



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

“Frecuencia de infección por enfermedad de Lyme en tejido cardíaco en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2000 al 2015”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. KAREN GUADALUPE RODRÍGUEZ GALVÁN

DIRECTOR DE TESIS: DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

CO-TUTOR: DR. CARLOS A. SERRANO BELLO

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARÍA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO



Ciudad de México, Febrero 2018



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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESORES DE TESIS

**DRA. MARÍA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO
MÉDICO ADSCRITO UNIDAD DE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DR. CARLOS A. SERRANO BELLO
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE PATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS.

El presente trabajo se lo dedico con todo cariño a mis padres, por su tiempo, comprensión y apoyo incondicional, por sus consejos, paciencia y amor en todo momento a través de este camino.

A Mario, por su amor y compañía.

A Susana, por hacerme reir en los momentos mas estresantes y por escucharme.

A Santiago, por llegar a iluminar mis días con su sonrisa y amor.

A los niños del HIMFG, que siempre estan dispuestos a brindar una sonrisa.

**A mis asesores, profesores y maestros, que con su paciencia, guía y consejos ayudaron a forjar este camino,
a todos ellos no me cansaré de agradecerles.**

Tabla de contenido

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
AGENTE ETIOLÓGICO.....	8
EPIDEMIOLOGÍA.....	9
ENFERMEDAD DE LYME EN MÉXICO.....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
DIAGNÓSTICO.....	12
TRATAMIENTO.....	13
ANTECEDENTES.....	13
HISTOPATOLOGÍA.....	14
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS.....	15
ENFERMEDAD MIOCÁRDICA.....	15
DIAGNÓSTICO.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
Obtención de las muestras.....	20
Obtención de datos clínicos.....	21
Extracción del DNA genómico.....	21
PCR anidada.....	22
Criterios de Inclusión.....	23
Criterios de exclusión.....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.....	24
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	24
RESULTADOS PREELIMINARES.....	26
DISCUSIÓN PRELIMINAR.....	28
CONCLUSIÓN PRELIMINAR.....	28
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	30
REFERENCIAS.....	31

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Lyme es causada por *Borrelia burgdorferi sensu lato*, una bacteria transmitida por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*, es una entidad emergente en nuestro país, que dada su sintomatología y debido a que ha sido una enfermedad de descarte frente a diversos padecimientos, en años anteriores había sido subdiagnosticada. La frecuencia de dicha enfermedad ha ido en aumento en el territorio nacional en los últimos años.

Metodología. Estudio descriptivo, observacional y transversal, donde se estudió la frecuencia de infección por enfermedad de Lyme en tejido cardíaco, de biopsias de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que hayan presentado carditis no congénita o de origen no determinado, del año 2000 al año 2015, entre 1 y 18 años de edad, con laminilla y bloque de parafina en adecuadas condiciones; se evaluarán características clínicas de los pacientes y se buscarán las características morfológicas, así como se buscará por PCR la presencia de la bacteria en las muestras.

Resultados. se encontraron 17 autopsias con diagnóstico de carditis/miocardiopatía no especificada durante el periodo de enero del 2000 a octubre de 2015, de los cuales sólo 5 cumplieron los criterios de inclusión. Durante la segunda revisión de las laminillas no se encontraron microorganismos en las biopsias y predominaron los cambios hipertróficos de los cardiomiocitos, caracterizados por el incremento en el tamaño de las fibras musculares, aumento del tamaño del núcleo, el cual además es irregular, con nucléolos evidentes, el citoplasma es intensamente eosinófilo. Al momento de estudiar con PCR las muestras, se encontró una frecuencia del 20%, encontrándose un caso positivo para el polimorfismo BCT3518 (*ospC*) que codifica para proteínas de la superficie de la bacteria. El caso dio positivo en un paciente proveniente del estado de Puebla, con factores de riesgo como convivencia con animales posibles vectores, vivienda en área de riesgo, manifestaciones cardíacas con miocardiopatía dilatada y falla cardíaca con miocarditis. Sin recibir tratamiento antibiótico previo.

Conclusión. Existe un subdiagnóstico al momento de sospechar en Enfermedad de Lyme. Es importante que se sospeche en esta etiología y se aborde de manera adecuada, realizando una historia clínica completa, solicitando los estudios complementarios necesarios

para el diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que de no ser así, podrían presentarse manifestaciones graves. Encontramos útil la toma de biopsia y su adecuada descripción, pero el diagnóstico definitivo sigue siendo a través de la PCR para polimorfismos específicos de la bacteria.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme es una entidad relativamente nueva en nuestro país, es una enfermedad infecciosa causada por *Borrelia burgdorferi* sensu lato, una bacteria transmitida por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*.

B. burgdorferi puede afectar múltiples órganos y sistemas durante su fase temprana de diseminación, inclusive el corazón. La principal manifestación es un fallo autolimitado en el sistema de la conducción a nivel del nodo atrio-ventricular. Puede ocurrir daño miocárdico y pericárdico, tiene también a ser autolimitado con el adecuado tratamiento médico.

El diagnóstico de carditis provocada por *B. burgdorferi* requiere la asociación entre la historia clínica del paciente, los datos clínicos y los datos de laboratorio. La biopsia de endocardio, revela una banda con fintrados de *B. burgdorferi*, así como aglomeración de macrófagos, el cual si se cultiva puede dar positivo.

En el presente trabajo se presentan los aspectos generales de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, y en particular las manifestaciones cardíacas, correlacionándolas con hallazgos histopatológicos.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Lyme, es una enfermedad emergente en el territorio mexicano, es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sensu lato, es del grupo de enfermedades transmitidas por vector, en este caso las garrapatas del género Ixodes. Es una enfermedad multisistémica sin embargo la presentación clínica dependerá del estadio en que se encuentra el paciente. Los datos clínicos más relevantes incluyen al eritema migrans, afección al sistema nervioso central, artritis y carditis.ⁱ

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron descubiertas en el año de 1977 por el investigador Allen Steere y colaboradores quienes describieron una artritis de origen desconocido precedida por un eritema anular en 39 niños y doce adultos provenientes de la zona rural de Lyme en Connecticut por lo que llamaron a este padecimiento Enfermedad de Lyme.ⁱⁱ Después de 5 años de investigación el doctor Steere y colaboradores hicieron público el estudio sobre la etiología infecciosa y se describió el agente causal. En noviembre de 1981 el Dr. Willy Burgdorfer, describió a la espiroqueta que causa la Enfermedad de Lyme, nombrando a la bacteria *Borrelia burgdorferi* en su honor.ⁱⁱⁱ

