



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias Agropecuarias

Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia

CORRELACIÓN DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON SOSPECHA A NEUROBORRELIOSIS DE LYME

T E S I S

**Para obtener el título de:
Lic. en Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Presenta
Kenia Sofía López Díaz**

**Directora
Dra. Carolina Guadalupe Sosa Gutiérrez**

**CoDirectora
Dra. Deyanira Ojeda Ramírez**

Tulancingo de Bravo, a 22 de noviembre de 2023.



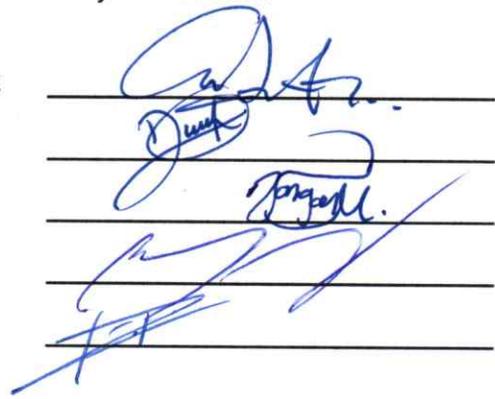


Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente

Por este medio se informa que el comité tutorial asignado a la C. **Kenia Sofía López Díaz** con número de cuenta 400703, egresada del Programa Educativo de Medicina Veterinaria y Zootecnia, ha terminado el trabajo de tesis titulado: **Correlación de manifestaciones clínicas en pacientes con sospecha a Neuroborreliosis de Lyme**; y por lo tanto se autoriza la impresión del documento en extenso propuesto por el/la estudiante después de haber sido revisado, analizado y evaluado de acuerdo a lo estipulado en el artículo 40 del Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Lo anterior, en función de que, el/la estudiante realizó todas las correcciones, adiciones y/o modificaciones sugeridas por el comité en la revisión previa con fecha del 15 de noviembre 2023. Por tal motivo, solicitamos a usted tenga a bien permitir a la estudiante dar continuidad al proceso necesario que conlleve a la obtención del título de Medica Veterinaria y Zootecnista.

PRESIDENTE: Dra. Carolina Guadalupe Sosa Gutiérrez
 SECRETARIA: Dra. Deyanira Ojeda Ramírez
 PRIMERA VOCAL: Dra. Margarita Vargas Sandoval
 SEGUNDA VOCAL: Dr. Armando Peláez Acero
 SINODAL SUPLENTE: Dr. Adrián Zaragoza Bastida



ATENTAMENTE
“AMOR, ORDEN Y PROGRESO”
Tulancingo de Bravo, Hidalgo, 23 de noviembre de 2023


 Dr. Rodrigo Salomón Hernández Aco
 Coordinador del Programa Educativo de Medicina Veterinaria y Zootecnia


 Dr. Vicente Vega Sánchez
 Jefe del Área Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia


 M. en A. Melitón Jesús Franco Fernández
 Secretario Académico del Instituto de Ciencias Agropecuarias


 Dr. Armando Peláez Acero
 Director del Instituto de Ciencias Agropecuarias



c.c.p. Archivo

Avenida Universidad Km. 1 s/n, Exhacienda Aquetzalpa
 Tulancingo de Bravo, Hidalgo, México; C.P. 43600
 Teléfono: 771 71 72000 ext 2461



DEDICATORIA

Al concluir este importante capítulo de mi vida académica, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a cada uno de ustedes, quienes han sido pilares fundamentales en mi trayectoria.

A mis padres

Por su amor incondicional, apoyo constante y sacrificios innumerables. Gracias por confiar en mí y por alentarme a perseguir mis sueños. Principalmente a mi madre, Susana, este logro también es tuyo, y cada paso que he dado ha sido posible gracias a tu guía y amor.

A mis queridas hermanas

Valeria y Anel por ser mi fuente constante de alegría, amor y complicidad. Sus ánimos, palabras de aliento y apoyo han sido mi impulso cuando más los necesitaba. Compartir este viaje con ustedes ha hecho que cada desafío sea más llevadero y cada triunfo más significativo.

A mis valiosos amigos

Ditza, Denisse, Kevin, Valeria, Sergio y Aurora quienes han sido mi red de apoyo, confidentes y compañeros de esta travesía universitaria. Agradezco cada momento compartido, platicas y risas que hemos disfrutado juntos.

A mi amado novio

Francisco, por tu amor incondicional, apoyarme en los momentos difíciles, nunca dejarme sola y celebrar cada logro a mi lado.

Este logro no solo es mío, sino de todos ustedes que han contribuido con su amor, paciencia y aliento. Cada paso en este camino ha sido más significativo gracias a la presencia de ustedes en mi vida. Este logro lo compartimos juntos.

Con gratitud eterna.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento al Laboratorio BioGeneTicks por abrirme las puertas y brindarme los elementos necesarios para llevar a cabo mi proyecto de tesis. La infraestructura, recursos y apoyo humano proporcionados por este laboratorio han sido fundamentales para el desarrollo exitoso de mi investigación. Cada día en este entorno ha sido una oportunidad para aprender y crecer, y estoy agradecida por la experiencia enriquecedora que he vivido aquí.

A la Dra. Carolina Sosa, mi más sincero agradecimiento por ser mi fuente de inspiración y admiración, su invaluable ayuda y orientación durante la elaboración de mi tesis. Su experiencia y consejo han sido fundamentales para dar forma y estructura a mi trabajo. Su disposición para compartir conocimientos y su dedicación a mi crecimiento académico han sido elementos clave en la culminación de este proyecto.

A la Dra. Deyanira Ojeda, por ser mi CoDirectora, compartir generosamente su experiencia y pericia, además por embarcarse en el proceso de redacción y corrección de la tesis, brindándome una perspectiva valiosa que enriqueció significativamente mi trabajo

Asimismo, quiero agradecer a la QFB Maribel Amador por su apoyo constante, sus enseñanzas y su paciencia. Su colaboración ha sido esencial en los momentos en que he necesitado orientación y claridad en aspectos específicos de mi investigación. Su contribución ha sido un pilar importante en el desarrollo de este trabajo.

Su generosidad y compromiso han dejado una huella imborrable en mi camino hacia la excelencia en la investigación científica.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	2
ÍNDICE GENERAL	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN	7
1.2 Antecedentes	7
1.3 Epidemiología mundial	8
1.4 Epidemiología en México	8
1.5 Microbiología	9
1.6 Epizootiología	10
1.6.1 Vectores	10
1.6.2 Ciclo biológico	11
1.7 Patogenia	11
1.8 Manifestaciones clínicas en humanos	12
1.8.1 La temprana localizada	12
1.8.2 La temprana diseminada	12
1.8.3 La fase persistente tardía	13
1.9 Manifestaciones clínicas en animales	14
1.10 Diagnóstico diferencial	15
1.11 Métodos de diagnóstico	16
1.11.1 ELISA	16
1.11.2 Western Blot	17
1.11.3 PCR y Electroforesis	17
1.11.4 Cultivo bacteriano	17
1.12 Tratamiento	18
1.13 Control y prevención	18
II. JUSTIFICACIÓN	19
III. HIPÓTESIS	20
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
V. OBJETIVO GENERAL	22
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	23
7.1 Criterios para la inclusión de muestras/pacientes	23
7.2 Signos y síntomas para determinar los criterios de inclusión.	23
7.3 Criterios diagnósticos	24
7.4 Búsqueda de anticuerpos IgM/IgG mediante ELISA	24
7.5 Búsqueda de anticuerpos IgM/IgG mediante Western Blot	25
7.6 Búsqueda de anticuerpos mediante ELISA CXCL13	25
7.7 Interpretación y análisis de los resultados	25
VIII. RESULTADOS	26
IX. DISCUSIÓN	30
X. CONCLUSIÓN	32
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XII. ANEXOS	36

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1 Mapa de prevalencia de Lyme a nivel mundial (Tomado y modificado de Marif & Ali, 2023)	8
Figura 2 Mapa de prevalencia de Lyme en México	9
Figura 3 <i>Borrelia burgdorferi</i> (Tomado de Lorenzo <i>et al.</i> , 2012)	10
Figura 4 Estadios de la garrapata (Tomado de Springer <i>et al.</i> , 2020)	10
Figura 5 Componentes del ciclo biológico (Tomado y modificado del CDC, 2023)	11
Figura 6 Variaciones clínicas del <i>Eritema migrans</i> . (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann <i>et al</i> , 2017)	12
Figura 7 Variaciones clínicas del linfocitoma Borrelial. (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann <i>et al</i> (2017)	12
Figura 8 Variaciones clínicas de la acrodermatitis crónica. (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann <i>et al</i> (2017)	13
Figura 9 Ejemplo de parálisis facial unilateral. (Tomado del CDC, 2023)	13
Figura 10 Ejemplo de artritis unilateral. (Tomado del CDC, 2023)	14
Figura 11 <i>Ixodes affinis</i> parasitando a un perro (Tomado de Rosado <i>et al.</i> , 2022)	15
Figura 12 Garrapata <i>Amblyomma americanum</i> (Tomado de Rodríguez <i>et al</i> , 2019)	15
Figura 13. Retiro correcto de una garrapata (Tomado del CDC, 2023)	18
Figura 14 Diagrama modificado del correcto diagnóstico de la enfermedad de Lyme (Tomado y modificado del CDC, 2023)	23
Figura 15 Pacientes positivos a Neuroborreliosis	26
Figura 16 Frecuencia del sexo en pacientes	26
Figura 17 Frecuencia de rango de edades	26
Figura 18 Manifestaciones clínicas	27
Figura 19 Prevalencia de manifestaciones clínicas en hombres y mujeres	27
Figura 20 Estudios de diagnóstico positivos	28
Tabla 1 Manifestaciones clínicas e intervalos de confianza	29

RESUMEN

La Enfermedad de Lyme, causada por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, es una afección multisistémica, siendo una de sus manifestaciones principales la afectación del sistema nervioso, mejor conocida como Neuroborreliosis. Lyme puede manifestarse de manera distinta dependiendo de la zona geográfica, genoespecie de la bacteria responsable o de las diferencias en edad y predisposiciones genéticas entre los individuos. En México se describió en los años 90's; sin embargo, son pocos los casos relacionados con la neuroborreliosis en el país, contrario a lo que sucede en países del hemisferio norte como Alemania, Dinamarca o España donde está es descrita ampliamente. Por lo anterior, esta investigación se centra en analizar la frecuencia de infección y caracterizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme en los pacientes con la enfermedad adquirida en México, específicamente aquellas relacionadas con la sospecha de neuroborreliosis. Este estudio se llevó a cabo mediante el estudio de muestras de pacientes con diagnóstico presuntivo de Lyme, remitiendo manifestaciones clínicas neurológicas. De las 73 muestras positivas a Lyme con sospecha a neuroborreliosis que se analizaron, se determinó que 64 (88%) fueron positivos a neuroborreliosis, y 9 (12%) negativos; de los cuales 67.1% fueron mujeres y 22.9% hombres. Por otra parte, las manifestaciones clínicas estadísticamente significativas fueron: meningitis (OD 5.61), radiculitis (OD 3.11), parálisis nervio facial (OD 2.95) y meningoencefalitis (OD 2.95) con una significancia estadística de 0.95, calculadas mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. Además, los pacientes presentaron pérdida de memoria, mareos, visión borrosa y despersonalización. Estas manifestaciones son similares a lo encontrado en países europeos; mientras que, en E.U.A las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes son articulares. Este trabajo representa las primeras evidencias de pacientes con neuroborreliosis de Lyme adquirida en México; sin embargo, es necesario realizar estudios nacionales con una muestra ampliada para poder determinar la gravedad de la afectación neurológica. Finalmente, se recomienda que las instituciones de salud públicas y privadas integren la enfermedad de Lyme como un diagnóstico diferencial en pacientes adultos, principalmente en aquellos con manifestaciones clínicas neurológicas de neuroborreliosis.

