedad de Lyme. [4] En el año 2003, se encontró una prevalencia de 3 a 6 % en un banco de sueros congelados del Distrito Federal y del noreste del país (Tamaulipas y Nuevo León). Este fue el único reporte de la coexistencia de anticuerpos contra *Borrelia* en la población mexicana [5]. En junio del 2007, Vargas y colaboradores reportaron garrapatas positivas, mediante PCR,

para *Borrelia burgdorferi sensu stricto* en la vegetación y hospederos intermediarios (ratones y ardillas) del noreste de México. También se ha reportado seropositividad para anticuerpos contra *Borrelia* en caballos y perros del área metropolitana de Monterrey. Sin embargo, en México se carece de datos epidemiológicos confiables que nos hablen de la incidencia verdadera de la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

La Enfermedad de Lyme es una enfermedad multisistémica, que puede mostrar un curso asintomático, o involucro principalmente de la piel, las articulaciones, en sistema nervioso y el aparato cardiovascular. Dentro de la población pediátrica, los pacientes de entre 5-14 años son los que se encuentran con mayor riesgo, es más difícil de identificar en niños que en adultos, debido a que sus signos y síntomas son similares a algunas enfermedades que son más frecuentes en los primeros años de vida.

Las manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Lyme se dividen en 3 estadios: enfermedad temprana localizada, temprana localizada y tardía. La enfermedad temprana localizada se caracteriza por el eritema migratorio, en el lugar de la picadura de la garrapata, (se describe más adelante), aproximadamente el 15% de los pacientes llegan a la consulta médica con enfermedad diseminada, la mayoría de las veces con eritema migratorio múltiple, otras manifestaciones son parálisis de nervios craneales, meningitis y conjuntivitis, carditis, síntomas sistémicos como artralgias, mialgias, cefalea y cansancio, la enfermedad tardía se caracteriza por artritis recurrente, neuropatía periférica y otras manifestaciones del sistema nervioso central. [6]

-La infección asintomática ha sido corroborada por la determinación de títulos de anticuerpos mediante inmunofluorescencia, ELISA y los cuales son confirmados por Western blot.

Manifestaciones dermatológicas:

-La manifestación clínica más frecuente es el Eritema migratorio, afecta a todas las edades y se presenta en alrededor del 89% de todos los pacientes con Enfermedad de Lyme, es una lesión dermatológica eritematosa, plana, que se presenta en el sitio de la picadura, comúnmente en axilas, ingle y muslo, piernas y pies, en niños es más común que se presente en tórax, se presenta aproximadamente de 7-14 días después de la

mordedura de garrapata, generalmente es indolora y no pruriginosa, se acompaña de fiebre, escalofríos, mialgias, esta lesión tiende a expandirse hacia su periferia, provocando el aclaramiento central de la lesión, razón por la que se denomina migratorio. Desaparece aproximadamente después de un mes de la aparición.[7]

-El linfocitoma borrelial es una inflamación rojo-azulada de 0.5 a 2.5 cm de diámetro, como consecuencia de la infiltración densa de linfocitos en la piel, principalmente en la cara, en los niños se presenta principalmente en el lóbulo de la oreja, en 25% de los casos se presenta a la par que el eritema migratorio. Es de aparición más tardía y resuelve espontáneamente. Inicia de 6 a 180 días después de la mordedura de garrapata. Su frecuencia de presentación en Europa es de 1.1% a 3%, el 44% de los pacientes que lo presentaron fueron menores de 15 años. [1, 7, 8]

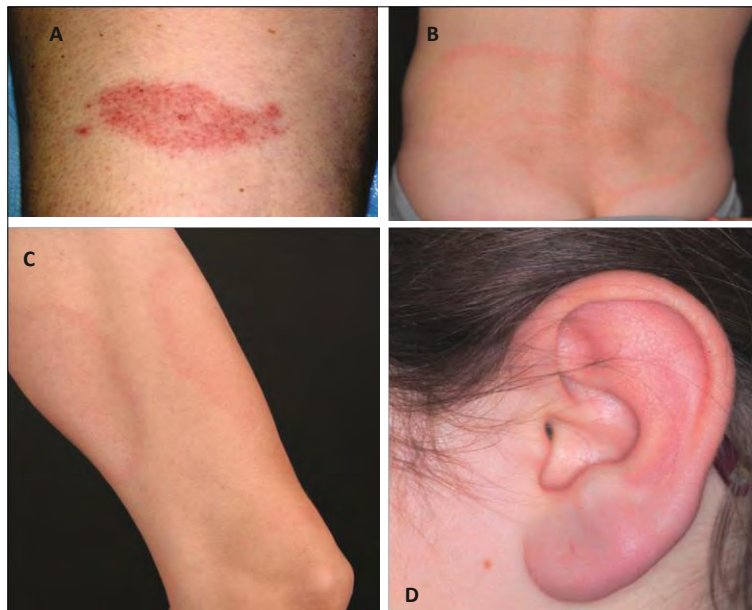


Figura 3: Manifestaciones dermatológicas de la Enfermedad de Lyme

A: Eritema migrans en el muslo derecho de un paciente, lesión de 5 días de evolución, apareció 9 días después de la mordedura de la garrapata. B: Eritema migrans en región lumbar, ampliamente extendida y con aclaramiento central. C: Eritema migrans en muslo izquierdo. D: Linfocitoma borrelial: lesión rojo violácea en el lóbulo de la oreja izquierda. [3]

Manifestaciones Neurológicas (Neuroborreliosis):

-Parálisis facial y meningitis son las principales características clínicas en pediatría de la Neuroborreliosis.

La parálisis facial ocurre en alrededor del 5% de los casos de Enfermedad de Lyme en niños, en algunos de los casos es el único dato clínico, inclusive en ausencia de eritema migratorio. Se ha asociado la presencia de niveles elevados de proteínas, leucocitos mononucleares y albúmina en las muestras de líquido cefalorraquídeo, de pacientes con Neuroborreliosis[9].