AGENTE ETIOLÓGICO

El género *Borrelia* está formado por más de 20 especies y dos categorías mayores: sensu lato y sensu stricto. A su vez se divide en múltiples genopecies. *Borrelia burgdorferi* es una bacteria gramnegativa, helicoidal, microaerofílica, que mide 0.33 x 10-20 micrometros de diámetro a diferencia del resto de las bacterias gramnegativas, ésta carece de lipopolisacáridos y posee abundantes lipoproteínas de superficie^{iv}. El genoma bacteriano esta compuesto por un cromosoma ADN lineal de 1 kb, 22 plásmidos y el genóforo bacteriano que contiene 853 genes. El cromosoma de *Borrelia* es pequeño comparándolo con otros cromosomas bacterianos, contiene 1,521,419 pares de bases y no posee genes para biosíntesis celular. Lo que explica que tenga que vivir su ciclo biológico como parásito obligado y a crecer en medios de cultivos complejos.^v Además posee una organización única de los genes que codifican para las subunidades ribosomales del ácido ribonucleico. Tienen una copia simple del gen de la subunidad 16S y dos copias repetidas en tándem de los genes que codifican para las subunidades 23S.^{vi} Cuando las condiciones no son favorables para la

multiplicación de la espiroqueta, como la presencia de antibiótico, el líquido cerebro espinal o medios con déficit de nutrientes, las espiroquetas cambian su morfología a esferoplastos o formas L o quistes no móviles, a esto se le atribuye la supervivencia por largos periodos en el sistema nervioso central y en las articulaciones, así como la desaparición de los anticuerpos dependientes de pared celulares; cuando las condiciones regresan a la normalidad, las bacterias revierten a su forma original.^{vii}

B. burgdorferi tiene distintas variaciones en proteínas de superficie (Osp). OspA y OspC, ésta última facilita la infección de la bacteria dentro de la piel y en ausencia de la misma, la bacteria es incapaz de establecer una infección de manera eficiente en el hospedero.^{viii ix}

EPIDEMIOLOGÍA

La borreliosis es una enfermedad de frecuencia importante en territorio Norteamericano y Europeo, el riesgo de contraer la enfermedad está directamente relacionado con la prevalencia de garrapatas y de los reservorios, así como la exposición en zonas endémicas. Epidemiológicamente la enfermedad de Lyme está distribuida en la gran mayoría de los países europeos, algunos países asiáticos y particularmente en tres zonas de Estados Unidos que son, la Costa Noreste, Minnesota y California, donde la prevalencia varía de 1 a 10%. En el periodo de 1992-2013 se reportaron 430,349 casos, con una incidencia anual en el 2013 de 27,203 casos confirmados. La incidencia se incrementa de sur a norte y de oeste a este en Europa, con una incidencia aproximada de 0.3 por 100,000 habitantes en Reino Unido, a 130 por cada 100,000 en Austria; en Francia la incidencia es de 9.4 por cada 100,000 habitantes.

En 2013 se realizó la conferencia internacional de Lyme Boreliosis y otras enfermedades transmitidas por picadura de insectos, donde el Centro de control y prevención de enfermedades (CDC) estimó que cada año hay cerca de 300,000 casos de EL, 10 veces más de los casos reportados, existiendo un subdiagnóstico de dicha entidad.^x

Durante los últimos años se ha encontrado un incremento en la incidencia de la Enfermedad de Lyme en personas hispanas en Norteamérica, asociado al aumento de la población hispana en territorio estadounidense y a que dicha población ocupa puestos de trabajos relacionados con la jardinería, ganadería y agricultura, factores de riesgo para presentar borreliosis; se realizó un estudio en Estados Unidos, que comparaba la intensidad de los síntomas en población hispana versus población estadounidense, reportando que las manifestaciones clínicas como el eritema migrans, artritis y el bloqueo atrio ventricular se veían con mayor intensidad en población hispana, probablemente asociados a diferencias genéticas ^{xi xii}.

ENFERMEDAD DE LYME EN MÉXICO

El cambio climático, la migración humana y animal, han provocado un aumento en el número de casos en México. La distribución del vector y sus hospederos en México es amplia, se ha reportado que en el territorio nacional las garrapatas del complejo *Ixodes ricinus* son los vectores competentes para transmitir a la bacteria *B. Burgdorferi* al humano, ratones y venados, en sus dos primeros estadios de su desarrollo, donde se alimenta de roedores *Peromyscus* que son los principales reservorios en Norteamérica y del venado de cola blanca que es el principal reservorio en México, el cual lo podemos encontrar en los estados de Durango, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Yucatán, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Guerrero, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Estado de México y Morelos. ^{xiii}

Se tiene reportado desde el año de 1991 los primeros casos clínicamente sugestivos de signos de Enfermedad de Lyme en Sinaloa y Monterrey. ^{xiv xv} En el año de 1999, en la Encuesta Seroepidemiológica Nacional detectó una seroprevalencia de infección por *B. Burgdorferi* del 1.1% por ELISA y 0.3% confirmado con Western Blot. ^{xvi}

En el 2003 la Dra. Gordillo, *et al*, reportaron una seroprevalencia de la infección por *B. Burgdorferi* en población del Noreste del país (Nuevo León y Tamaulipas) de 6.3% y de la Ciudad de México con 3.4%; en el 2007 se confirman en el país los primeros casos con manifestación enfermedad cutánea y neurológica procedentes de la Ciudad de México y del estado de Quintana Roo. ^{xvii xviii} Desde esa fecha el número de casos ha ido en aumento; sin embargo no existen cifras oficiales que reporten la incidencia de los casos.

En el Hospital Infantil de México, se comenzaron a realizar pruebas diagnósticas utilizando PCR para detectar EL en el año 2014. El primer caso reportado dentro del HIM FG se describió en mayo del 2014, en un paciente procedente de Michoacán.^{xix}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se clasifican en tres estadios^{xx}:

1. La enfermedad temprana/aguda localizada. Aparece en el sitio de la mordedura de la garrapata entre los 3 y los 30 días, el signo característico es el eritema migrans, el cual se encuentra en cerca de 90% de los pacientes; la lesión se caracteriza por ser una mácula o pápula de color rojo que se expande, usualmente es asintomática, pero llega a presentar prurito o dolor y puede estar acompañado de síntomas sistémicos como fiebre, cefalea o linfadenopatía regional.

2. Enfermedad temprana/aguda diseminada. Se caracteriza por presentar eritema migrans múltiple y aparecen lesiones secundarias aproximadamente entre 3 a 5 semanas posteriores a la mordida de la garrapata, las cuales consisten en múltiples lesiones eritematosas anulares similares a la lesión primaria pero de menor tamaño. Otras manifestaciones son parálisis de nervios craneales, en particular del nervio facial, meningitis, carditis, la cual se manifiesta con un intervalo PR prolongado o en ocasiones con bloqueo aurículo-ventricular completo.

3. Enfermedad tardía. Ocurre de semanas a meses después de la infección inicial, se caracteriza por la aparición de artritis, usualmente monoarticular, y en ocasiones poliarticular. Afecta a las grandes articulaciones, en particular a la rodilla.

Dentro de la patogenia de la enfermedad, *B. Burgdorferi* ataca ciertas integrinas del huésped, provocando una respuesta inflamatoria, afectando la producción de glicosaminoglucanos y de proteínas de la matriz extracelular, esto puede explicar el tropismo por ciertos tejidos como las fibras de colágeno en la matriz extracelular del corazón, sistema nervioso y articulaciones.