Palabras clave: Enfermedad de Lyme, Neuroborreliosis, zoonosis, manifestaciones clínicas

ABSTRACT

Lyme Disease, caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi*, is a multisystemic condition, with one of its main manifestations being the involvement of the nervous system, better known as Neuroborreliosis. Lyme can manifest differently depending on the geographical area, bacterial genospecies responsible, or differences in age and genetic predispositions among individuals. In Mexico, it was described in the 1990s; however, there are few cases related to neuroborreliosis in the country, unlike what happens in northern hemisphere countries such as Germany, Denmark, or Spain where it is extensively documented. Therefore, this research focuses on analyzing the infection frequency and characterizing the clinical manifestations of Lyme disease in patients acquired in Mexico, specifically those related to the suspicion of neuroborreliosis.

This study was carried out by examining samples from patients with a presumptive diagnosis of Lyme, presenting neurological clinical manifestations. Out of the 73 samples positive for Lyme with suspected neuroborreliosis analyzed, it was determined that 64 (88%) tested positive for neuroborreliosis, and 9 (12%) tested negative; of which 67.1% were females and 22.9% males. On the other hand, statistically significant clinical manifestations were meningitis (OD 5.61), radiculitis (OD 3.11), facial nerve paralysis (OD 2.95), and meningoencephalitis (OD 2.95) with a statistical significance of 0.95, calculated using chi-square and Fisher's exact test. Additionally, patients exhibited memory loss, dizziness, blurred vision, and depersonalization. These manifestations are like those found in European countries, while in the United States, clinical manifestations in patients are joint-related.

This study represents the first evidence of patients with Lyme neuroborreliosis acquired in Mexico; however, it is necessary to conduct national studies with an expanded sample to determine the severity of neurological involvement. Finally, it is recommended that public and private health institutions include Lyme disease as a differential diagnosis in adult patients, especially those with neurological clinical manifestations suggestive of neuroborreliosis.

Keywords: Lyme Disease, Neuroborreliosis, zoonosis, clinical manifestations.

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Lyme (EL), es una infección bacteriana multisistémica causada por la bacteria espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. En el huésped, *Borrelia* puede ser eliminada por el sistema inmunológico (inmunidad innata), o puede ocurrir una infección localizada que conduce a la enfermedad. La mayoría de las veces, se presenta inflamación en la piel, típicamente en forma de *eritema migrans* (EM) o, en raras ocasiones, como linfocitoma borrelial. Durante el curso de la infección, *Borrelia* puede diseminarse y afectar varios órganos, principalmente la piel, las articulaciones y el sistema nervioso. Es endémica en el hemisferio norte del planeta, especialmente en Europa, Asia y los Estados Unidos de América, con solo casos esporádicos en el hemisferio sur (Cortés *et al.*, 2021).

Como sostiene Maxwell (2022), aproximadamente el 10% de los casos de Lyme pueden derivar en Neuroborreliosis, y esto se atribuye a diversos factores como la ubicación anatómica de la picadura de la garrapata, la inmunodepresión del individuo afectado, edad y duración de la enfermedad. En la práctica clínica, un número significativo de pacientes ha experimentado síntomas que varían desde leves hasta graves y altamente variables, tanto antes, durante y después del tratamiento. Por lo tanto, determinar los signos exactos, las fases y la etiología de estos síntomas sigue siendo un tema de debate continuo. Las hipótesis incluyen la desregulación inmunológica del huésped a través de vías secundarias inflamatorias o autoinmunes, la persistencia microbiana o las redes neuronales alteradas, como se observa en la sensibilización central.

1.2 Antecedentes

En octubre de 1975, el Departamento de Salud de Connecticut recibió un importante número de informes sobre casos de niños en las comunidades de Old Lyme que estaban experimentando artritis reumatoide. En respuesta a esta situación, un grupo de reumatólogos de la Universidad de Yale, liderado por el profesor Allen Steere y el Dr. Malawista, llevaron a cabo un estudio detallado de estos casos y describieron la enfermedad con el nombre de "artritis de Lyme". La espiroqueta fue identificada en el tubo digestivo de garrapatas del género *Ixodes* por el Dr. Burgdorfer en 1984, lo que llevó al nombre "*B. burgdorferi*" (Cortés *et al.*, 2021).

Como afirma Lorenzo *et al* (2012), la primera descripción conocida de esta enfermedad se remonta a 1883, cuando Buchwald explicó que se transmitía a través de la picadura de una garrapata u otro insecto hematófago y que causaba signos de EM y artritis. En 1922, Garin y Bujadoux informaron sobre una paciente que había sido picada por una garrapata y presentaba EM, seguido de dolor radicular, parálisis en un brazo y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. En 1930, Hellestrom, un dermatólogo sueco, describió a un paciente con EM y meningitis, estableciendo una asociación entre ambas enfermedades. En 1941 y 1944, Bannwarth describió pacientes con meningitis crónica y radiculoneuropatía, algunos con parálisis de nervios craneales, lo que llevó a la identificación del síndrome que hoy lleva su nombre (síndrome de Bannwarth), característico de la neuroborreliosis temprana. En 1948, Lennhoff descubrió la presencia de espiroquetas en biopsias de piel en casos de EM, lo que inspiró a Hellestrom a utilizar antibióticos (penicilina) para su tratamiento en 1951.

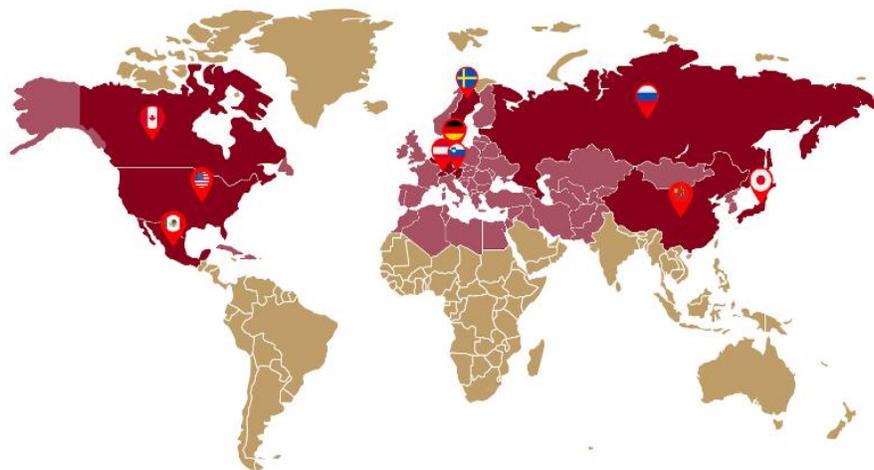
En 1982, Willy Burgdorfer y Allan Barbour describieron y cultivaron una nueva bacteria a partir del tubo digestivo de una garrapata del género *Ixodes*, a la que dos años después Johnson denominó *Borrelia burgdorferi*. Esta bacteria espiroqueta, previamente desconocida, fue aislada posteriormente por Steere y Benach de pacientes con artritis de Lyme. En Europa, Ackermann y Asbrink, así como Preac-Mursic, la aislaron en pacientes con EM y síndrome de Bannwarth, respectivamente. Estos hallazgos confirmaron la naturaleza sistémica e infecciosa de la nueva enfermedad, que hoy conocemos como la enfermedad de Lyme (Lorenzo *et al.*, 2012).

1.3 Epidemiología mundial

Se estima que aproximadamente 300,000 personas en los Estados Unidos y 65,000 en Europa se infectan con la enfermedad de Lyme cada año (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2018). Las regiones de Europa con una mayor prevalencia son Alemania, Austria, Eslovenia y Suecia. También se ha documentado la presencia de la enfermedad de Lyme en Rusia, Japón y China, Figura 1. Aunque la enfermedad puede afectar a personas de todas las edades, la distribución de los casos muestra un patrón bimodal, con picos en dos grupos etarios: de 5 a 10 años y de 35 a 55 años. Un poco más de la mitad de los casos (53%) se presenta en hombres (Montes *et al.*, 2014).

Así mismo, se estima que aproximadamente el 10-20% de las personas afectadas por la enfermedad de Lyme desarrollan Neuroborreliosis (Stanek *et al.*, 2011). Finalmente, es importante destacar que la enfermedad de Lyme es una afección global, con casos reportados en todo el mundo, incluyendo Asia, Europa, América del Norte y América del Sur (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Figura 1 Mapa de prevalencia de Lyme nivel mundial (Tomado y modificado de Marif & Ali, 2023)



1.4 Epidemiología en México

En México, especialmente en las regiones del norte debido a su proximidad con Estados Unidos (un país endémico), la enfermedad se ha clasificado como potencialmente activa y endémica. Esto se debe a la presencia de evidencias serológicas en diversas regiones y a la existencia de los elementos necesarios para su propagación, como vectores, reservorios y hospederos (Cortés *et al.*, 2021).

En 1990 se documentaron los primeros casos de la Enfermedad de Lyme (EL) en seres humanos en México, y hasta la fecha se han confirmado 393 informes. Sin embargo, prevalece la percepción de que la EL es una enfermedad olvidada en el país, lo que resulta en su subregistro y, en ocasiones, diagnósticos erróneos debido a la falta de conocimiento en diversos sectores de la población involucrados, como el área de la salud, la investigación científica y la población en riesgo. Esto lleva a conclusiones cotidianas, pero potencialmente incorrectas, en

las que un análisis clínico primario puede llevar al diagnóstico de infecciones del sistema respiratorio, digestivo o nervioso causadas por una amplia variedad de bacterias y virus, o enfermedades transmitidas por vectores comunes en el sureste de México, como el dengue, el chikungunya, la enfermedad de Chagas y la rickettsiosis. Esto contribuye a que la EL y otras enfermedades que no se reconocen como endémicas permanezcan en el olvido (Rosado *et al.*, 2022).