-Meningitis: Se presenta en alrededor del 2% de los pacientes pediátricos con Enfermedad de Lyme, se caracteriza por signos y síntomas semejantes a los observados en las meningitis asépticas, como son cefalea, somnolencia, fiebre, rigidez de nuca, confusión irritabilidad, náusea y vómitos, signo de Kernig y Brudzinski. Es importante el diagnóstico etiológico temprano de meningitis, ya que con el tratamiento antibiótico específico para Enfermedad de Lyme se acorta el tiempo de duración del cuadro y se limitan las secuelas.

-Cefalea: Se incluye en el cuadro clínico de meningitis, los pacientes comúnmente manifiestan cefalea intermitente.

-Radiculoneuropatía está descrita como manifestación clínica rara en los niños que presentan Enfermedad de Lyme, cuando se presenta en los niños, tiene un inicio agudo, inicialmente se presenta dolor radicular intenso localizado, seguido de debilidad motora con diferentes niveles de pérdida de la sensibilidad o incluso sin ella. Generalmente la afección es asimétrica y multifocal.

-Neuropatía periférica, se presentan parestesias, dolor radicular y pérdida sensitiva la fuerza muscular y los reflejos tendinosos pueden estar conservados, la electromiografía muestra neuropatía axonal leve.

Otras manifestaciones neurológicas son mioclonía, ataxia, vértigo, polineuritis, mielitis transversa aguda con hemiparesia, hipertensión intracraneal idiopática, encefalopatía y

meningorradiculitis. La afección neurológica es considerada una manifestación temprana de la enfermedad diseminada.

Manifestaciones Cardiacas:

No está bien definida la incidencia de presentación de carditis en pacientes pediátricos con Enfermedad de Lyme, su incidencia ha sido descrita en varios estudios desde 0.5% a 16%, se presenta después de la segunda o tercera semana de la infección, caracterizada por palpitaciones, dolor torácico, disnea, bloqueo auroculoventricular de segundo o tercer grado, incluso completo, raramente se presenta derrame pericárdico. La carditis es más frecuente en niños mayores de 10 años y en aquellos con artralgias y síntomas cardiopulmonares. Generalmente no requieren marcapasos, únicamente manejo antibiótico y resuelven aproximadamente en 10 días[10].

Artritis: Es una afectación tardía de la enfermedad, caracterizado por dolor articular e inflamación intermitente, recurrente y pauciarticular, que persiste por días o meses [8]. La principal articulación afectada es la rodilla, que se afecta en un 90% en algún momento de la evolución, las siguientes articulaciones afectadas en frecuencia son la cadera, el tobillo, el codo y la muñeca, el 50% de los pacientes presentan artritis recurrente.[1] Se asocia cuenta leucocitaria en sangre normal, elevación de velocidad de sedimentación globular y leucocitos con predominio de neutrófilos en el líquido sinovial.

Acrodermatitis crónica atrófica: Lesión Atrófica del pie, se presenta a partir de los 6 meses posteriores a la picadura de garrapata, en el mismo sitio.[1] Son lesiones de larga evolución, rojas o rojo-azuladas, habitualmente en las superficies extensoras de las extremidades, que eventualmente se vuelven atróficas, puede acompañarse de induración de la piel y nódulos fibrosos sobre las prominencias óseas.[3]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en estudios microbiológicos, serológicos y de biología molecular. El cultivo de *Borrelia burgdorferi* suele aislarse de biopsia del perímetro de la lesión cutánea, sin embargo el cultivo no tiene adecuada utilidad, debido al bajo porcentaje de aislamiento. Por lo tanto, el diagnóstico se debe basar en hallazgos clínicos y pruebas serológicas.

El primer paso es realizar una prueba cuantitativa en búsqueda de anticuerpos séricos mediante enzimoimmunoanálisis o análisis de inmunofluorescencia, después se deben investigar las muestras séricas que dan resultados positivos o equívocos por Inmunotransferencia de Western para detectar anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* [11]. Cuando se investiga para confirmar enfermedad temprana diseminada, se deben efectuar análisis de Inmunotransferencia para IgG o IgM, para investigar enfermedad tardía sólo se debe investigar IgG, un resultado positivo de la Inmunotransferencia para IgG exige detectar anticuerpos (bandas) contra 5 o más polipéptidos, una prueba positiva de Inmunotransferencia para IgM exige detectar anticuerpos contra por lo menos 2 polipéptidos. Se justifica la investigación en 2 pasos debido a que inmunofluorescencia y enzimoimmunoanálisis pueden arrojar falsos positivos debido a anticuerpos dirigidos contra otras espiroquetas de la flora normal bucal, que presentan reacción cruzada contra antígenos de *B. burgdorferi*. [12, 13]

TRATAMIENTO

No se recomienda tratamiento antibiótico de síntomas inespecíficos ni de la seropositividad en casos asintomáticos.

Existen normas bien establecidas por la sociedad de Infectología de los Estados Unidos para el tratamiento y prevención de Enfermedad de Lyme, de acuerdo al estadio de la enfermedad y la edad de los pacientes. [2]

En la *Enfermedad temprana localizada* la Doxiciclina es el fármaco de elección para niños de 8 años en adelante a dosis de 4 mg/kg/día vía oral, dividido en 2 dosis cada 12 hrs (máximo 100 mg/dosis), para los niños menores de 8 años en esta etapa de la enfermedad se recomienda Amoxicilina o Cefuroxima como alternativa en pacientes alérgicos a penicilina, como tercera elección se puede administrar según la norma la

Azitromicina y Eritromicina, la duración recomendada es de 14-21 días, se observa mejoría clínica a la primer semana de iniciado el tratamiento antibiótico. [6]

El tratamiento del Eritema Migratorio (etapa temprana) casi siempre previene la aparición de estadios más tardíos de la enfermedad de Lyme.