Dentro de las defensas del cuerpo humano se encuentra bien descrita la respuesta inmune innata para el control temprano de la infección. El rol del complemento en el control de la infección esta tambien descrito. En modelos murinos el C3 se ve incrementado, sin embargo *B. Burgdorferi* produce proteínas específicas que facilitan la infección y diseminación. En otro modelo murino, la molécula C3H del complemento, en casos de carditis ha visto incrementada, asi mismo los infiltrados de macrófagos y células T. En estos modelos, el ataque a las espiroquetas a través de mecanismos celulares, parecen ser los factores determinantes para la resolución de la enfermedad cardiaca.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza principalmente con el hallazgo de anticuerpos para *B. Burgdorferi* en suero. El cultivo de ésta bacteria es difícil, debido a su dificultad para su aislamiento, y suele ser de mayor utilidad en biopsias de piel, lavado cutáneo de lesiones u otro tejido afectado, debido a su pequeño genoma requiere de un medio complejo y condiciones microaerofilicas para su crecimiento in vitro. Bajo las mejores circunstancias, el crecimiento es lento, dos de los medios que se utilizan son el de Barbour-Stoenner-Kelly y Kelly-Pettenkofer^{xxi}, uno de los ingredientes claves de dicho medio es contener N-aceilglicosamina.^{xxii} La histopatología es el método aplicable para el estudio de biopsias de tejidos dañados, donde se suele evidenciar edema, depósitos de mucina e infiltrados perivascuales de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, se utilizan tinciones especiales de plata, Fas o inmunoperoxidasa. El uso de serología se deja en manos expertas por la dificultad para la interpretación de los estudios de inmunoensayo enzimático (ELISA por sus siglas en inglés); además de que tienen una alta reactividad cruzada con otras espiroquetas y el resultado depende del estadio clínico de la enfermedad. Para confirmar un caso positivo después del ELISA con antígeno completo se debe realizar inmunotransferencia (Western-blot) que incrementa la especificidad a más de 95%, este es el criterio diagnóstico aceptado en la actualidad.^{xxiii}

Debe realizarse un adecuado diagnóstico diferencial, según el estadio de la enfermedad, por ejemplo, el eritema migrans debe diferenciarse del eccema numular, del granuloma anular e

incluso de la celulitis. Cuando se presenta algún grado de carditis deben descartarse agentes virales en particular enterovirus.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual, según la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas, para enfermedad localizada y diseminadas tempranas, es vía oral con doxiciclina o amoxicilina durante 14 días. Paciente que se encuentran con eritema migrans y carditis sin bloqueo completo, pueden tratarse con medicación vía oral. En la etapa tardía de la enfermedad se recomienda agregar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El tratamiento intravenoso se reserva para daño a sistema nervioso central (meningitis). El tratamiento en niños se ha trasladado de estudios y del tratamiento llevado en adultos, aunque se recomienda que en niños menores de 8 años la medicación se lleve a cabo con cefuroxima como alternativa para evitar los efectos adversos provocados por la doxiciclina en el esmalte dental.^{xxiv}

El pronóstico de la enfermedad, cuando el tratamiento es oportuno es excelente. Hasta el 60% de los casos no tratados evolucionan a cuadros crónicos y persistentes con fatiga, radiculopatía, artritis, y parálisis facial.

ANTECEDENTES

La carditis originada por borreliosis es definida como un bloqueo de la conducción AV agudo, generalmente de segundo o tercer grado, acompañado del diagnóstico de enfermedad de Lyme. La carditis provocada por la enfermedad de Lyme es vista en un 4 a un 10% de todos los pacientes con infección por *B. burgdorferi*. Sin embargo la incidencia en niños no ha sido aun bien definida, diferentes estudios han encontrados que varía de menos del 1% hasta el 16%.^{xxv} La principal manifestación de la carditis originada por la EL son trastornos de la conducción que comunmente involucran el nodo atrioventricular. Además los pacientes pueden presentar pericarditis, endocarditis, miocarditis, derrame pericárdico, infarto al miocardio, aneurismas coronarios, prolongación del intervalo QT, taquiarritmias y falla

cardiaca congestiva^{xxvi}. Durante el periodo de 2001 al 2010, un total de 256,373 casos de enfermedad de Lyme fueron reportados a la CDC, de esos el 68% incluyó información clínica, y de esos, el 1.1% se identificaron con presencia de carditis.^{xxvii}

El adecuado diagnóstico, requiere elaborar un análisis completo entre la historia clínica del paciente, sus datos clínicos, y sus datos de laboratorio. Dentro del cuadro clínico que puede presentar el paciente se encuentra síncope, disnea, palpitaciones y angina de pecho, los cuales se ha documentado que se autolimitan con el tratamiento antibiótico en hasta 6 semanas.

La media de edad de presentación en EU fue de 41 años y en niños la mayor frecuencia se dio entre los 5 y los 14 años de edad. El primer caso de carditis por EL se reportó en 1980 cuando el Investigador Steere., et al, describieron 20 casos en Estados Unidos. Usualmente la carditis producida por Lyme ocurre entre junio y diciembre^{xxviii}

Esta estimado que entre el 4 y el 10% de los pacientes en EU con enfermedad de Lyme no tratada desarrollan carditis, sin embargo existe una prevalencia alta, de hasta el 30% de carditis asintomática.

HISTOPATOLOGÍA

Histologicamente existe una inflamación caracterizada por infiltrado transmural, compuesta tempranamente de neutrófilos y macrófagos. Esto es seguido por infiltración de linfocitos, con los que se crea una banda o placa característica. Puede ocurrir también necrosis del miocito con fibrosis endocárdica e intersticial. Los pequeños vasos muestran frecuentemente edema de las células endoteliales, mientras que los grandes vasos muestran infiltrado en la adventicia con la pérdida de la reticulina e incremento en la deposición del colágeno. Éste último hallazgo es característico de la carditis provocada por enfermedad de Lyme y lo distingue de miocarditis provocadas por otras espiroquetas, como el *Treponema palladium*. Se debe distinguir también de la miocarditis provocadas por enfermedad reumática, ésta última se caracteriza por una inflamación de forma más localizada.^{xxix}

Se ha logrado también hallar a las espiroquetas en biopsias de endocardio y en los especímenes en autopsias, se han encontrado dentro y cerca de los infiltrados celulares, y entre las fibras musculares del miocardio. De ciertas biopsias se ha logrado aislar a la bacteria y cultivarla.^{xxx}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS

El espectro de presentación de la enfermedad es variable, y va desde ausencia de síntomas hasta diversos grados de bloqueo atrio ventricular.

Las manifestaciones provocadas por la EL es un daño autolimitado, lo más común es algún grado de bloqueo atrio-ventricular, dentro de los cuales ya han sido reportados casos incluso con bloqueo de tercer grado^{xxxí}. Menos frecuente que los pacientes presenten periarditis, endocarditis, miocarditis, infarto al miocardio aneurismas coronarios, prolongación del segmento QT, taquiarritmias y falla cardiaca congestiva.^{xxxii}

ENFERMEDAD MIOCÁRDICA.