En México, los primeros casos se reconocieron desde 1991. En 1999, se llevaron a cabo dos encuestas serológicas en el país. La primera se centró en casos humanos con linfocitoma borrelial y tuvo una prevalencia del 1.1%. La segunda se realizó en venados cola blanca en los estados de Coahuila y Nuevo León, con una prevalencia del 3% (Gómez & Gordillo, 2016).

Además, en México se han reportado casos aislados en seres humanos, vectores y reservorios relacionados con la enfermedad. En 1999, se informó de una positividad del 0.3% por infección de *B. burgdorferi* en poblaciones del centro y norte de México, Figura 2. En 2003, se documentó un 12.6% de casos positivos en sueros de pacientes de la Ciudad de México y el noreste de México. También, se han registrado casos con manifestaciones cutáneas y neurológicas en niños y adultos. Recientemente, se han descrito manifestaciones neurológicas crónicas similares a la demencia de Alzheimer relacionadas con la EL (Rosado *et al.*, 2022).

Figura 2 Mapa de prevalencia de Lyme en México



1.5 Microbiología

La bacteria *Borrelia* es Gram negativa de forma espiral u ondulada, Figura 3. Pertenece al género de las espiroquetas (al igual que las *leptospiras* y *treponemas*). Son constituidas por un cilindro protoplasmático rodeado por la membrana celular. Es un parásito obligado y microaerófilico, tiene un crecimiento lento y se divide por fisión binaria en 12-24 horas (Lorenzo *et al.*, 2012).

Su género está formado por dos categorías mayores: *sensu lato* y *sensu stricto* además de que tiene más de 20 especies, siendo solo 5 del complejo *Borrelia burgdorferi* las ocasionantes de la EL (Gómez y Gordillo, 2016). Algunas de las geoespecies se muestran en el siguiente listado:

1.5.1 Geoespecies:

- | | | | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| - <i>B. afzelii</i> | - <i>B. andersonii</i> | - <i>B. anserina</i> | - <i>B. bissettii</i> | - <i>B. burgdorferi</i> |
| - <i>B. caucásica</i> | - <i>B. coriaceae</i> | - <i>B. crocidurae</i> | - <i>B. dipodilli</i> | - <i>B. duttonii</i> |

-*B. garinii* -*B. hermsii* -*B. hispánica* -*B. japónica* -*B. lonestari*

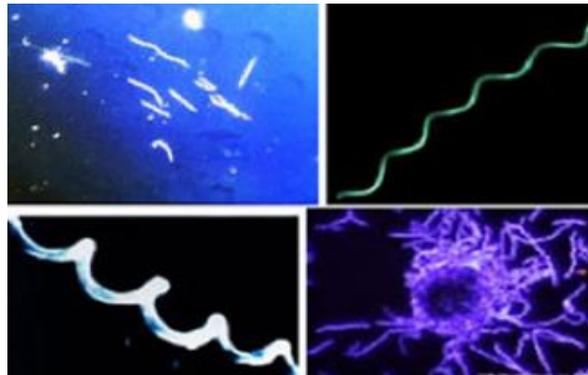
-*B. lusitaniae* -*B. mazzottii* -*B. merionesi* -*B. microti* -*B. miyamotoi*

-*B. parkeri* -*B. pérsica* -*B. recurrentes* -*B. spielmani* -*B. tanukii*

-*B. teileri* -*B. turicatae* -*B. valaisiana* -*B. venezuelensis* -*B. bavariensis*

Tienen de 7 a 11 flagelos y una cubierta exterior donde se encuentran las proteínas antigénicas que pueden adaptarse a cada ambiente. Por ejemplo, para el paso desde el intestino medio de la garrapata (donde *B. burgdorferi* se localiza antes de iniciar su alimentación), hasta la glándula salivar de la garrapata, el organismo rápidamente disminuye la proteína *OspA* y aumenta la proteína *OspC*. El aumento de la proteína *OspC* facilita la invasión de la bacteria en la piel, y en la ausencia de *OspC*, la bacteria es incapaz de infectar a los mamíferos eficientemente. Por todo ello, la mayor o menor capacidad de diseminación hematogena del germen depende de esta proteína. (Lorenzo *et al.*, 2012).

Figura 3. *Borrelia burgdorferi* (Tomado de Lorenzo *et al.*, 2012)



1.6 Epizootiología

1.6.1 Vectores

El principal vector es la garrapata dura del género *Ixodes*, principalmente *I. ricinus*, *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. affinis*, *I. pararicinus*, *I. boliviensis* e *I. persulcatus*. Su tamaño es menor a un centavo, como se muestra en la Figura 4 (Cortés *et al.*, 2021).

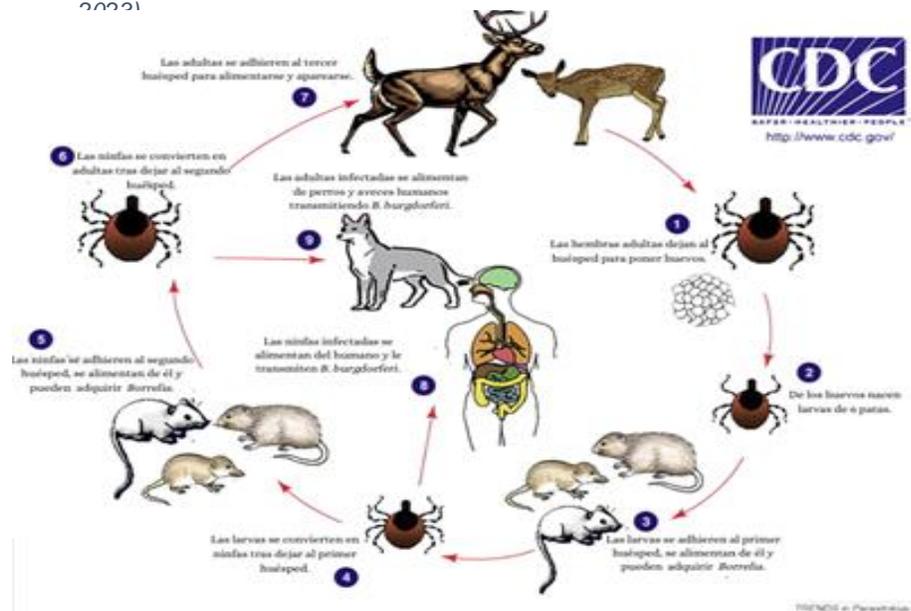
Figura 4 Estadios de la garrapata (Tomado de Springer



1.6.2 Ciclo biológico

De los huevos emergen larvas que se alimentan de la sangre de pequeños roedores, como *Apodemus leucopus* (también conocido como ratón de patas blancas en E.U.A) y *Apodemus flaviculus* (de mayor importancia en Europa). Estos roedores son el reservorio natural de *Borrelia*. Después de 3 a 5 días, las larvas caen al suelo y se transforman en ninfas. Estas ninfas luego se trasladan a plantas altas en busca de un nuevo hospedero más grande que las pueda transportar a plantas mayores para su propagación. Se alimentan de diversas especies, habiendo registrado hasta el momento 317 especies diferentes (148 mamíferos, 149 aves y 20 tipos de reptiles). El venado (*Odocoileus virginianus*) es el hospedero más importante para la garrapata adulta. Una vez que están listas, las garrapatas adultas se dejan caer al suelo para poner miles de huevos y completar su ciclo de vida de dos años, Figura 5. Son especialmente activas durante los meses de mayo a agosto, cuando es más común encontrar el mayor número de casos (Lorenzo *et al.*, 2012).

Figura 5 Componentes del ciclo biológico (Tomado y modificado del CDC, 2021)



1.7 Patogenia

B. burgdorferi penetra la piel en el sitio de la picadura de la garrapata. Entre 3 y 32 días después, el microorganismo migra localmente en la piel cerca de este sitio, se disemina a través del sistema linfático, lo que resulta en adenopatías regionales, o se dispersa a través de la sangre hacia otros órganos o sitios de la piel. Estas bacterias muestran afinidad por el tejido conectivo del corazón, la membrana sinovial, el endotelio vascular, y las uniones de tendones y ligamentos. Inicialmente, se desencadena una reacción inflamatoria conocida como *eritema migrans* antes de que se produzca una respuesta significativa de anticuerpos en contra de la infección (Brush, 2022).

La patogenicidad de la bacteria depende de varios factores, que incluyen citotoxicidad, motilidad de las espiroquetas y su resistencia para activarse completamente en respuesta a los anticuerpos específicos del huésped. Las espiroquetas pueden adherirse a las células endoteliales y atravesar la capa endotelial para ingresar a la matriz extracelular, lo que les permite evadir los mecanismos de defensa del huésped y la acción de los antibióticos al ocultarse. También tienen la capacidad de modificar tanto la respuesta inmunológica celular como la humoral, y pueden inhibir la acción fagocítica del sistema inmunitario del huésped (Marif y Ali, 2023).

1.8 Manifestaciones clínicas en humanos

El periodo de incubación de la infección es de un mes, por lo que los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos durante esos días, debido a esto y al inicio de los síntomas la Enfermedad de Lyme tiene 3 fases clínicas: La temprana localizada, temprana diseminada y la crónica o persistente tardía (Murillo, 2013).

1.8.1 Manifestación temprana localizada

Ocurre a los 7 días de la picadura de la garrapata. Se caracteriza por la aparición del *eritema migrans* (se presenta sólo en el 75-80% de los casos), inicia como una pápula o un nódulo eritematoso el cual se alarga hasta 3 mm por día, localizado más frecuentemente en miembros inferiores, axilas y espalda, el paciente lo presenta alrededor del sitio de la picadura,

Figura 6 Variaciones clínicas del eritema migrans. (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017)



en la Figura 6 se muestran algunos ejemplos de variaciones de EM. Existen diferencias en el *eritema migrans* que se presentan en los enfermos según la etiología, por ejemplo: en la infección por *B. garinii* se forma y extiende velozmente, y se asocia más a síntomas generales. En el caso de la *B. afzelii* tiene un centro más claro y pasa más discreto a la vista. Otros padecimientos son similares a la sintomatología de la gripe como: fatiga, fiebre, dolor de cabeza, articular y muscular.