Para el tratamiento de la *Enfermedad temprana diseminada y tardía* se recomienda en las mismas normas la administración de antibióticos vía oral, para el eritema migratorio múltiple y la artritis no complicada, así como para aquellos pacientes que presentan parálisis del nervio facial, usando igualmente Doxiciclina.

Se ha descrito una reacción denominada de Jarisch-Herxheimer posterior a inicio de tratamiento efectivo para Enfermedad de Lyme, dentro de las primeras 24 hrs de su inicio, dicha reacción se caracteriza por fiebre, mialgias, cefalea e incremento de la sintomatología de la propia enfermedad, el manejo de esta reacción debe ser medicación sintomática y no es indicativo de suspender manejo antibiótico. [2]

En nuestro grupo de pacientes utilizamos una combinación de fármacos como lo es la Ceftriaxona con Doxiciclina, debido a que nuestros pacientes se encontraban en una etapa ya avanzada de la enfermedad y se sabe que en pacientes que no reciben tratamiento en fases iniciales prácticamente no se llega a lograr la curación, aunque dicho esquema combinado no está descrito en las guías, se ha utilizado en pacientes con enfermedad avanzada como los que presentamos en nuestro análisis.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD	FÁRMACO Y DOSIS
ENFERMEDAD TEMPRANA LOCALIZADA	
8 años de edad y mayores	Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hrs durante 14-21 días
Mayores de 8 años o intolerancia a Doxiciclina	Amoxicilina 50mgkgd VO en 3 dosis durante 14-21 días (máx. 1.5 g/día) o Cefuroxima 30 mgkgd en 2 dosis durante 14-21 días (máx. 1gr/día)
ENFERMEDAD TEMPRANA DISEMINADA Y ENFERMEDAD TARDÍA	
Eritema migratorio múltiple	Mismo régimen que para enfermedad temprana localizada durante 21 días, vía oral
Parálisis facial aislada	Mismo régimen pero durante 21-28 días, vía oral
Artritis	Mismo régimen pero durante 28 días vía oral
Artritis persistente o recurrente	Ceftriaxona 75-100 mgkgd IV o IM una vez al día (máx. 2gr/día) durante 14-28 días o Penicilina 300,000 UI/kg/d IV dividido cada 4 hrs (máx. 20 millones U/día) durante 14-28 días o el mismo régimen que para la enfermedad temprana vía oral
Carditis	Ceftriaxona o Penicilina a dosis de artritis persistente o recurrente
Meningitis o encefalitis	Ceftriaxona o encefalitis a misma dosis que para artritis persistente o recurrente pero durante 14-28 días

*Tabla 1 Recomendaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos con Enfermedad de Lyme.
Infectious Diseases Society of America.*

ANAPLASMOSIS

La anaplasmosis es una enfermedad febril, sistémica aguda, causada por la infección por *Anaplasma phagocytophilum* que es un coco gramnegativo intracelular obligado, que mide 0.5-1.5 μm de diámetro. La mayoría de los casos se han reportado en la región del Norte central y Noreste de Estados Unidos, es transmitida por la garrapata de patas negras o del ciervo *Ixodes scapularis* que también transmite la Enfermedad de Lyme. Los principales reservorios mamíferos son el ciervo de cola blanca, ratones de pies blancos y ratas.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones sistémicas habituales son fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general, mialgias y náuseas y se presentan en el 50% de los pacientes, el 20-50% de los pacientes presentan artralgias, vómitos, diarrea, tos y confusión, el 10% de los pacientes presentan un exantema, de aspecto variable, generalmente localizado en tronco, respeta manos y pies, generalmente aparece una semana después del inicio de la infección, las manifestaciones más graves de la enfermedad son síndrome de dificultad respiratoria aguda, encefalopatía, meningitis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal. Los síntomas pueden tener recuperación en 1-2 semanas, en los pacientes pediátricos pueden presentarse secuelas neurológicas.[14]

DIAGNÓSTICO

La biometría hemática puede mostrar leucopenia, linfopenia. Trombocitopenia y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En el líquido cefalorraquídeo suele haber alteraciones tipo pleocitosis con predominio de linfocitos e hiperproteinorraquia.

La CDC define un caso confirmatorio a una enfermedad clínicamente compatible: fiebre más una de las siguientes manifestaciones: cefalea, mialgias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, más elevación de títulos de anticuerpos 4 veces por arriba de lo normal para IgG específicos determinados por inmunofluorescencia indirecta en 2 muestras de suero, con 2-4 semanas de separación, la detección de DNA de *Anaplasma phagocytophilum* mediante

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demostración del antígeno de *Anaplasma phagocytophilum* en una muestra de biopsia por métodos histoquímicos, o crecimiento de *Anaplasma phagocytophilum* en cultivo celular.

TRATAMIENTO

El fármaco de elección para tratar la infección es la Doxiciclina a dosis de 4 mg/kg independientemente de la edad del paciente, divididos cada 12 hrs, vía oral o parenteral, (máximo 100 mg/dosis), con duración mínima de 7 días, se observa mejoría clínica a la primer semana de iniciado el tratamiento antibiótico. [14]

BABESIOSIS

La Babesiosis es una enfermedad sistémica causada por parásitos microscópicos que infectan eritrocitos y que son transmitidos por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*, principalmente en el noreste de países del medio oeste y usualmente durante los meses de calos, principalmente primavera y verano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Babesia* puede presentarse desde el un estadio subclínico hasta uno de enfermedad severa, usualmente se desarrolla dentro de pocos meses después de la exposición a la mordedura de garrapata.[6]

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia de fiebre, resfriado, cefalea, debilidad, fatiga, dolor del cuerpo, algunos pacientes presentan hepatomegalia, esplenomegalia o ictericia.