A pesar de las manifestaciones pueden no ser específicas, las mas frecuentes es la presencia de un segmento ST difuso y con cambios en la onda T. En la serie de Steere y colaboradores, observaron que el daño al miocardio podia involucrar cardiomegalia, dilatación y difunción del ventrículo izquierdo con falla congestiva, que en mas de la mitad de los casos fue autodelimitado.^{xxxiii}

DIAGNÓSTICO.

Para sospechar de carditis provocada por EL debemos incluir lo siguiente:

- Estudios de laboratorio.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones o estudio Holter de 24 horas (análisis del ritmo, medición del segmento y del intervalo P-Q, QRS, o algún foco ectópico).
- Radiografía de tórax, en busca de congestión y evaluación del tamaño de la silueta cardiaca.

- Ecocardiograma (diámetro cardíaco, fracción de eyección, anormalidades de movimiento de la pared cardíaca, derrame pericárdico).

Los criterios diagnósticos utilizados para identificar carditis por Lyme incluyen:

- a. Aspectos clínicos: hallazgo reciente de desorden de la conducción AV, en especial en niños, u otras arritmias; signos y síntomas de perimiocarditis, además como historia o existencia previa de eritema migrans o de mordedura de insecto.
- b. Pruebas de laboratorio. Detección de anticuerpos específicos para *Borrelia burgdorferi* en suero. Con la limitación de que si el resultado es positivo, sólo utilizando la serología, no es suficiente para establecer el diagnóstico.
- c. Pruebas especiales (en casos especiales). Se refiere a la detección de ADN de *Borrelia* por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en especímenes de biopsia de tejidos.

La biopsia endomiocárdica es considerada la prueba de oro para el diagnóstico de miocarditis y juega un rol importante, especialmente en casos de diagnóstico complicado. En la EL se muestra un infiltrado transmural característico de bandas con infiltrados de linfocitos. Ocasionalmente las espiroquetas pueden ser identificadas a un lado o dentro de los infiltrados, así como entre las fibras musculares o en el endocardio. Debido a que las espiroquetas se identifican esporádicamente junto con los infiltrados, sugiere que hay un componente inmunológico importante en este tipo de carditis.

La prueba de PCR para determinar ADN de *borrelia* en tejido miocárdico puede ayudar a establecer el diagnóstico. Sin embargo tiene sus limitaciones, debido a que se debe tomar una adecuada muestra y la determinación debe hacerse en un laboratorio especializado.^{xxxiv}

Imagen 1.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Lyme, es una enfermedad recientemente reconocida en nuestro país, no fue si no en la década pasada que se reportaron los primeros casos en niños. Es importante resaltar que debido a la migración poblacional, a los hábitos ocupacionales, y a que los reservorios del vector han aumentado, no podemos establecer con precisión en que momento iniciaron los casos no reportados de Enfermedad de Lyme (EL) en edad pediátrica, debido a que las manifestaciones iniciales de la enfermedad tienen a confundirse con otras entidades.

A pesar de que actualmente existen mejores métodos diagnósticos, hace unos años, esta enfermedad estuvo subdiagnosticada, y al no ser una enfermedad de reporte obligatorio ante la Dirección General de Epidemiología, no se tienen los datos clínicos suficientes para establecer la prevalencia o incidencia en el territorio nacional.

En nuestro Hospital, se comenzaron a realizar las primeras **pruebas en el año 2014**, por lo que pudo haberse subdiagnosticado, además de que era poco sospechada ante un cuadro de carditis o miocarditis de causa desconocida. Por lo cual decidimos evaluar la frecuencia de enfermedad de Lyme en tejido cardíaco de pacientes con cardiopatía de origen desconocido no congénito en un hospital de tercer nivel, tomando como referencia nuestra Institución de forma retrospectiva a partir del año 2000 y hasta el 2015.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de enfermedad de Lyme en tejido cardiaco de pacientes con cardiopatía no congénita del 2000-2015 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

1. La EL es actualmente una enfermedad el cual ha tenido un incremento de casos a nivel mundial, y su relevancia clínica por las secuelas que puede dejar si no es tratada, puede conllevar un grave problema de salud.

2.- Se tiene reporte de casos de Lyme en México desde el año 1991 en el norte del país, y en la Ciudad de México comenzaron a reportarse a partir del año 2003, No tenemos casos registrados antes del año 2014 HIMFG debido a que las pruebas diagnósticas en nuestro hospital comenzaron después a éste.

3.- Debido a la falta de herramientas diagnósticas en nuestro país para el dx de EL se puede deducir que pacientes que llegaron a presentar carditis sean por Borrelia y no hayan sido oportunamente identificados.

4. Debido a que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, los primeros estudios realizados para diagnosticar EF fueron en el año de 2014, no tenemos evidencia de aquellos casos que pudieron haber sido causados por esta etiología y debido a la limitación de recursos no pudieron ser diagnosticados.

5. Debido al aumento en frecuencia e incidencia de la enfermedad de Lyme, y que en años anteriores no se sospechaba como diagnostico diferencial para descartar carditis, existió un subdiagnóstico y aumento de la mortalidad de los casos.

6. Las manifestaciones cardiacas aunque poco frecuentes dentro de las manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Lyme son causa de complicaciones graves en niños que presenten dicha entidad, y anteriormente al no sospecharse no sólo en nuestro hospital, sino en la mayoría del país, pudieron haber provocado la muerte en algunos pacientes.

7. El adecuado diagnóstico temprano y tratamiento oportuno mejorará el pronóstico de éstos pacientes.

8. No existe información en nuestro país que ayude a evidenciar la presencia del agente causal en tejido cardiaco en biopsias de pacientes con carditis de etiología desconocida.

9. Es el primer estudio retrospectivo de éste tipo, buscando en biopsias de pacientes con carditis/miocardiopatía de etiología no identificada no congénita EL.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar la frecuencia de infección por enfermedad de Lyme en tejido cardiaco en biopsias de pacientes con diagnóstico de miocardiopatía/ carditis no especificada sin cardiopatías congénitas.

Objetivos Específicos

a. Describir las alteraciones histopatológicas de la enfermedad de Lyme.

b. Identificar las alteraciones miocárdicas que se encuentran con mayor frecuencia asociadas a la enfermedad de Lyme.

c. Identificar alteraciones clínicas en los pacientes en los que se encontraron enfermedad de Lyme.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Estudio transversal Retrospectivo, descriptivo, observacional.

En este estudio participó el servicio de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez para la revisión y descripción de laminillas de biopsias de tejido cardiaco. Se contó con la colaboración de médicos del servicio de Infectología para determinar las variables infectológicas y realizar la PCR en las biopsias de los pacientes que presentaron anomalías en el tejido cardiaco compatibles con enfermedad de Lyme. Participó un médico residente de pediatría para la revisión de expedientes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se dispuso de un equipo de cómputo para realizar texto, gráficos y análisis estadístico para la elaboración del documento presente.

Población de estudio: Pacientes pediátricos, ambos sexos, con diagnóstico de carditis/miocardopatía no congénita en el HIM que cuenten con biopsia y laminilla de tejido cardiaco y expediente clínico completo disponible.