1.8.2 Manifestación temprana diseminada

Se desarrolla de días a semanas después de la exposición a la garrapata. Las manifestaciones clínicas son: *Eritema migrans* diseminado, artritis, carditis, neuropatías. fiebre, poli artralgiás, linfocitoma borrelial (Es una lesión cutánea nodular de color rojo-violáceo, de 0.5 a 2.5 cm de diámetro, que se localiza con mayor frecuencia en el lóbulo de la oreja, la areola mamaria, y en algunos casos en cara o brazos, véase en la figura 7), conjuntivitis, linfadenopatías. mal estado general.

Figura 7 Variaciones clínicas del Linfocitoma de Borrelial. (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al (2017)



1.8.3 Fase persistente tardía

Es cuando se desarrollan las alteraciones más severas de la enfermedad, ocurre de semanas a meses después de la infección. existen afecciones articulares (Artritis de Lyme), cardíacas (bloqueo atrio-ventricular, miopericarditis, disfunción del atrio izquierdo), dérmicas (Acrodermatitis crónica atrófica, se puede observar algunos casos en la figura 8) y neurológicas (Neuroborreliosis).

Figura 8 Variaciones clínicas de la Acrodermatitis crónica. (Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al (2017))



1.8.3.1 Acrodermatitis crónica atrófica: puede aparecer como una mancha roja o azul en la piel de las partes distales de las extremidades

1.8.3.2 Carditis de Lyme: disociación auriculoventricular como bloqueo auriculoventricular parcial o total. La miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca benigna y miocardiopatía hemostática crónica son complicaciones menos comunes de la carditis de Lyme.

1.8.3.3 Neuroborreliosis: puede causar parálisis de los nervios craneales, más frecuentemente parálisis del nervio facial unilateral como se ve en la figura 9, puede derivar en neuropatía periférica, así como disfagia y parestesias que pueden aparecer durante la infección crónica. Durante el curso de la enfermedad también pueden aparecer encefalopatía, meningitis, encefalomielitis, deterioro de la memoria y mareos.

Figura 9 Ejemplo de parálisis facial unilateral. (Tomado del CDC, 2023)



1.8.3.4 Artritis de Lyme: atacan la articulación de la rodilla, Figura 10, seguida de las articulaciones del humero y del hombro. Rara vez se infectan las articulaciones temporal y mandibular, las pequeñas articulaciones de las manos y las piernas, el codo, la muñeca, la cadera y el tobillo. En casos raros de AL, puede causar daños permanentes en las articulaciones afectadas que son irreversibles y también causan la inmovilización permanente de las articulaciones

*Figura 10 Ejemplo de artritis unilateral.
(Tomado del CDC, 2023)*



En caso de que el paciente nunca consulte a un médico y una vez que pasen los síntomas de fase aguda ya descritos y sin tomar antibióticos, el paciente puede entrar en una fase asintomática que puede extenderse desde meses hasta años. La artritis se presenta predominantemente en rodillas u otras articulaciones grandes, en forma de mono u oligoartritis, con sinovitis y dolor (Marif y Ali, 2023).

1.9 Manifestaciones clínicas en animales

En áreas endémicas, entre el 40% y el 89% de los perros son seropositivos. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, y sólo el 5% desarrolla manifestaciones clínicas, como un inicio agudo con hinchazón y cojera en una o más articulaciones, fiebre y depresión. Una presentación menos común implica una cojera en una sola articulación con fiebre leve o nula, lo que indica una infección crónica. Las articulaciones más comúnmente afectadas incluyen la muñeca, el codo y el tarso. Otras manifestaciones pueden abarcar miocarditis, insuficiencia renal, convulsiones y cambios en el comportamiento, en la mayoría de los casos debido a su pelo es difícil encontrar la garrapata y con ello llegar a su diagnóstico, véase en la figura 11. Por otro lado, las infecciones en gatos son bastante comunes, pero estos animales son mucho más resistentes a las manifestaciones clínicas. Sin embargo, pueden desarrollar una cojera leve que responde fácilmente al tratamiento con amoxicilina. Se ha demostrado experimentalmente que los gatos pueden infectarse por vía oral, conjuntival e intravenosa sin presentar manifestaciones clínicas. Específicamente, los ratones de patas blancas mantuvieron una espiroquetemia asintomática, y los gatos, sus depredadores naturales, desarrollaron infecciones prácticamente asintomáticas en la mayoría de los casos. Solo el 10% de los equinos seropositivos desarrollan la enfermedad. Los signos clínicos más comunes reportados incluyen cojera, con o sin inflamación articular, ocasionalmente acompañada de fiebre y rara vez de cojera, uveítis, encefalitis, abortos frecuentes y letargo. No obstante, aún queda mucho por estudiar para comprender la enfermedad de Lyme en esta especie (Lorenzo *et al.*, 2012).

En aves de producción, los síntomas pueden abarcar fiebre, anorexia, depresión, plumaje erizado, diarrea verde, hepatomegalia, eritrofagocitosis, hiperplasia de fagocitos mononucleares,

esplenomegalia, hemorragias en el ventrículo y el proventrículo. En el ganado bovino, la infección es bastante extendida, especialmente en áreas endémicas. El parasitismo por *Ixodes* es común en el ganado, y se ha demostrado la presencia de *Borrelia burgdorferi* en la sangre, calostro, leche, líquido sinovial y tejidos fetales de abortos en ganado infectado. Estudios experimentales recientes han demostrado la supervivencia de *B. burgdorferi* en la leche refrigerada durante largos períodos de tiempo, lo que sugiere otra posible vía de infección de gran importancia para los humanos. Las principales manifestaciones clínicas reportadas en el ganado bovino incluyen fiebre, cojera, rash eritematoso, pérdida crónica de peso, disminución de la producción de leche, abortos espontáneos y frecuentes muertes fetales. En ovinos, solo se han reportado un pequeño número de casos. Los principales signos clínicos incluyen cojera y deterioro físico marcado. La prevalencia y la patogénesis de la infección natural en ovinos aún son totalmente desconocidas (Springer *et al.*, 2020).

Figura 11 *Ixodes affinis* parasitando a un perro (Tomado de Rosado *et al.*, 2022)



1.10 Diagnóstico diferencial

La enfermedad en su fase temprana diseminada puede asemejarse a la artritis idiopática juvenil en niños y a la artritis reactiva o la artritis reumatoide atípica en adultos. Los hallazgos que suelen estar presentes en la artritis reumatoide, pero no en la enfermedad de Lyme, incluyen rigidez matutina, nódulos subcutáneos, iridociclitis, lesiones mucosas, factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares. La enfermedad de Lyme en etapas avanzadas no presenta compromiso axial, lo que la distingue de las espondiloartropatías con compromiso de las articulaciones periféricas. Las picaduras de la garrapata *A. americanum* pueden causar una erupción cutánea similar al *eritema migrans*, acompañada de síntomas y signos sistémicos inespecíficos autolimitados. Aún no se ha identificado ningún agente infeccioso específico como la causa de este trastorno, llamado enfermedad eruptiva del sur asociada con garrapatas (Rodríguez *et al.*, 2019; Cortés *et al.*, 2021).

Figura 12 Garrapata *Amblyomma americanum* (Tomado de Rodríguez *et al.*, 2019)



La fiebre reumática aguda suele ser considerada un diagnóstico posible en algunos pacientes con poliartalgias migrantes y manifestaciones de meningoencefalitis. La enfermedad de Lyme puede causar parálisis de Bell y, durante el verano, puede manifestarse como un síndrome musculoesquelético con meningitis aséptica que se asemeja a otras causas de meningitis linfocítica o a las neuropatías periféricas (Brush, 2022).

1.11 Métodos de diagnóstico

A diferencia de muchas infecciones bacterianas, la recuperación de *B. burgdorferi* y la detección directa de marcadores específicos del agente no son particularmente útiles para el diagnóstico. Esto se debe principalmente a la extrema escasez de espiroquetas en la mayoría de los tejidos infectados. Sin embargo, durante las primeras semanas de la infección se desarrolla y persiste una respuesta natural de anticuerpos contra el patógeno. Estas características de la enfermedad de Lyme han motivado esfuerzos para identificar y caracterizar docenas de antígenos y epítomos inmunodominantes específicos de agentes. En consecuencia, los ensayos serológicos que miden las respuestas y los perfiles de anticuerpos han sido el pilar de la confirmación de laboratorio, así como la base de todas las pruebas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la enfermedad de Lyme. En 1995, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron un algoritmo de pruebas serológicas de dos niveles que utiliza un inmunoensayo enzimático de primer nivel seguido de ensayos de inmunotransferencia Western de segundo nivel para estandarizar la evidencia de laboratorio de exposición a *B. burgdorferi*. A pesar de esta recomendación, la variabilidad en el desempeño de las pruebas ha generado confusión e incertidumbre sustanciales con respecto al uso y la interpretación apropiados de los resultados de las pruebas (Molins, Sexton, Young, Ashton, Pappert, Beard y Schriefer, 2014).

1.11.1 Inmunoensayo Ligado a Enzimas (ELISA)

El inmunoensayo ligado a enzimas ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) es un método de diagnóstico que utiliza un anticuerpo específico para detectar antígenos o anticuerpos en una muestra de sangre. El ELISA se basa en la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre cuando el antígeno presente en la muestra se une al anticuerpo específico que se encuentra en una placa de microtitulación. Si se produce una unión, se genera un cambio en la intensidad de la señal, que puede medirse y utilizarse para determinar la presencia del antígeno o anticuerpo necesario para confirmar la presencia de la enfermedad (Gao *et al.*, 2020). Algunos ejemplos de pruebas de ELISA con su porcentaje de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EL son las siguientes:

Prueba de ELISA estándar para anticuerpos IgM e IgG:

Sensibilidad: La sensibilidad varía, pero generalmente es de aproximadamente 65% a 80% en las primeras etapas de la enfermedad.

Especificidad: La especificidad también puede variar, pero suele estar en el rango del 95% al 98%.

Prueba de ELISA de segunda generación (C6 ELISA):

Sensibilidad: La sensibilidad es relativamente alta en comparación con otras pruebas de ELISA y puede superar el 90% en las primeras etapas.

Especificidad: La especificidad es alta y generalmente se encuentra en el rango del 95% al 98%.

Prueba de ELISA de tercera generación (recombinant VlsE ELISA):

Sensibilidad: La sensibilidad es alta, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, y puede superar el 90%.

Especificidad: La especificidad es alta y generalmente se encuentra en el rango del 95% al 98% (Wormser, 2019).

1.11.2 Western Blot

El Western blot detecta proteínas y anticuerpos en la sangre y es un seguimiento de la prueba ELISA ya que ayuda a confirmar un diagnóstico.