Los factores de riesgo para baberiosis severa incluyen asplenia y otras causas de falla en la función inmunológica, como cáncer, VIH, terapia inmunosupresora, los casos de enfermedad severa pueden estar asociados con trombocitopenia marcada, coagulación intravascular diseminada, inestabilidad hemodinámica, falla respiratoria aguda, infarto agudo al miocardio, falla renal, hepática alteración del estado de alerta y la muerte.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de infección por *Babesia* se requiere un alto índice de sospecha por parte del médico tratante, se solicita biometría hemática a fin de buscar trombocitopenia, pruebas de función renal y hepática y examen general de orina, como apoyos de laboratorio, sin embargo, el diagnóstico se realiza de forma manual al revisar el frotis de sangre periférica en donde se observan los parásitos en los eritrocitos, también se puede realizar amplificación por PCR de ADN de *Babesia*.

TRATAMIENTO

Usualmente el tratamiento debe completarse por 7-10 días, con una combinación de quinina 8 mg/kgd, vía oral en dosis cada 8 hrs, más clindamicina 7-10 mg/kgd, vía intravenosa o vía oral, cada 6-8 hrs. [6]

ANTECEDENTES

La primera descripción de la enfermedad de Lyme fue realizada en 1883 por Alfred Buchwald; posteriormente, en 1902, lo hicieron Karl Herxheimer y Kuno Hartmann en pacientes con acrodermatitis crónica atrófica (ACA). A principios del siglo XX, Benjamin Lipschutz y Arvid Afzelius hicieron las primeras descripciones del eritema crónico migratorio (ECM) en Europa. Afzelius describió la asociación de las lesiones de ECM con la mordedura de una garrapata en 1910. Casi 70 años después, se reconoció la artritis de Lyme, cuando en 1975 se estudiaron un total de 51 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide juvenil en residentes de tres comunidades contiguas de la ciudad de Connecticut, en EE.UU.: Old Lyme, Lyme y East Haddam. Esto llevó a Steere a la descripción completa de la infección y su asociación con un vector. Sin embargo, fue hasta 1982 cuando Burgdorfer no aisló el microorganismo causal que se encontraba dentro del tracto gastrointestinal de la garrapata Ixodes, concluyendo que se trataba de una espiroqueta. Sobre la base de las características ultraestructurales y el análisis del ADN, la espiroqueta de la enfermedad de Lyme fue identificada como miembro del género *Borrelia*, y recibió el nombre de *B. burgdorferi* en honor a su descubridor.[15]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la epidemiología de las enfermedades transmitidas por garrapatas en nuestro país, ni siquiera contamos con datos de frecuencia simples, a pesar de que existen en nuestro medio las condiciones favorables para que éstas infecciones se presenten, no se incluyen habitualmente dentro de los diagnósticos probables de nuestros pacientes.

Se tiene el falso concepto de que las infecciones transmitidas por garrapata están confinadas únicamente a países del hemisferio Norte y Europa, pero cada vez se muestran más reportes de casos presentes en otras latitudes, incluyendo nuestro país y en la población que vemos en nuestro hospital.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas que han presentado los pacientes con Enfermedad de Lyme y otras enfermedades transmitidas por garrapata, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Como primera limitación para hacer el diagnóstico de enfermedad de Lyme y otras enfermedades transmitidas por garrapata, se encuentra la idea errónea que tenemos de que es una entidad específica de Europa y Norteamérica.

El desconocimiento del cuadro clínico de presentación más frecuente de estos pacientes hace que egresemos pacientes sin un diagnóstico preciso o con manejos inespecíficos, con riesgo de presentar secuelas importantes a corto y mediano plazo.

El desconocimiento del estudio diagnóstico de elección y la falta de acceso a este método en todas las instancias de salud, ha ocasionado que no se tenga el diagnóstico específico; y por lo tanto, no se documente la entidad como una enfermedad común y presente en nuestro medio.

OBJETIVOS

- **Objetivo general del estudio**

Descripción del cuadro clínico de las enfermedades transmitidas por garrapatas que se diagnostican y se tratan en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

- **Objetivos específicos**

Descripción del cuadro clínico de las enfermedades transmitidas por garrapatas

Descripción de la frecuencia de enfermedades transmitidas por garrapatas en el Hospital Infantil de México.

MÉTODOS

Es un estudio DESCRIPTIVO de serie de casos, prospectivo.

Población: Todos los pacientes con diagnóstico corroborado de enfermedades transmitidas por garrapatas, corroborado mediante ELISA o Western blot en sangre periférica o líquido cefalorraquídeo.

Se considera Enfermedad de Lyme crónica o Sx post Lyme, pacientes que continúan con sintomatología 6 meses posteriores a terminar un esquema antibiótico óptimo para el tratamiento de Enfermedad de Lyme, aunque el término más apropiado es “Síndrome post tratamiento de Enfermedad de Lyme” (PTLDS).