Obtención de las muestras

Se buscó en los archivos de Patología, los estudios de autopsia con diagnóstico de carditis/miocardopatía no especificada no congénita de pacientes pediátricos, entre el periodo de enero del año 2000 a octubre del año 2015.

Se evaluaron laminillas de tejido cardiaco para corroborar su adecuado estado.

Se seleccionaron y se obtuvieron los bloques de parafina con tejido cardiaco de dichos estudios.

Obtención de datos clínicos.

Se buscó en el archivo clínico los expedientes de los pacientes seleccionados y se obtuvo la historia clínica completa para recabar las variables de los casos de autopsia.

Se realizó un formato para recolectar los datos de cada paciente (ver anexo1), en donde integran características clínicas, y demográficas, así como hallazgos electrocardiográficos, uso de antibióticos, etc.

Se elaboró una base de datos en Excel donde se vació toda la información. Posteriormente se analizaron los datos en el paquete estadístico SPSS.

Extracción del DNA genómico.

Una vez clasificados los casos se obtuvo el DNA genómico a partir de un corte de 8 μ M del bloque de parafina utilizando el siguiente método:

1. El corte se desparafina en 2 incubaciones con 500 μ L de xileno a 40° C, y 2 baños con 500 μ L de alcohol etílico absoluto. Se deja secar el tejido posterior al último paso de alcohol.
- 2.- Se procede a la digestión del tejido con 180 μ l de buffer de lisis: Tris pH 8.3, 10 mM, EDTA 5 mM, SDS 5%; y 20 μ l de proteinasa K; durante 1 día a 37° C.
- 3.- Posteriormente se centrifuga a 5 000 rpm/1min, se toma el sobrenadante y se precipita el DNA con 200 μ L de isopropanol a -20° C durante una noche.
- 4.- Se colectó el DNA por centrifugación a 5 000 rpm/1min y se secó a 37° C por 5 min. Se resuspendió en 20 μ l de agua libre de nucleasas y se cuantificó la concentración de DNA en un Nanodrop, Genova Nano de JENWAY .

PCR en punto final

La PCR en punto final es una técnica con 98% de sensibilidad y 99.8% especificidad, teniendo como genes para *Borrelia* spp. BCT3518 (*ospC*) y BCT3517 (*flagellin*).

Los oligonucleótidos fueron sintetizados por IDT (integrated DNA technologies California, USA). La mezcla de reacción y templados de cada bacteria se tomaron de lo publicado por los diferentes autores y modificando a las temperaturas específicas de la región.

Como métodos de control para la técnica, se incluyó un control positivo el DNA y como control negativo agua inyectable, además tomamos como control negativo los pacientes que contaron con biopsia adecuada pero que contaban con diagnóstico de cardiopatía congénita. Los productos de amplificación para la PCR anidada se analizaron por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% IBI (Shelton Scientific, Inc. CT. USA) en solución amortiguadora TAE a 75 voltios. Se agregaron 10µl de cada producto de PCR por pozo más 2µl de solución para marcar con azul de bromofenol y el marcador de peso molecular de 1kb Ladder en cada gel. La cantidad de DNA del producto de PCR se determinó mediante la cuantificación de masa con el Fago Lambda (1ng/ µl).

Secuenciación

Los productos de PCR anidado de los diferentes genes amplificados de las muestras clínicas, fueron secuenciados en el Laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México con el equipo Applied Biosystem y la enzima BigDye 3.0 usando el protocolo descrito por el fabricante, de manera automatizada en base de datos se registra el electroferograma al término del programa y se hace la lectura de las secuencias. Los resultados de las secuencias fueron analizadas con el Software Chromas 223 para la búsqueda del homólogo más cercano mediante la página de Internet de la NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Una vez obtenidos los fragmentos amplificados, por medio de electroforesis, se compararon los pesos moleculares con los controles positivos en las columnas de geles de acrilamida.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes pediátricos, con carditis/miocardiopatía no especificada, de origen no congénito.
2. Pacientes que cuenten con biopsia de tejido cardíaco con adecuada conservación.
3. Pacientes que cuenten con laminilla de tejido cardíaco con adecuada conservación.
4. Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes que al momento de su revisión de expediente se encuentre el diagnóstico de cardiopatía de otro origen (congénito o infeccioso identificado).
2. Pacientes con expediente clínico incompleto o que no se encuentre en el archivo clínico.
- 3.- Bloque de parafina extraviado al momento de la búsqueda de la pieza.
- 4.- Reporte de patología al momento de la búsqueda se encuentre extraviado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó dentro las normas establecidas por la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud, una investigación de riesgo mínimo, ya que se empleó material documental. Dicha información fue resguardada de forma confidencial.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Univariado: Se utilizará para describir a la población medidas de resumen, de tendencia central y de dispersión según corresponda.

Análisis bivariado: Se utiliza para comparar las variables dependientes entre las variables independientes. Se realiza mediante medidas de asociación con cálculo de la razón de momios con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

Serán analizadas con el paquete estadístico SPSS v23.0

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
SEXO	Clasificación en hombres o mujeres dependiendo sus características físicas, anatómicas y constitutivas	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Nominal
CARDITIS	Histopatología con banda linfocítica, agregados de macrófagos o presencia de espiroquetas en la biopsia.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal
BLOQUEO AV	El bloqueo AV de primer grado es la prolongación anormal del intervalo PR mayor de 0.20 segundos. Bloqueo AV de segundo grado tipo I y tipo II. El tipo I (Wenckebach) es la prolongación progresiva del intervalo PR antes que un latido no se conduzca a los ventrículos (bloqueo) y un intervalo PR más corto después del latido bloqueado. El tipo II (Mobitz) son intervalos PR fijos antes y después de los latidos bloqueados. El bloqueo AV de tercer grado es la ausencia total de conducción auriculoventricular (disociación AV).	1. Bloqueo de primer grado. 2. Bloqueo de segundo grado 3. Bloqueo de tercer grado	Cualitativa Nominal
BIOPSIA ADECUADA	Bloque de parafina que contiene biopsia de tejido cardiaco en adecuadas condiciones para su uso y estudio.	1. presente 2. ausente	Nominal Cualitativa
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	Uso de medicamentos bactericidas para el tratamiento de una infección.	1. Uso de doxiciclina 2. uso de otro antibiótico 3. sin uso de antibiótico	Nominal Cualitativa
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo	1. años y meses	Ordinal Cuantitativa

	hasta su muerte.		
LUGAR DE ORIGEN	Lugar donde una persona reside o lleva a cabo su actividad principal	Estado de la república	Nominal Cualitativa

RESULTADOS

Se realizó el presente estudio en el servicio de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el cual se encontraron 17 autopsias con diagnóstico de carditis/miocardiopatía no especificada durante el periodo de enero del 2000 a octubre de 2015; de las cuales se identificaron 7 pacientes con criterios de inclusión, sin embargo 2 carecían de bloque de parafina para su estudio. Se eliminaron 12 pacientes, de ellos 6 por contar con cardiopatía congénita asociada, 4 de ellos no se halló el expediente clínico, y 2 más por no contar con bloque de parafina. Sin embargo de estos 4 pacientes con tejido que fueron eliminados fueron considerados como controles negativos al momento de realizar la prueba de PCR (tabla 1).