Se recomienda considerar positiva la prueba de Western Blot para inmunoglobulinas IgM cuando dos de tres bandas son positivas (24 kDa (*OspC*), 30 kDa (*EmpA*) y 41 kDa (*Fla*) e IgG cinco de diez bandas son positivas (18 kDa, 21 kDa (*OspC*), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (*BmpA*), 41 kDa (*Fla*), 45 kDa, 50 kDa (*not GroEL*), 66 kDa y 83 kDa. La sensibilidad y especificidad es de 90 y 95% (Wormser, 2019).

1.11.3 PCR y Electroforesis

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método que amplifica grandes cantidades de una secuencia específica de ADN. La PCR se utiliza para detectar la presencia de patógenos. En la PCR, se emplean cebadores que se unen a los extremos de la secuencia a amplificar, y la polimerasa amplifica la secuencia repetitivamente produciendo millones de copias del ADN (Stanek *et al.*, 2011). Se han utilizados diversas secuencias diana con genes específicos que incluyen los correspondientes a la proteína de superficie, *Osp A*, *la flagelina* y *16SrRNA*, con una sensibilidad muy similar en todos. En líquido sinovial parece más conveniente la amplificación del gen *OspA* (AEFA, 2014).

Por otra parte, la electroforesis es una técnica utilizada para separar y analizar moléculas biológicas, como proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN). La electroforesis se basa en la interacción de las moléculas con un campo eléctrico, lo que las hace moverse a través de un gel o medio poroso. La velocidad de movimiento de las moléculas a través del gel depende de su tamaño y carga eléctrica. Debido a que el ADN es una molécula larga y pesada, se separa en fragmentos más pequeños y se visualizan como bandas separadas en el gel. La electroforesis es una herramienta valiosa para separar y purificar moléculas biológicas, así como para analizar la integridad y tamaño de estas. Además, es una técnica esencial en la biología molecular para la identificación y comparación de secuencias de ADN (González, Sánchez y García, 2015).

1.11.4 Cultivo bacteriano

Es un método de diagnóstico en el cual se cultivan bacterias a partir de una muestra clínica, como una muestra de sangre, orina u otros fluidos del paciente, dependiendo del sitio de la enfermedad. El cultivo se realiza en un medio de cultivo específico que permite el crecimiento de una sola especie bacteriana. La identificación de la bacteria se lleva a cabo mediante su apariencia microscópica y su capacidad para fermentar diferentes sustratos. En este caso implica cultivar la bacteria *Borrelia burgdorferi*, a partir de una muestra de sangre o líquido cefalorraquídeo. Es más específico que las pruebas serológicas, pero también es más difícil de realizar y puede tardar varias semanas en obtener resultados. Además, el cultivo bacteriano no siempre es efectivo, ya que la bacteria puede ser difícil de cultivar en el laboratorio (Marqués, 2015).

1.12 Tratamiento

El principal tratamiento para la enfermedad de Lyme es el uso de antibióticos. Para seleccionar un tratamiento adecuado, se debe tener en cuenta el estadio de la enfermedad y la duración del tratamiento. El tratamiento con antibióticos para la EL dura un mínimo de 21 días. Los antibióticos de primera línea utilizados para el tratamiento incluyen doxiciclina, amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima y penicilina G. Se podrían utilizar azitromicina o claritromicina como alternativa a la amoxicilina o la doxiciclina (Marif y Ali, 2023).

1.13 Control y prevención

Las personas que residen en zonas endémicas deben tomar precauciones contra las picaduras de garrapatas. Las ninfas de la garrapata del ciervo, que atacan al ser humano, son pequeñas y difíciles de ver. Una vez adheridas a la piel, se alimentan de sangre durante días. En general, la transmisión de la *B. burgdorferi* no se produce hasta que la garrapata infectada ha estado en el lugar durante más de 36 horas. Por ello, la búsqueda de los artrópodos después de una posible exposición y su rápida extracción pueden ayudar a prevenir la infección.

Las medidas de prevención contra el acceso de las garrapatas a la piel incluyen:

- Permanecer en caminos y vías.
- Colocar los pantalones dentro de las botas o las medias.
- Vestir camisas de manga larga.
- Aplicar repelentes con dietiltoluamida en las superficies de la piel.
- La aplicación de permetrina sobre la ropa mata eficazmente las garrapatas.

En las áreas endémicas, es fundamental realizar una búsqueda frecuente de garrapatas, especialmente en áreas con pelo y en los niños. Las garrapatas de mayor tamaño deben extraerse con cuidado y no deben aplastarse entre los dedos, ya que esto puede transmitir la enfermedad. El cuerpo de la garrapata no debe ser sostenido ni comprimido. La tracción gradual de la cabeza con una pequeña pinza permitirá desalojar la garrapata. El lugar donde estaba adherida la garrapata debe limpiarse con un hisopo empapado en alcohol. La aplicación de vaselina en gel, alcohol, fósforos encendidos y otros irritantes no es efectiva para eliminar las garrapatas y no deben utilizarse (Lantos, Rumbaugh y Bockenstedt, 2020).

Figura 13. Retiro correcto de una garrapata (Tomado del



II. JUSTIFICACIÓN

En México, la Enfermedad de Lyme se describió en los años 90's; sin embargo, siendo una enfermedad emergente, hasta este momento es sub registrada y en muchas ocasiones confundida con otras afecciones. Son pocos los casos relacionados con la neuroborreliosis en el país, descrita ampliamente en países del hemisferio norte como Alemania, Dinamarca o España. Esta investigación se centra en analizar la frecuencia de infección y caracterizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme en los pacientes con la enfermedad adquirida en México, específicamente aquellas relacionadas con la sospecha de neuroborreliosis. Por ello, consideramos importante si los resultados de estos análisis son positivos servirán como promotores para iniciar protocolos de diagnósticos certeros y oportunos de neuroborreliosis en México.

III. HIPÓTESIS

De los pacientes con enfermedad de Lyme adquirida en México, al menos el 8 al 10% de los pacientes corresponden a la afección de Neuroborreliosis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país, a pesar de que las primeras evidencias clínicas con sospecha y tener pacientes ya positivos desde 1999, aún no se ha caracterizado clínica y epidemiológicamente a la Enfermedad de Lyme, especialmente la Neuroborreliosis y cómo es que se presenta en los pacientes mexicanos.

V. OBJETIVO GENERAL

Establecer la caracterización de manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Neuroborreliosis, partiendo de pacientes con la enfermedad de Lyme positiva y con manifestaciones clínicas neurológicas mediante los criterios diagnósticos establecidos como WB IgM/IgG, ELISA IgM/IgG y ELISA CXCL13, con bases de datos comparativas, para iniciar protocolos de diagnóstico certeros y oportunos de neuroborreliosis en México.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar a los pacientes con sospecha clínica de Neuroborreliosis de Lyme, que enviaron muestras de Líquido cefalorraquídeo para diagnóstico.
2. Analizar el líquido cefalorraquídeo de los pacientes mediante test ELISA IgM/IgG, Western Blot IgM/IgG y ELISA para la determinación de ant-CXCL13.
3. Comparar las manifestaciones y signos clínicos con los resultados de las pruebas diagnósticas.
4. Caracterizar las manifestaciones clínico-epidemiológicas de los pacientes positivos.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo y comparativo del cual se obtuvieron muestras de pacientes de Instituciones de Salud Pública y Privada de los siguientes hospitales/clínicas: Lyme México, Hospital infantil de México Federico Gómez, Hospital General de México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición El Salvador, Centro Médico Dalinde, Hospital Los Ángeles (Metropolitano y Del Carmen), en el periodo de 2017 al 2023 con signos clínicos neurológicos y sospecha de Enfermedad de Lyme. El Estudio se llevó a cabo en el laboratorio Clínico Biogeneticks Lab ubicado en la ciudad de Tulancingo de Bravo, Hidalgo.

La estimación del cálculo de muestra se analizó mediante el paquete Estadístico Epidemiológico (EpiInfo), versión 5.5.11. Se basó en la población en riesgo, prevalencia mínima y máxima esperada que será tomada de los datos del CDC 2010. En el cual se determinaron 73 muestras para realizar el estudio.

Los médicos llenaron un cuestionario de antecedentes epidemiológicos y clínicos ya validado para NBL.

A todas las muestras de suero y LCR se les realizó ELISA y WB, de acuerdo con los criterios clínicos del CDC.

Se realizó una base de datos con las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes y los resultados de pruebas de BW IgM/IgG, ELISA IgM e IgG y ELISA anti-CXCL13 para después correlacionarse.

PRUEBAS DE DOS NIVELES PARA LA ENFERMEDAD DE LYME

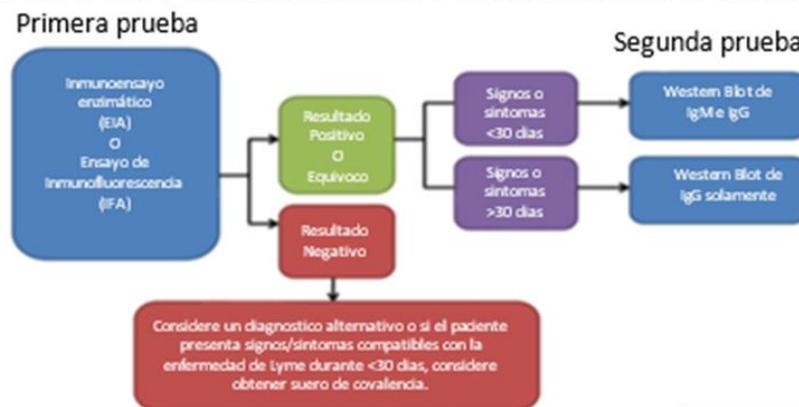


Figura 14 Diagrama modificado del correcto diagnóstico de la enfermedad de Lyme (Tomado y modificado del CDC, 2023)

7.1 Criterios para la inclusión de muestras/pacientes

- Criterios inclusión: Pacientes con sospecha clínica a NBL, provenientes de centros de salud nacional, así como de práctica privada de todo México. También muestras de suero y líquido cefalorraquídeo del banco de muestras del Laboratorio BioGeneTicks, con cuestionario de manifestaciones clínicas y carta de consentimiento informado firmada.
- Criterio exclusión. Pacientes con sospecha a NBL, pero con antecedentes epidemiológicos de haber sido picados/contagiados fuera del país. Así como pacientes que no hayan firmado la carta de consentimiento informado y/o cuestionario de manifestaciones clínicas.

- Criterio eliminación. Muestras tanto de suero o líquido cefalorraquídeo no identificadas o contaminadas.