La información será recolectada en forma prospectiva, conforme haya casos diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se describirán las características clínicas de los casos confirmados de enfermedades transmitidas por garrapata.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con cuadro clínico compatible con una enfermedad transmitida por garrapata, con diagnóstico corroborado mediante Western blot con resultado de 3 o más bandas específicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con diagnóstico clínico probable de Enfermedad de Lyme, con Western blot con resultado de menos de 3 bandas específicas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un trabajo descriptivo, en el cuál la información se recabó de la revisión del expediente clínico, no se realizó ninguna intervención clínica que ameritara aprobación por el comité de ética.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularan frecuencias simples y acumuladas, se calculara la tasa de enfermedades transmitidas por garrapatas por 100 egresos. No se utilizará estadística inferencial.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Se evaluará mediante revisión del expediente clínico	AÑOS
SEXO	Condición orgánica que identifica a los seres humanos como masculino o femenino	Género del paciente	MASCULINO FEMENINO
LUGAR DE ORIGEN	Lugar donde una persona reside o lleva a cabo su actividad principal	Revisión del expediente clínico del paciente	ESTADO DE LA REPÚBLICA
ERITEMA MIGRATORIO	Lesión Dermatológica, plana y eritematosa, puede aclarar del centro y expandirse a la periferia	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
CEFALEA	Dolor localizado en cualquier parte de la cabeza	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
PARÁLISIS FACIAL	Disfunción del VII par craneal que resulta en la incapacidad para controlar los músculos faciales del lado del nervio afectado	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
MENINGITIS	Irritación de las membranas meninges, acompañado de rigidez de nuca, signo de Kernig y Brudzinsky	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
RADICULONEU- ROPATÍA	Alteración neurológica caracterizada por dolor radicular intenso localizado, asociado a debilidad motora con o sin pérdida sensitiva.	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Alteración neurológica caracterizada por parestesias, dolor radicular y déficit sensitivo	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
BORRELIOSIS CARDIACA	Afectación cardíaca caracterizada por carditis, disnea, dolor torácico,	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE

	palpitaciones, bloqueos auriculoventriculares.		
ARTRALGIAS	Dolor de las articulaciones	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE
ARTRITIS	Inflamación de las articulaciones, caracterizado por dolor, tumor, rubor, calor, limitación de la función de las articulaciones.	Revisión del expediente clínico del paciente	PRESENTE O AUSENTE

RESULTADOS

Se estudiaron pacientes con cuadro clínico de infecciones transmitidas por garrapata, ingresaron a nuestro estudio 47 pacientes, todos fueron valorados por el servicio de Infectología del hospital, se solicitó el estudio diagnóstico específico y encontramos 18 pacientes positivos para enfermedades transmitidas por garrapata, que son los que se incluyen en éste estudio.

La media de edad de presentación de los pacientes fue de 8 años, con una desviación estándar de 5.

Los casos de enfermedades transmitidas por mordedura de garrapata se presentaron con predominio en el sexo masculino con un 61% de casos y pacientes del sexo femenino el 39%.

Llama la atención que solo 2 de los pacientes referían el antecedente de mordedura por garrapata, consideramos que esto fue debido a que nuestro hospital es un centro de concentración y de referencia nacional, por lo que nuestros pacientes al ingreso hospitalario se encontraban ya en etapas avanzadas de la enfermedad y no tenían claro un antecedente de mordedura de insecto.

En la *Tabla 2* se enlista las características de los pacientes en cuanto a edad de presentación de cada caso, sexo, el diagnóstico inicial, que fue muy diferente respecto al diagnóstico final, así como el lugar de probable exposición, en el caso de pacientes que referían viajes a un lugar del país de probable contagio y en los que no refería viaje alguno se nombra el lugar de residencia como probable lugar de exposición.

Sólo cuatro pacientes refirieron viajes fuera de su lugar de origen, y los viajes fueron realizados a los Estados de Michoacán, Guerrero, Jalisco y Veracruz.

Hasta la fecha se han incluido en el estudio 18 pacientes con enfermedades transmitidas por garrapata confirmadas, de los cuales, 17 corresponden a Enfermedad de Lyme y 1 paciente con Anaplasmosis, en algunos de los pacientes con Enfermedad de Lyme se documentaron coinfecciones, con *Rickettsia*, *Anaplasma*, *Babesia* y *Ehrlichia chaffeensis*.

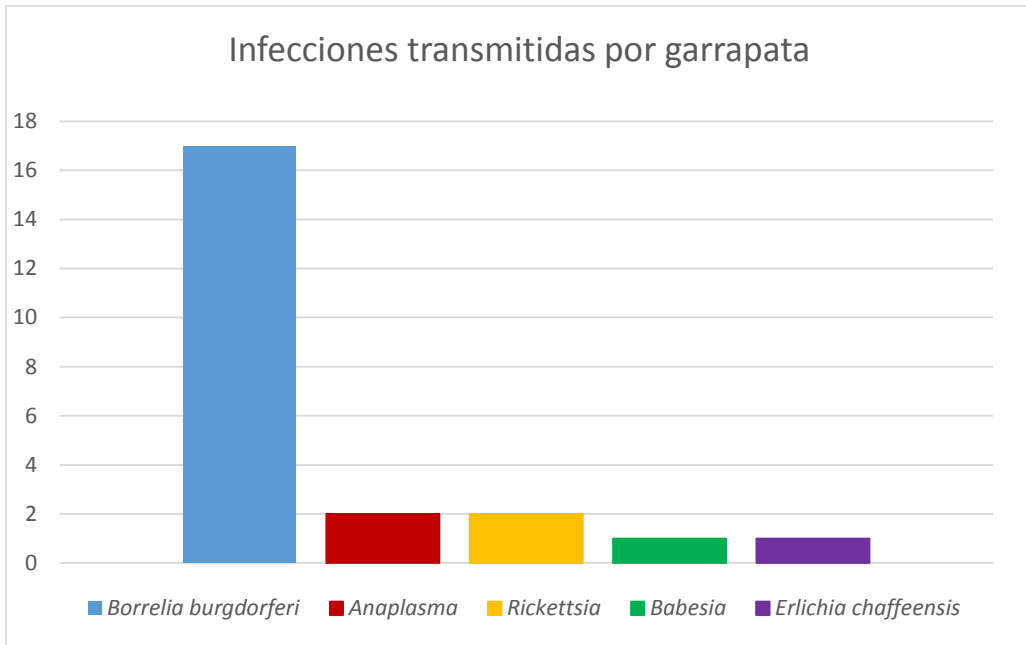


Ilustración 1: Infecciones transmitidas por garrapata diagnosticadas en los 18 pacientes de este estudio.