La edad de los pacientes fue de entre 3 meses a 15 años, con una media de 9 años, el resto de las características demográficas se describen en la tabla 2.

En la tabla número 3, se muestran las características propias de la EL que se buscaron en nuestros pacientes; el total de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión procedían de lugares con alta prevalencia de Enfermedad de Lyme (100%), como lo fueron los estados de Guerrero (n=2), Guanajuato (n=1), Puebla (n=1) y San Luis Potosí (n=1); la mayoría de los pacientes tuvieron convivencia con animales que son reservorio de vectores.

Así mismo se comparó el primer resultado de las biopsias de cada paciente contra la segunda revisión realizada durante éste estudio. Los hallazgos se describen en la tabla 4 y 5.

En los cortes histológicos examinados de los casos seleccionados se resumen en la tabla 5 donde predominan los cambios hipertróficos de los cardiomiocitos, caracterizados por el incremento en el tamaño de las fibras musculares, aumento del tamaño del núcleo, el cual

además es irregular, con nucléolos evidentes, el citoplasma es intensamente eosinófilo, otro cambio observado fue edema intersticial en prácticamente todos los casos, los cambios hipóxicos también dominaron, los cuales se caracterizan por la contracción de las fibras, cambios vacuolares del citoplasma y pérdida de núcleos. En dos casos predominó la inflamación crónica (07-25 y 01-56) donde se observaron linfocitos maduros en el intersticio y en el endocardio. En ninguno de los casos se observa infartos o vasculitis. Las arterias coronarias no mostraron alteraciones morfológicas y estructurales, al igual que las válvulas. No se identificó infección por microorganismos a la microscopía de luz.

Al analizar la PCR se encontró una frecuencia de EL del 20% (n=1). Se identificó un caso positivo para el polimorfismo BCT3518 (ospC) por PCR, que codifica para proteínas de la superficie de la bacteria (tabla 6). Dicho caso (08-09) se trató de un paciente masculino de 5 años de edad, con factores de riesgo identificados como vivienda en lugar de riesgo (Puebla), así como convivencia con animales probables vectores. A su ingreso en la historia clínica se refiere presentar dermatosis no especificada, desconocemos si se trató de eritema migrans. No refieren historia de fiebre. Presentó al inicio de su cuadro disnea de pequeños esfuerzos, debutó con insuficiencia cardíaca, iniciando manejo en otro centro hospitalario con furosemide, captopril y espironolactona, sin sospecha de cuadro infeccioso. Se refiere a nuestro hospital y se valora por el servicio de Cardiología con EKG en ritmo sinusal. Se considera miocardiopatía dilatada. Se sospechó miocarditis aguda y se dio tratamiento aminérgico, así mismo se inicia manejo con Gammaglobulina a 2 g/kg dosis en dosis única sin mejoría del cuadro, sin recibir antibioticoterapia, sin presentar mejoría se administran bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg dosis por tres días, sin mejoría, presentó paro cardíaco. Este paciente al momento de la primera visualización de la biopsia de tejido cardíaco se encontró aumento del tejido fibroso entre los haces musculares, necrosis y hemorragia en el miocardio y pericardio, al momento de la segunda visualización se encontró edema y cambios hipertróficos, hallazgos que coinciden con los descritos en la literatura que se han encontrado en biopsias de pacientes con EL.

DISCUSIÓN

Es el primer estudio que se realiza de manera retrospectiva en muestras biológicas de tejido cardiaco con diagnóstico de miocardiopatía sin etiología identificada de autopsias en un hospital de tercer nivel de atención, analizando con microscopía y PCR las biopsias de pacientes con probable enfermedad de Lyme. Debido a la importancia que ha adquirido ésta enfermedad en los últimos años es de gran relevancia identificar los casos de EL aún de manera retrospectiva, para dar una idea del subdiagnóstico de la misma.

CONCLUSIÓN

Al encontrar un caso positivo dentro los pacientes con factores de riesgo y con diagnóstico de carditis/miocardiopatía de etiología no identificada, nos habla de que existe un subdiagnóstico al momento de sospechar en Enfermedad de Lyme, mucho de esto por falta de recursos para el diagnóstico. Es importante que se sospeche en esta etiología y se aborde de manera adecuada, realizando una historia clínica completa, solicitando los estudios complementarios necesarios para el diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que de no ser así, podrían presentarse manifestaciones graves de la EL tales como las manifestaciones cardíacas como en el caso reportado.

Encontramos útil la toma de biopsia y su adecuada descripción, ya que eso nos orienta en el diagnóstico, pero el diagnóstico definitivo sigue siendo a través de la PCR para polimorfismos

especificos de la bacteria, recursos con los que nuestro hospital no contaba hasta hace unos años, por lo cual concluimos que ante la sospecha de EL, miocardiopatía sin etiología identificada o fiebre de origen oscuro se debe realizar PCR en busca de *B. burgdorferi*.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La limitación del estudio fue principalmente en la recolección de datos en el expediente clínico, al ser un estudio retrospectivo y retrolectivo y depender del interrogatorio de una tercera persona, en algunas ocasiones no se contaba con la semiología necesaria para establecer el diagnóstico, además por la antigüedad de algunos expedientes, no se encontraron ya en la bodega del archivo clínico, al igual que las muestras de patología algunas no se encontraron. Se debe ampliar la muestra.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Jul-Oct 2015		Nov/dic 2015		ene/feb 2016		Mar/abr 2016		may/jun 2016		Jul/ago 2016		Sep/oct 2016		Nov/dic 2016		Ene/feb 2017	
Revisión de literatura	x	x																
Elaboración de protocolo	x	x	X															
Inclusión de pacientes (revisión de laminillas)			x	x	x		x		x		x		x					
Elaboración de base de datos			x	x	x		x		x		x		x					
Análisis e interpretación de resultados													x		x	X		

Redacción manuscrito	de										X	x	x	
Presentación final														x

REFERENCIAS

- ⁱ Murray T, Shapiro E. Lyme Disease. Clin Lab Med. 2010 March ; 30(1): 311–328
- ⁱⁱ Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. Arthritis Rheum 1977; 20:7.
- ⁱⁱⁱ National Institute of Allergy and Infectious diseases. A History of Lyme Disease, Symptoms, diagnosis, treatment and prevention (citado 10.05.16) tomado de:
<http://www.niaid.nih.gov/topics/lymeDisease/Pages/history.aspx#symptoms> ultima actualización julio 2015
- ^{iv} García M, et al. Enfermedad de Lyme actualizaciones. Gaceta médica de México. 2014;150:84-95
- ^v Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. Clin Microbiol Rev. 2005;18(3):484-509.
- ^{vi} Davidson BE, MacDougall J, Saint Girons I. Physical map of the linear chromosome of the bacterium *Borrelia burgdorferi* 212, a causative agent of Lyme disease, and localization of rRNA genes. J Bacteriol. 1992;174(11):3766-74.
- ^{vii} Rodríguez C. Actualización acerca de *Borrelia burgdorferi* sensu lato y enfermedad de Lyme. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2013;65(2): 149-165
- ^{viii} Ramamoorthi N, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect mammalian host. Nature. 2005; 436 (7050): 573
- ^{ix} Grimm D, et al. Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: a protein induced in ticks for infection of mammals. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(9): 3142