7.2 Signos y síntomas para determinar los criterios de inclusión.

Se tomarán en cuenta los signos y síntomas desarrollados a días a meses después de la picadura de garrapata, y se describen a continuación;

- Dolores de cabeza intensos y rigidez en el cuello.
- Erupciones de EM adicionales en otras áreas del cuerpo.
- Parálisis facial (pérdida de tono muscular o caída en uno o ambos lados del rostro).
- Artritis con dolor e hinchazón severos en las articulaciones, especialmente en las rodillas y otras articulaciones grandes.
- Dolor intermitente en tendones, músculos, articulaciones y huesos.
- Palpitaciones cardíacas o latidos irregulares (carditis de Lyme).
- Episodios de mareos o falta de aire.
- Inflamación del cerebro y la médula espinal.
- Fiebre, náusea, fatiga, vómito, visión borrosa, radiculitis, despersonalización, pérdida de la memoria y sensación.

7.3 Criterios diagnósticos

Signos y síntomas tempranos

(3 a 30 Días después de la picadura de garrapata)

- Fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, fatiga, dolores musculares y articulares, y ganglios linfáticos inflamados, pueden ocurrir en ausencia de erupción cutánea.
- Erupción cutánea de *eritema migrans* (EM):
 - Ocurre en aproximadamente el 70 al 80 por ciento de las personas infectadas.
 - Comienza en el lugar de la picadura de la garrapata después de un retraso de 3 a 30 días (el promedio es alrededor de 7 días).
 - Se expande gradualmente durante varios días, llegando a medir hasta 12 pulgadas o más (30 cm) de diámetro.
 - Puede sentirse cálida al tacto, pero rara vez es picante o dolorosa.
 - A veces se aclara a medida que crece, dando lugar a un aspecto de "ojo de buey".
 - Puede aparecer en cualquier área del cuerpo.
 - No siempre se presenta como una erupción de *eritema migrans* "clásica".

7.4 Búsqueda de anticuerpos IgM/IgG mediante ELISA

La prueba de ELISA se realiza en dos etapas: la primera etapa es la que busca anticuerpos IgM y en la segunda los IgG específicos contra la bacteria de la enfermedad de Lyme.

El protocolo implementado en el Laboratorio BioGeneTicks para realizar ELISA IgM/IgG consta en; primero llevar las muestras y reactivos a temperatura ambiente (Kit de ELISA para la detección de anticuerpos IgM/IgG, Euroimmun), en la microplaca se ordenan los controles, calibradores y muestras en el orden correspondiente, pipetear en cada pozo 100µL (control o calibrador), en otro pozo preparar la muestra con 100µL de Búffer de dilución y 10µL de muestra, cubrir e incubar a 37°C por 60 minutos (Vortem 56, Labnet), después preparar el buffer de lavado 1:10 para realizar 3 lavados de 300 µL cada uno, luego añadir 100µL de Conjugado en cada pozo, cubrir e incubar a 24°C por 30 minutos para después repetir el ciclo de lavado, verter 100µL de Sustrato en cada poco, cubrir e incubar a 24 °C 15 minutos para finalmente añadir 100 µL de solución Stop y leer a una longitud de onda de 450-620 nm en el Fotómetro para microplacas (Multiskan FC, ThermoScientific).

7.5 Búsqueda de anticuerpos IgM/IgG mediante Western Blot

Se utiliza para confirmar el diagnóstico, es una prueba más específica que busca anticuerpos contra proteínas específicas de la bacteria de la enfermedad de Lyme.

El protocolo implementado en el Laboratorio BioGeneTicks para realizar el ELISA CXCL13, se describe a continuación. Primero se debe atemperar las muestras y reactivos (Kit de WB para la detección de anticuerpos IgM/IgG, Euroimmun), luego realizar el búfer de trabajo (BT) 1:10, en las canaletas de WB ordenar las tiras para cada muestra en el orden correspondiente, pipetear en cada pozo 1500µL de BT para activar las tiras por 5 min, mezclar por 5 min en el oscilador (CRS-250, LabCompanion), añadir 150µL de muestra y 1500 µL de BT en cada pozo, mezclar por 45 min en el oscilador, después realizar 3 lavados por 5 min de 1500 µL cada uno, luego añadir 100µL de Conjugado y 1000 µL de BT en cada pozo, mezclar por 30 min en el oscilador, repetir el ciclo de lavados, añadir 1500µL de de sustrato TMB en cada pozo, cubrir con aluminio y mezclar por 30 min en el oscilador, parar la reacción con agua destilada, finalmente dejar secar e interpretar resultados.

7.6 Búsqueda de anticuerpos mediante ELISA CXCL13

El CXCL13 es una quimiocina que se caracteriza por inducir la atracción selectiva de los linfocitos B. Durante la Neuroborreliosis de Lyme, las células mononucleares residentes liberan CXCL13 en el LCR que desencadena la migración de células B al líquido cefalorraquídeo, lo que da lugar a la característica pleocitosis del líquido cefalorraquídeo enriquecida con células B.

Protocolo implementado en el Laboratorio BioGeneTicks para realizar ELISA CXCL13: Llevar las muestras y reactivos a temperatura ambiente, en la microplaca se ordenan las muestras, calibradores y controles (Kit de ELISA CXCL13, Euroimmun) en el orden correspondiente, pipetear en cada pozo 50µl (control, calibrador y muestras) más 50µl de Biotina, cubrir e incubar a 22°C por 180 minutos (Vortex 56, Labnet), después preparar el buffer de lavado 1:10 para realizar 3 lavados de 300 µl cada uno, luego añadir 100µl de Conjugado en cada pozo, cubrir e incubar a 22°C por 30 minutos para después repetir el ciclo de lavado, verter 100µl de Sustrato en cada poco, cubrir e incubar a 22 °C 15 minutos para finalmente añadir 100 µ de solución Stop y leer a una longitud de onda de 450-620 nm en el Fotómetro para microplacas. (Multiskan FC, ThermoScientific).

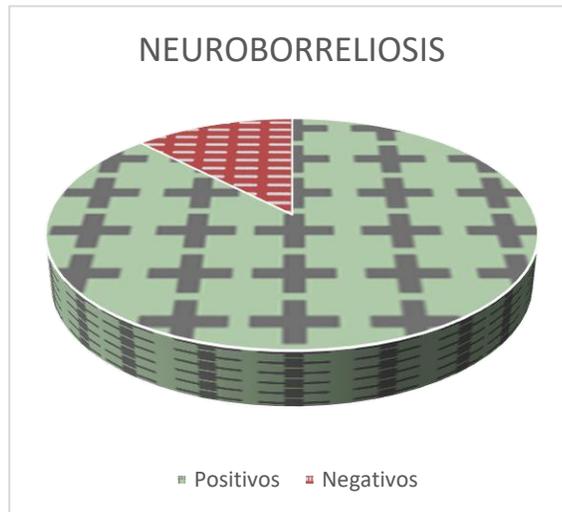
7.7 Interpretación y análisis de los resultados

Para determinar la prevalencia y manifestaciones clínicas significativas de los pacientes con neuroborreliosis remitidos de los distintos institutos de salud pública y privada se realizaron los cálculos estadísticos basados en frecuencias, y estadística descriptiva de X^2 y prueba exacta de Fisher.

VIII. RESULTADOS

De los pacientes estudiados que cumplían los criterios de inclusión recibidos de los distintos centros de salud pública y privada, se obtuvieron 73 pacientes, de los cuales se determinó que 64 (88%) fueron positivos y 9 (12%) negativos. Figura 15

Figura 15 Pacientes positivos a Neuroborreliosis



De ellos el 67.1% eran mujeres y el 32.9% hombres, véase en la Figura 16, estos con un rango de edad 26.0% de 0-20 años, 42.5% de 21-40 años, 23.3% de 41-60 años y 8.2% de 61-80 años como se puede observar en la Figura 17.

Figura 16 Frecuencia del sexo en pacientes

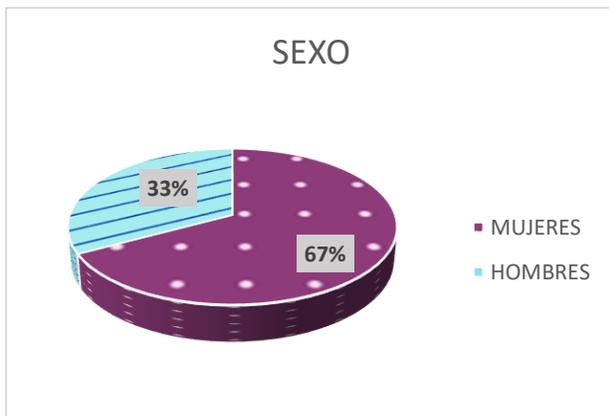
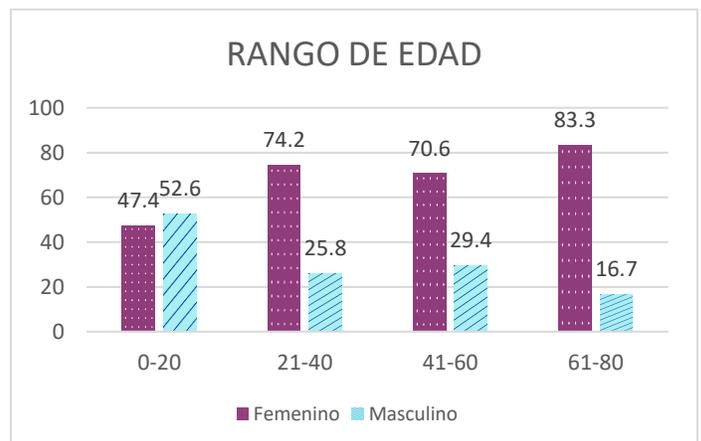
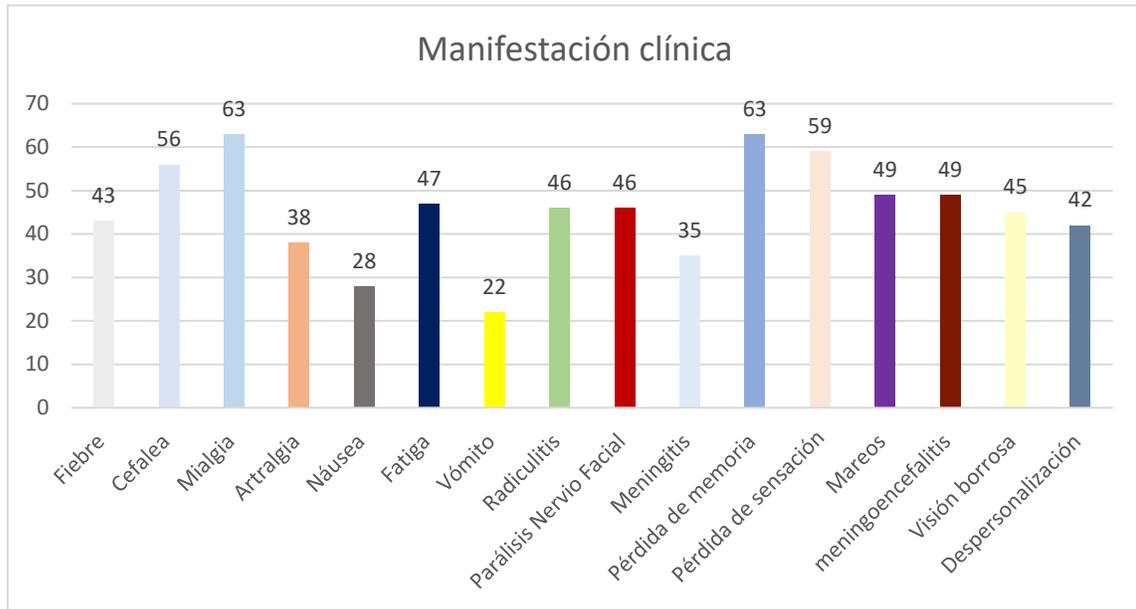