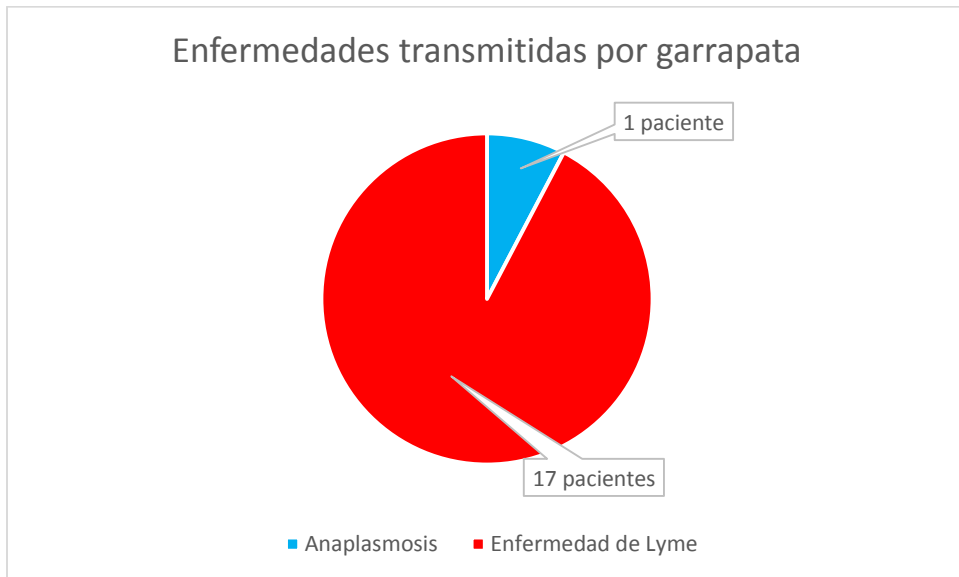


Ilustración 2: Total de pacientes reportados en nuestro trabajo, donde se muestra las principales infecciones transmitidas por garrapata.

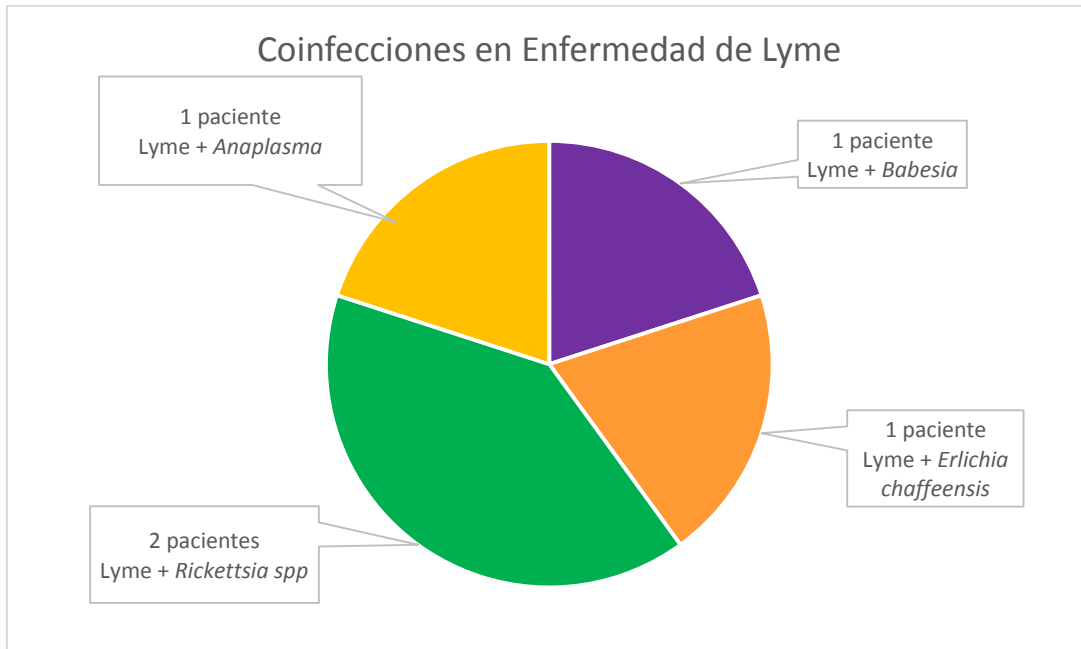


Ilustración 3: Se muestra las coinfecciones encontradas en los pacientes con Enfermedad de Lyme.

A pesar del porcentaje de pacientes que refirieron convivencia con posibles hospederos de garrapata transmisora de enfermedades, sólo el 11% de los pacientes refiere mordedura de insecto no especificado.

En el cuadro inferior se observan las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, antecedente de mordedura de garrapata, diagnóstico inicial y lugar de probable exposición.

Caso	Género	Edad (años)	Mordedura Garrapata	Diagnóstico Inicial	Estado de Pb exposición
1	Masculino	15	No	Encefalitis viral vs. Vasculitis	Michoacán
2	Femenino	9	No	Rombencefalitis infecciosa	Edo Mex
3	Masculino	4	No	Polirradiculoneuropatía	Edo Mex
4	Masculino	10	No	Esclerosis múltiple, Neuromielitis óptica	CDMX
5	Femenino	2	No	Encefalomiелitis diseminada aguda	Veracruz
6	Femenino	11	No	Pb Enfermedad de Lyme	Edo Mex
7	Masculino	11	No	Encefalitis Vs vasculitis	Edo Mex
8	Femenino	16	Si	Sx encefálico	Guerrero
9	Masculino	13	No	EVC	CDMX
10	Masculino	1	No	Sepsis de la comunidad	CDMX
11	Masculino	3	No	Neuroinfección	Veracruz
12	Masculino	11	No	Sx cerebeloso agudo	CDMX
13	Femenino	12	No	Artritis idiopática juvenil	Guerrero
14	Femenino	1	No	Parálisis facial bilateral	Edo Mex
15	Masculino	15	No	Fiebre de origen desconocido	Veracruz
16	Masculino	3	No	Infección de tejidos blandos	Guerrero
17	Masculino	4	No	Fiebre de origen desconocido	Edo Mex
18	Femenino	5	Si	Polirradiculoneuropatía Pb neuroinfección	Guerrero