-
- ^x Centers for Disease Control and Prevention. CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year. (citado 17.05.16) August, 2013 (404) 639-3286. tomado de: <http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0819-lyme-disease.html>
- ^{xi} Skinner C, Flores M, Esquivel J. Evidencia de la enfermedad de Lyme en una población de alto riesgo del noreste de México. *Medicina Universitaria* 2007;9(36):105-11
- ^{xii} Nelson C. Et al. Lyme disease in Hispanics, United States, 2000-2013. *Emerging Infectious Diseases* 2015; 22(3): 522-525
- ^{xiii} Vargas MH. Lyme disease in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1993;35:435-6.
- ^{xiv} Gordillo P. Encuesta seroepidemiológica de enfermedad de Lyme en la República Mexicana. (tesis de posgrado). México DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 1997 (citada 11.05.16) p 2-4. Disponible en http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/IIDL79D5AT6IRHNY4KQU1FGX1GKX9Q6HXIV9VREMNCEJESQ3FG-60947?func=find-b&request=enfermedad+de+lyme&find_code=WRD&adjacent=N&local_base=TES01&x=0&y=0&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=
- ^{xv} Arroyave CM, Támez GR. Enfermedad de Lyme. Informe de dos casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:117-120.
- ^{xvi} Gordillo PMG, Solórzano SF, Torres LFJ, Cedillo RR, Tapia CR, Muñoz HO. Serological evidence of Lyme disease in Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:64-68.
- ^{xvii} Gómez A. Evolución clínica de la neuroborreliosis y enfermedad de Lyme; experiencia en la UMAE Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. (tesis de grado). Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016 (citada 11.05.16) p 5-10. Disponible en http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/IIDL79D5AT6IRHNY4KQU1FGX1GKX9Q6HXIV9VREMNCEJESQ3FG-60947?func=find-b&request=enfermedad+de+lyme&find_code=WRD&adjacent=N&local_base=TES01&x=0&y=0&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=
- ^{xviii} Gordillo-Pérez G, Torres J, Solórzano-Santos F, De Martino S., Lipsker D., Velázquez E. et al. *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1556-1558.

-
- ^{xix} Andrés Hernández. Descripción del cuadro clínico de pacientes con enfermedades transmitidas por garrapata atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México: universidad Nacional Autónoma de México; 2017 (citada 20.05.17) p 5-15. Disponible en http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/KSTD8E23T826S5JPI15QGKPPEFB13SSS6BXR32RRA8IE3DDDJE-55986?func=full-set-set&set_number=020381&set_entry=000001&format=999
- ^{xx} Hofhuis A, Margriet H, et al. Physician reported incidence of early and late Lyme borreliosis. *Parasites & Vectors* (2015) 8:161
- ^{xxi} Ruzić-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Maraspin V, et al. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in MKP and BSK-II medium. *Int J Med Microbiol* 2006; 296 Suppl 40:267.
- ^{xxii} Coulter P, Lema C, Flayhart D, et al. Two-year evaluation of *Borrelia burgdorferi* culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5080.
- ^{xxiii} Cameron D, Maloney E. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther* 2014; 12(9): 1103–1135
- ^{xxiv} Girschick H, et al. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Research and Therapy* 2009, 11:258
- ^{xxv} Esposito S, Bosis S, Sabatini C, et al. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme Disease in children. *International Journal of Infectious Diseases* 17 (2013) e153–e158
- ^{xxvi} Shenthar J, et al. Diagnosis not to be missed: Lyme carditis, rare but reversible cause of complete atrioventricular block. *Indian heart journal* 2014; 66 (2014): 723 - 726
- ^{xxvii} Forrester J, et al. Update on Lyme Carditis, Groups at High Risk, and Frequency of Associated Sudden Cardiac Death – United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014: 63(43);982-983
- ^{xxviii} Fish A, Pride Y, Pinto D. Lyme Carditis. *Infect Dis Clin N Am*; 22 (2008): 275–288
- ^{xxix} Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 1986;50:381-400.
- ^{xxx} Hofhuis A, et al. General practitioner reported incidence of Lyme carditis in the Netherlands. *Neth Heart J* (2015) 23:533–538
- ^{xxxi} Kinjan P Patel, Peter D Farjo, Joy J Juskowich, Ali Hama Amin, James D Mills. Early-onset Lyme carditis with concurrent disseminated erythema migrans. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7(2):53-56

^{xxxii} Koene R, et al. Acute Heart failure From Lyme Carditis. *Circ Heart Fail.* 2012 March 1; 5(2): e24–e26.

^{xxxiii} Hofhuis A, et al. General practitioner reported incidence of Lyme carditis in the Netherlands. *Neth Heart J* (2015) 23:533–538

^{xxxiv} Schefold N. Lyme carditis -diagnosis,treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:202-8

ANEXOS

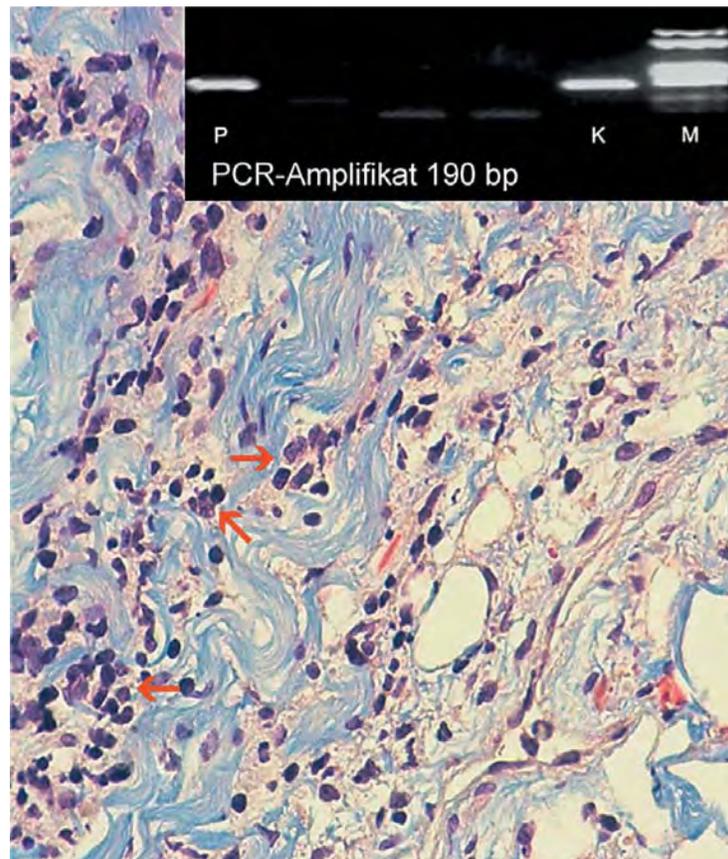


Imagen 1. Histología de una biopsia de tejido cardiaco con carditis por enfermedad de Lyme, en la parte superior se observa la banda que identifica el ADN presente de *Borrelia* por PCR. Histopatológicamente se observan infiltrados de linfocitos (flechas rojas) con fibrosis subendocárdica (matriz azul). (tinción tricrómica de Masson, tomada de Schefold N. Lyme carditis -diagnosis,treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:202-8.)