Figura 17 Frecuencia de rango de edades



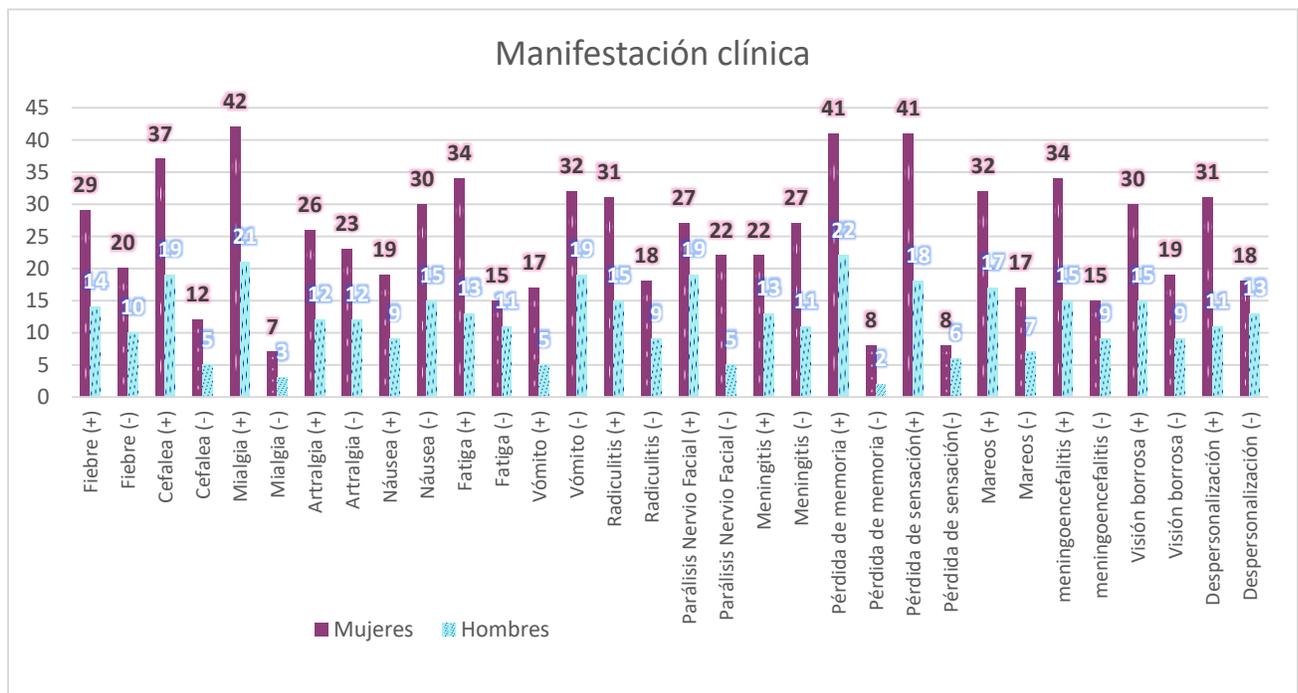
Las manifestaciones clínicas que presentaron fueron: cefalea 76.7%, mialgia 86.3%, pérdida de la memoria 86.3%, pérdida de la sensación 82.8%, borrosa 70.3%. El resto de las manifestaciones clínicas se presentan en la Figura 18.

Figura 18 Manifestaciones clínicas



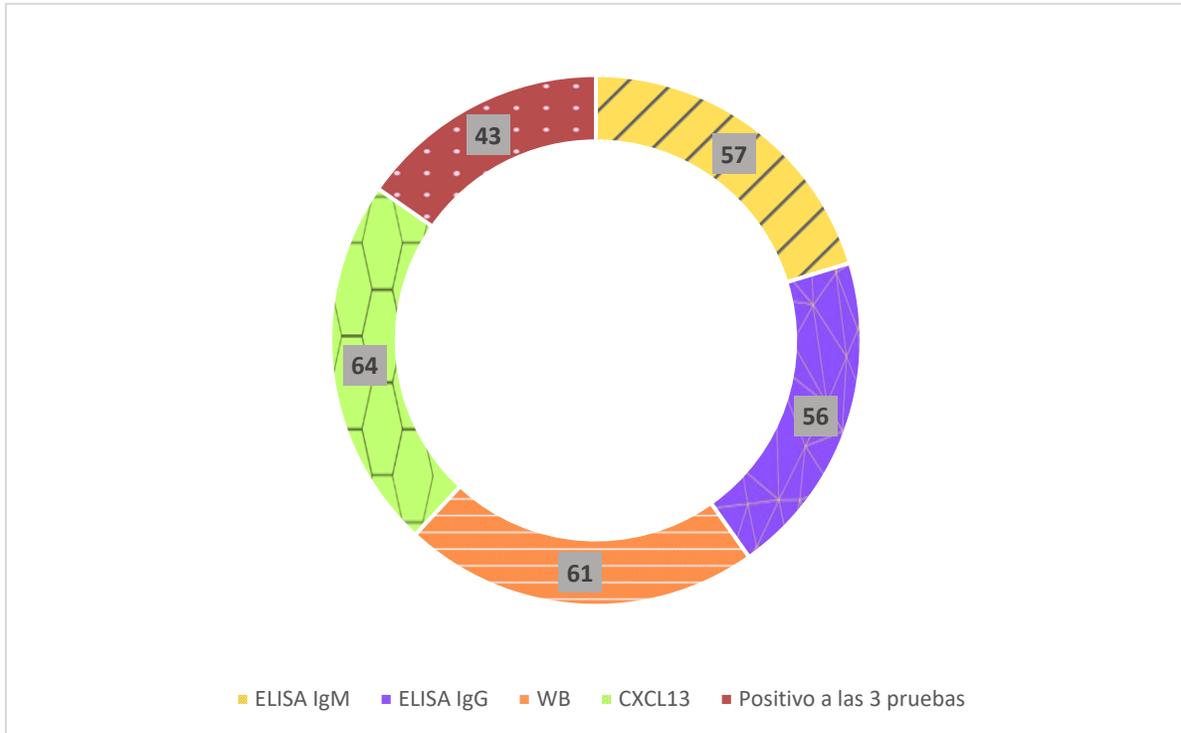
A continuación, en la Figura 19, se muestran las variaciones entre hombres y mujeres a la presencia o ausencia de las manifestaciones clínicas.

Figura 19 Prevalencia de manifestaciones clínicas en hombres y mujeres



De las muestras analizadas mediante ELISA IgG e IgM se encontraron 57 (78.1%) positivas a IgG y 56 (76.7%) positivas a IgM. Las muestras se analizaron mediante la técnica de WB y se encontraron 61 (83.6%) muestras positivas. Cubriendo los criterios diagnósticos, las muestras de líquido cefalorraquídeo se analizaron mediante ELISA CXCL13 de las cuales se obtuvo 64 (87.7%) positivos, con un rango de títulos 20-200pg/mL anticuerpos positivos, como se puede observar en la Figura 20.

Gráfica 6 Estudios de diagnóstico positivos



Las manifestaciones clínicamente significativas (Tabla 1) fueron: cefalea (OD 3.75), radiculitis (OD 3.11), parálisis nervio facial (OD 2.95), meningitis (OD 5.61), pérdida de memoria (OD 7.63), mareos (OD 3.6), meningoencefalitis (OD 2.95), visión borrosa (OD 3.61) y despersonalización (OD 6.1).

Tabla 1 Manifestaciones clínicas e intervalos de confianza

MANIFIESTACIÓN	ELISA IGM		ELISA IGG		WB		CXCL13		Positivo a las 3 pruebas	
	OD	IC	OD	IC	OD	IC	OD	IC	OD	IC
Fiebre	1.37	0.460, 4.098	1.59	0.521, 4.855	2.15	0.613, 7.588	1.82	0.448, 7.454	1.47	0.572, 3.806
Cefalea	1.01	0.282, 3.663	3.75	1.165, 12.07	1.12	0.266, 4.706	0.85	0.163, 4.554	1.87	0.627, 5.606
Mialgia	0.91	0.171, 4.881	2.83	0.689, 11.64	1.32	0.244, 7.183	3.05	0.655, 14.460	1.52	0.398, 5.795
Artralgia	0.51	0.165, 1.563	1.53	0.501, 4.683	1.1	0.319, 3.806	0.81	0.197, 3.254	0.72	0.285, 1.864
Náusea	1.67	0.518, 5.396	2.18	0.626, 7.598	3.71	0.749, 18.411	2.39	0.465, 12.45	0.45	0.176, 1.192
Fatiga	0.44	0.127, 1.526	2.01	0.649, 6.155	0.88	0.239, 3.282	1.95	0.474, 7.966	1.08	0.408, 2.856
Vómito	0.73	0.231, 2.319	3.78	0.780, 18.341	1.35	0.329, 5.584	0.21	0.047, 0.932	1.32	0.473, 3.72
Radiculitis	0.91	0.293, 2.821	3.92	1.229, 12.513	6.01	1.092, 32.98	3.33	0.762, 14.527	3.11	1.178, 8.194
Parálisis Nervio Facial	1.26	0.415, 3.822	3.92	1.229, 12.513	1.91	0.546, 6.647	2.38	0.581, 9.797	2.95	1.109, 7.858
Meningitis	1.04	0.353, 3.106	1.72	0.553, 5.384	2.05	0.586, 7.165	3.39	0.651, 17.581	5.61	1.464, 21.53
Pérdida de Memoria	0.8	0.153, 4.184	0.87	0.166, 4.599	0.91	0.262, 3.126	7.63	1.719, 33.953	3.08	0.977, 9.728
Pérdida de sensación	1.96	0.560, 6.893	0.76	0.147, 3.942	0.55	0.135, 2.245	1.12	0.207, 6.046	1.56	0.485, 5.048
Mareos	0.35	0.091, 1.394	3.6	1.14, 11.372	1.7	0.390, 7.408	1.63	0.392, 6.745	1.76	0.667, 4.665
Meningoencefalitis	3.07	1.002, 9.434	1.3	0.409, 4.131	2.63	0.718, 9.686	2.56	0.622, 10.538	2.95	1.109, 7.858
Visión borrosa	1.16	0.385, 3.53	3.61	1.137, 11.474	0.82	0.225, 3.053	0.39	0.075, 2.034	2.36	0.906, 6.182
Despersonalización	1.27	0.428, 3.797	6.01	1.705, 21.121	2.05	0.586, 7.165	1.71	0.420, 6.982	1.92	0.748, 4.972
*Con un α 0.05 y un índice de confianza de 95%. *2 Prueba de X2, *3 Prueba Exacta de Fisher									IC (intervalo de confianza)	