Tabla 2: Características de los pacientes y diagnóstico inicial a su ingreso, Pb lugar de exposición y antecedente de mordedura de garrapata

El 39% de los pacientes refieren la convivencia con animales, que podrían ser hospederos temporales de la garrapata del género *Ixodes*, de este total el 57% referían convivencia con perros en aparentes malas condiciones de higiene, el 29% referían contacto directo con vacas, 14% convivencia con ardillas, otro 14% con aves de corral y otro porcentaje

igual con ovejas, dichos animales se encuentran bien descritos como hospederos temporales de las garrapatas transmisoras de infecciones.



Ilustración 4: Mapa que muestra el lugar de probable exposición a la mordedura de garrapata. Los casos que se reportan en éste trabajo, muestran una localización predominante en el centro del país.

	Eritema migratorio	Artralgias	Artritis	Afección cardíaca	Cefalea	Meningitis	Parálisis facial	Radiculoneuropatía	↓ Fuerza muscular
1				■			■		
2						■		■	■
3						■	■	■	■
4									■
5							■		■
6	■	■	■	■	■			■	■
7					■		■	■	■
8	■				■				
9								■	■
10									
11									■
12					■				■
13		■	■						
14							■		
15	■	■	■						
16	■								
17		■							
18					■	■		■	■
	22.2%	22.2%	16.6%	11%	27.7%	16.6%	27.7%	33.3%	55.5%

Tabla 3: Características clínicas que presentó cada uno de los pacientes incluidos en esta revisión.

Llama la atención que las características clínicas de los pacientes, mostraron predominancia de datos clínicos de etapas avanzadas de la enfermedad y que el principal dato clínico fue la disminución de la fuerza muscular y las radiculoneuropatías.

	Evolución pre-tratamiento	Tratamiento	Duración	Desenlace	PTLDS*
1	Deterioro neurológico + agitación psicomotriz	Doxi/Ceftria	28 días	Mejoría	Parálisis facial
2	Deterioro neurológico, afasia, dislalia, nistagmus	Ceftriaxona	28 días	Mejoría	Parálisis VI par
3	Polirradiculoneuropatía	Ceftriaxona	28 días	↓ Fuerza muscular	Radiculopatía
4	Radiculoneuropatía	Doxi/Ceftria	28 días	Radiculopatía	Radiculopatía
5	Debilidad, marcha atáxica, convulsiones	Ceftriaxona	28 días	Mejoría	Epilepsia
6	Radiculopatía, parálisis facial, eritema migratorio	Doxicilina	28 días	Enf. desmielinizante	Radiculopatía
7	Cefalea, artritis, artralgias	Doxiciclina	21 día	Mejoría	Cefalea
8	Migraña hemipléjica, deterioro neurológico	Doxiciclina	21 días	Mejoría	Migraña
9	Deterioro neurológico súbito, convulsiones	Doxi/Ceftria	28 días	Mejoría	Cefalea
10	Hemiparesia corporal derecha	Ceftriaxona	21 días	Mejoría	Ninguna
11	Choque séptico, convulsiones, espasticidad	Doxi/Ceftria	28 días	Mejoría	Ninguna
12	Regresión del desarrollo, convulsiones	Doxiciclina	28 días	Mejoría	Ninguna
13	Artritis, artralgias	Doxiciclina	28 días	Mejoría	Ninguna
14	Parálisis facial periférica bilateral	Ceftriaxona	28 días	Muerte cerebral	-----
15	Eritema migratorio, artritis y artralgias	Doxi/Ceftria	28 días	Mejoría	Ninguna
16	Eritema migratorio	Ceftriaxona	28 días	Mejoría	Ninguna
17	Artralgias en tobillos y manos	Ceftriaxona	28 días	Mejoría	Ninguna
18	Radiculopatía, lesión de plexo braquial derecho	Doxi/Ceftria	28 días	Radiculopatía	Radiculopatía

Tabla 4: Evolución clínica, tratamiento y secuelas de los pacientes con enfermedades transmitidas por garrapata.

*PTLDS: "Post-Treatment Lyme Disease Syndrome"

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Lyme, anaplasmosis, babesiosis, anaplasmosis son enfermedades transmitidas por la mordedura de garrapatas, en la literatura se encuentra reportada epidemiología que refiere que son enfermedades endémicas de Estados Unidos y Europa, sin embargo, en 2007 Gordillo y Cols. Reportaron los primeros casos de eritema migratorio de Enfermedad de Lyme en la República Mexicana en los estados de Sinaloa y Nuevo León, y en 1999 se reportaron los primeros casos en el Valle de México [7], nuestro estudio presentó casos confirmados de Enfermedad de Lyme y anaplasmosis como enfermedades transmitidas por garrapata en niños que se tratan en el Hospital Infantil de México, que en comparación con los primeros estudios reportados en México de Gordillo y Cols., muestra similitud en cuanto a que los casos confirmados corresponden al Valle de México y a la zona centro de la República mexicana.