Tabla 1. Selección de los pacientes por los criterios de inclusión.

CARACTERISTICA	No. De pacientes (%)
(Pacientes totales 17)	
Biopsia adecuada	
Si	9 (52.9)
No	8 (47.0)
Pacientes con cardiopatía congénita	
Si	6 (35.2)
No	7 (41.1)
Se desconoce	4 (23.5)
Paciente con expediente completo	
Si	13 (76)
No	4 (23.5)

Cumple criterios de inclusión	
Si	5 (29.4)
No	12 (70.5)

Tabla 2. Características generales de la población.

CARACTERÍSTICA	NO. DE PACIENTES (%)
No. Pacientes 5	
EDAD EN AÑOS (media ± DE)	9.2 (± 5.02)
GÉNERO	
Masculino	3 (60)
Femenino	2 (40)
LUGAR DE RIESGO	
Si	5 (100)
No	0 (0)

HABITA CON ANIMALES VECTORES	
Si	2 (40)
No	1 (20)
No se encontró dato en la HC	2 (40)

Tabla 3. Alteraciones sugestivas de EL.

CARACTERÍSTICA	No. Paciente (%)
Pacientes (n= 5)	
RECIBIÒ ANTIBIÒTICO PREVIO	
Si	4 (80)
No	1 (20)
ERITEMA MIGRANS	
Si	0 (0)
No	5 (100)

BLOQUEO CARDIACO	
No	4 (80)
Primer grado	0 (0)
Segundo grado	1 (20)
Tercer grado	0 (0)
ALTERACIÓN CUTÁNEA NO ESPECIFICADA	
Si	2 (40)
No	3 (60)
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	
SI	2 (40)
No	3 (60)

Tabla 4. Primera descripción microscópica.

Paciente	Descripción previa
01-56	Cardiomegalia, miocardio hipertrófico. Fibroelastosis de predominio en aurícula izquierda, menor en el ventrículo izquierdo
02-61	Miocardio hipertrófico en ventrículo izquierdo, válvulas con fibroelastosis, fibras miocárdicas vacuoladas y pequeñas, fibras miocárdicas con eosinofilia
07-25	Endocardio con lesión exofítica del ventrículo izquierdo de 0.8 cm. cardiomiopatía hipertrófica, miocarditis focal linfocítica.

07-33	Aurículas con fibroelastosis subendocárdica. Pericarditis aguda moderada, miocarditis linfocítica leve, cardiomiopatía hipertrófica, atrofia de miofibrillas, fibrosis intersticial, infiltración fibroadiposa. Seno auricular, haz derecho e izquierdo de la aurícula con cambios semejantes. Nodo AV con fibrosis extensa atrofia e inflamación. Haz de His: fibrosis leve, atrofia.
08-09	Ventrículo izquierdo moderada hipertrofia de haces musculares. Aumento del tejido fibroso entre los haces musculares. Válvula mitral con grave engrosamiento a expensas de tejido fibroso. Necrosis y hemorragia en el miocardio y pericardio.

Tabla 5. Segunda descripción microscópica.

caso	Inflamación aguda	Inflamación crónica	Vasculitis	Necrosis/infarto	Cambios hipertróficos	Edema intersticial	Hipoxia tisular
07-25	ausente	Escasa intersticial y subendocardica	ausente	ausente	extensos	intenso	moderada
07-33	ausente	ausente	ausente	ausente	extensos	moderado	extensa
08-09	ausente	escasa	ausente	ausente	leve	leve	moderada
02-61	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	leve	leve
01-56	leve	Intenso intersticial/ subendocárdica	ausente	focal	ausente	leve	leve

Tabla 6. Polimorfismos de *B. burgdorferi*

Pacientes (n=5)	Frecuencia (%)
PCR (n=5)	
Positivo	1 (20)
Negativo	4 (80)
Polimorfismos (n= 1)	
BCT3518 (ospC)	1 (100)
BCT3517 (flagellin)	0 (0)

ANEXO 1.

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO, “FEDERICO GÓMEZ”



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO, “FEDERICO GÓMEZ”

PROTOCOLO: Frecuencia de infección por enfermedad de Lyme en tejido cardiaco en el hospital infantil de México del 2000-2015

NOMBRE _____ **REGISTRO** _____

EDAD _____ **SEXO:** F ___ M ___ **NO.** _____ **FECHA** _____

FECHA DE INGRESO: _____ DX DE INGRESO _____

FECHA DE DEFUNCIÓN _____ DX DE EGRESO _____

1. CARACTERISTICAS HISTOPATOLÓGICAS:

NO. DE LAMINILLA _____

PRIMER ANÁLISIS	SEGUNDO ANALISIS

ACUMULO DE MACRÓFAGOS: SI___ NO___

BANDAS LINFOCITICAS : SI___ NO___

VISUALIZACIÓN DE ESPIROQUETAS EN TEJIDO SI___ NO___

OTROS HALLAZGOS:

2. CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

LUGAR DE PROCEDENCIA: _____ ZONA ENDEMICA: SI___ NO___

TRABAJO O RECREACIÓN EN LUGARES DE RIESGO: NO___ SI___
DONDE _____

CONVIVENCIA CON ANIMALES EN CASA: SI___ NO___
CUAL(ES) _____

REALIZO ALGUN VIAJE A EU O VIVIÓ ALLA: SI___ NO___
LUGAR _____ TIEMPO _____

3. CARACTERISTICAS CLINICAS

CUENTA CON EKG SI___ NO___

PROLONGACIÓN DEL SEGMENTO PR SI___ NO___

BLOQUEO AV: SI___ NO___ DE QUE GRADO _____

CUENTA CON ECOCARDIOGRAMA SI___ NO___
HALLAZGOS _____

REFIRIO CLINICA DE: SI NO

DISNEA _____

OTROS: _____

PALPITACIONES _____

DOLOR TIPO ANGINA _____

ACUFENOS _____
 FOSFENOS _____
 PRESENTÓ ALTERACIONES NEUROLÓGICAS: SI___ NO___

CUALES _____

PRESENTÓ LESIONES EN PIEL: SI___ NO___
 CUALES _____
 LOCALIZACIÓN _____

PRESENTÓ MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS: SI___ NO___
 CUALES _____
 LOCALIZACIÓN _____

4. EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.

RX DE TÓRAX _____

REPORTE DE RX
 TORAX _____

RESONANCIA MAGNÉTICA SI NO
 REPORTE _____

TOMOGRAFIA SI NO
 REPORTE _____

4. MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS

MEDICAMENTO	DOSIS /VIA	TIEMPO ADMINISTRACIÓN	DE

NOTAS Y OBSERVACIONES.