En los nuevos reportes de Gordillo y Cols. En 2010, Vargas et. al. en 2007, y Taylor y Cols. En 2007, la principal característica clínica de pacientes con Enfermedad de Lyme es el eritema migratorio, en la etapa temprana de la enfermedad, comparado con los pacientes estudiados en nuestra institución en los que tan solo el 20% presentó el eritema migratorio como hallazgo de la etapa temprana. Cabe mencionar que debido a que nuestra Institución es un Hospital de referencia, los cuadros que hemos observado se encuentran en la etapa tardía, por lo que encontramos con mayor frecuencia cuadros clínicos más crónicos, que se caracterizan por alteraciones neurológicas, principalmente con Neuroborreliosis en un 70%, seguidas de un 20% con eritema migratorio.

No se encuentra bien establecida la distribución de la garrapata del género Ixodes en el territorio de la República Mexicana, por ello no contamos con información detallada acerca de la prevalencia de Enfermedad de Lyme en nuestro país.

Asociado a lo anterior, contamos con otro inconveniente en el diagnóstico de las enfermedades transmitidas por garrapata y es la falta de difusión de información acerca de éstas enfermedades, por lo que no entran en los diagnósticos diferenciales primarios cuando nos enfrentamos a cuadros clínicos compatibles, lo que consideramos influye en el diagnóstico de la enfermedad en etapas avanzadas.

CONCLUSIÓN

En el Hospital Infantil de México en el último año se han reportado varios casos de Enfermedad de Lyme, confirmados por Western blot que es el método diagnóstico de elección, así mismo han sido tratados, el principal problema de la detección de estos pacientes es la identificación de los casos probables y la realización de los estudios diagnósticos específicos para iniciar manejo dirigido y reducir las secuelas, de esto surge la inquietud de conducir una investigación relacionada con descripción del cuadro clínico de pacientes infantiles con enfermedad de Lyme y otras enfermedades transmitidas por garrapata, cuyo objetivo principal es el describir los aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio presentes en los pacientes que presentan síntomas de estas enfermedades, cuyo conocimiento puede contribuir para un mejor diagnóstico y tratamiento oportuno.

Las enfermedades transmitidas por garrapatas en México, se tienen presentes ya sea por Enfermedad de Lyme, infección por *Rickettsia spp*, *Babesia spp*, *Ehrlichia chaffeensis* por *Anaplasma* principalmente, sin embargo, se carece de información más detallada sobre estas enfermedades en cada estado de la República.

En el Hospital Infantil de México, el 70% de los pacientes que estudiamos presentaron manifestaciones neurológicas como principal dato clínico, caracterizado por radiculoneuropatías, seguido de cefalea, meningitis y parálisis facial.

Este estudio muestra que existen casos en nuestro país, sin embargo, es necesario continuar con los estudios, ya que por el momento son pocos pacientes para tomarlos como incidencia nacional.

Este trabajo es el primer reporte de enfermedad de Lyme y anaplasmosis reportado en nuestro Hospital.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El desconocimiento del cuadro clínico de estas enfermedades, causan que el número de nuestra muestra no haya podido ser mayor, debido que no se sospecha de enfermedades transmitidas por garrapata como diagnósticos iniciales ante datos clínicos compatibles, asociado a ello somos un hospital de referencia y los casos se presentaban en nuestro hospital ya en etapas avanzadas de la enfermedad, evitando el análisis de cuadro clínico inicial.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2014					2015												2016						
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	
Título de tesis																								
Anteproyecto de tesis																								
Portafolio																								
Marco teórico																								
Identificar pacientes																								
Análisis de datos																								
Redacción del borrador																								
Revisión y corrección del borrador																								
Presentación del informe																								

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordillo Pérez M, Solórzano Santos F. Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* **2010**; 67(2): 164-76.
2. David W. Kimberlin M, FAAP, Michael T. Brady M, FAAP, Mary Anne Jackson M, FAAP, Sarah S. Long M, FAAP. Red Book® Red Book® 2015 Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; David W. Kimberlin, MD, FAAP; Michael T. Brady, MD, FAAP; Mary Anne Jackson, MD, FAAP; Sarah S. Long, MD, FAAP, **2015**.
3. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet* **2012**; 379(9814): 461-73.
4. Taylor CMS, González MdSF, Valerio JAE, et al. Evidencia de la enfermedad de Lyme en una población de alto riesgo del noreste de México. *Medicina Universitaria* **2007**; 9(36): 105-11.
5. Gordillo-Perez G, Torres J, Solorzano-Santos F, Garduno-Bautista V, Tapia-Conyer R, Munoz O. [Seroepidemiologic study of Lyme's borreliosis in Mexico City and the northeast of the Mexican Republic]. *Salud Publica Mex* **2003**; 45(5): 351-5.
6. 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(9): 1089-134.
7. Gordillo-Pérez G, Torres J, Solórzano-Santos F, et al. *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13(10): 1556-8.
8. Esposito S, Bosis S, Sabatini C, Tagliaferri L, Principi N. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *International Journal of Infectious Diseases* **2013**; 17(3): e153-e8.
9. García Moncó JC, Wheeler CM, Benach JL, et al. Reactivity of neuroborreliosis patients (Lyme disease) to cardiolipin and gangliosides. *J Neurol Sci* **1993**; 117(1-2): 206-14.
10. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* **1980**; 93(1): 8-16.
11. Berardi VP, Weeks KE, Steere AC. Serodiagnosis of early Lyme disease: analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* **1988**; 158(4): 754-60.
12. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clinical microbiology reviews* **2005**; 18(3): 484-509.
13. Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJ, Wormser GP, Steere AC. 2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VlsE band as the second-tier test. *Clin Infect Dis* **2010**; 50(1): 20-6.
14. Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, et al. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis---United States. *MMWR Recomm Rep* **2006**; 55: 1-27.
15. Meléndez MEG, Taylor CS, Alanís JCS, Candiani JO. Enfermedad de Lyme: actualizaciones. *Gaceta médica de México* **2014**; 150: 84-95.