IX. DISCUSIÓN

En México, la enfermedad de Lyme emerge como un tema de importancia médica crucial, dada la proximidad geográfica con E.U.A, un país endémico de la enfermedad. Además, se identifican los elementos necesarios para su proliferación, tales como vectores, reservorios y hospederos. Sin embargo, a pesar de esta potencial amenaza, la enfermedad de Lyme se encuentra subregistrada y, en ocasiones, mal diagnosticada en México. Este fenómeno se atribuye al desconocimiento presente en diversos sectores de la población, incluyendo el área de la salud, la investigación científica y la población expuesta, lo que resulta en una confusión con otras enfermedades, como alergias o afecciones cardíacas, nerviosas y reumáticas. (González et al, 2017).

En contraste con la falta de reconocimiento y conciencia, el presente estudio arroja luz sobre la realidad de la enfermedad de Lyme en México, especialmente en su variante de Neuroborreliosis de Lyme. De un grupo de 73 pacientes con sospecha clínica, se determina que el 88% resulta positivo, destacando una prevalencia mayor de mujeres (67.1%) con una media de edad entre 21 y 40 años (42.5%). Estos resultados contrastan con investigaciones de Johnson et al. (2023), que indican que la enfermedad afecta predominantemente a mujeres, con una mayor gravedad de síntomas en comparación con los hombres. Además, las manifestaciones clínicas revelaron significancia estadística, siendo meningitis (OD 5.61), radiculitis (OD 3.11), parálisis nervio facial (OD 2.95) y meningoencefalitis (OD 2.95).

Asimismo, Delikatna & Malyi (2021) proporcionan datos adicionales sobre el impacto diferencial de la enfermedad en mujeres y hombres, resaltando que las mujeres experimentan un impacto negativo superior en la calidad de vida física y emocional. Esta diferencia se evidencia en la mayor prevalencia de manifestaciones clínicas específicas en mujeres, como debilidad general, dolor abdominal y esplenomegalia, mientras que los hombres muestran una mayor incidencia de picazón y eritema migrans.

Comparando a nivel internacional, investigaciones en Lituania y Alemania ofrecen perspectivas adicionales. En Lituania, se observa que la enfermedad afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años, con un pico de infección durante los meses más cálidos. Por otro lado, en Alemania, Enkelmann et al. (2018) destacan que la edad media de los pacientes es de 54 años, con incidencias notables en niños y mujeres, quienes muestran diferentes manifestaciones clínicas.

En Noruega, el estudio de Tveitnes & Øymar (2015) proporciona una perspectiva única sobre la Neuroborreliosis de Lyme en la infancia. Las diferencias de género se manifiestan en la prevalencia de síntomas como la parálisis del nervio facial, más común en niñas, y el dolor de cabeza y/o rigidez del cuello, más frecuente en niños. Este análisis agrega una capa adicional a la comprensión de cómo la enfermedad se presenta en distintos grupos demográficos.

Además de las diferencias de género, se destaca la complejidad de las manifestaciones neurológicas asociadas con la enfermedad. Anomalías como la meningitis linfocítica, la meningoencefalitis, la neuritis craneal y las radiculopatías sensoriales o motoras presentan desafíos adicionales para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Como afirma Gordillo (2010), en su estudio se observa que un porcentaje pequeño de pacientes fue picado por garrapata, aunque la mayoría de los niños no recuerdan el momento de la exposición. Siendo este fenómeno comparable al que se observa en Estados Unidos y Europa, donde tampoco se tiene una cifra precisa de personas afectadas por picaduras de garrapatas.

La dificultad radica en que la transmisión más activa de la enfermedad ocurre durante la fase de ninfa del vector, cuyo tamaño reducido menor de 2 cm, complica su detección y extracción oportuna. A pesar de los primeros informes sobre la enfermedad de Lyme en nuestro país, la investigación epidemiológica ha progresado de manera gradual pero constante. Actualmente, se confirma la presencia de Neuroborreliosis en nuestro territorio, principalmente en las regiones Centro y norte. Los venados cola blanca, ampliamente distribuidos en el país, son los principales hospederos potenciales. Sin embargo, aún desconocemos en qué medida los pacientes afectados han tenido contacto con el vector a través de hospederos domésticos como perros o gatos. Dado que la proporción de pacientes que visitan áreas boscosas es baja, se podría plantear la hipótesis de que la transmisión de la enfermedad se sostiene principalmente en hospederos domesticados, como los mencionados anteriormente.

En resumen, la enfermedad de Lyme en México no solo es un desafío médico emergente, sino que su complejidad se refleja en las diferencias de género, la variabilidad demográfica y las manifestaciones neurológicas. A medida que la conciencia y la investigación continúan progresando, se hace evidente la necesidad de abordar la enfermedad de Lyme de manera integral y multidisciplinaria para mejorar la identificación, diagnóstico y tratamiento en el contexto mexicano.

X. CONCLUSIÓN

La neuroborreliosis de Lyme está presente en México, con al menos 64 de 73 pacientes con signología clínica, siendo meningitis, radiculitis y parálisis facial las mas significativas. Predominando en mujeres de 23 a 58 años de edad. Este es la primera serie de casos neurológicos en México, y Latinoamérica, y representa una prueba tangible de la necesidad de estudiar más a fondo cómo se está dando la enfermedad de Lyme en México, y enfocándonos en el fenómeno de la neuroborreliosis, necesario realizar estudios nacionales con una muestra ampliada para poder determinar la gravedad de afectación neurológica. Las instituciones de salud públicas y privadas deberían integrar la enfermedad de Lyme y sobre todo los pacientes con manifestaciones clínicas neurológicas a neuroborreliosis como un diagnóstico diferencial en pacientes adultos.

XI. REFERENCIAS

- Asociación Española de Farmacéuticos Analistas. (2014). Diagnóstico de laboratorio de infección por *Borrelia*. Recuperado de <https://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Diagnostico-de-laboratorio-de-infeccion-por-borrelia.pdf>
- Brush, L. (2022) Enfermedad de Lyme. Manual MSD versión para profesionales. Rahway, NJ, USA. Recuperado de: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-espiroquetas/enfermedad-de-lyme>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2018). Enfermedad de Lyme. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>
- Cortez Franco, J., Merlín López, A., Morales Jaimes, Y., Palaox Hernández, J. S., Rodríguez Diego, J., y Olivares Orozco, J. (2021). Actualización sobre la enfermedad de Lyme. Revista de Salud Animal. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2021000200002&lng=es&tlng=es.
- Delikatna, T., y Malyi, V. (2021). Analysis of quality of life in patients with Lyme disease. Annals of Mechnikov's Institute, (3), 29-34.
- Dzul Rosado, K. R., Contreras-Vallego, J. H., Gordillo-Pérez, G., Puerto-Manzano, F., Noh-Pech, H., y Rodríguez-Vivas, R. I. (2022). Enfermedad de Lyme en México: situación actual, diagnóstico y riesgo en salud pública. *Bioagrobiencias*, 15(1). 92-100. Recuperado de: <https://doi.org/10.56369/bac.4289>
- Enkelmann, J., Böhmer, M., Fingerle, V., Siffczyk, C., Werber, D., Littmann, M, y Wilking, H. (2018). Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017. Scientific reports, 8(1). Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92398-3>
- Gao, L., Yang, Q., Wu, P., y Li, F. (2020). Recent advances in nanomaterial-enhanced enzyme-linked immunosorbent assays. *Analyst*, 145(22), 7101-7116
- Gómez, J. y Gordillo, M. (2016) Evolución clínica de la Neuroborreliosis y enfermedad de Lyme; experiencia en la UMAE Pediatría de centro médico nacional siglo XXI. [Tesis de Especialidad, Universidad Nacional Autónoma de México]. Recuperado de: https://repositorio.unam.mx/contenidos/evolucion-clinica-de-la-neuroborreliosis-y-enfermedad-de-lyme-experiencia-en-la-umae-pediatria-de-centro-medico-nacio-359830?c=r128oX&d=false&q=*&i=6&v=1&t=search_0&as=0
- González, C., Sánchez, R. M., y García, F. (2015). Electrophoresis of DNA in agarose gels: A simple method without hazardous ethidium bromide. *Analytical Biochemistry*, 486, 79-81. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2015.07.011>
- Gordillo, M. y Santos, F. (2010). Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 67(2), 164-176. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200010&lng=es&tlng=es.

- Johnson, L., Shapiro, M., Janicki, S., Mankoff, J., y Stricker, R. B. (2023). Does Biological Sex Matter in Lyme Disease? The Need for Sex-Disaggregated Data in Persistent Illness. *International Journal of General Medicine*, 2557-2571.
- Lantos PM, Rumbaugh J y Bockenstedt LK. (2020). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease. *72(1): 1–48*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>
- Lorenzo, O. H., Ferrer, J. I., Reyes, C. R., y Hernández, H. L. (2012). Enfermedad de Lyme: Historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 50(2). 231-244. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000200012&lng=es&tlng=es.
- Marqués, A. (2015) Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. *Infect Dis Clin North Am*. 295-307. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.005>
- Marif, H. F., y Ali, K. N. (2023). Lyme disease and relapsing fever. *One Health Triad*, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan, 3, 128-135.
- Maxwell, S. P., Brooks, C., McNeely, C. L., y Thomas, K. C. (2022). Neurological Pain, Psychological Symptoms, and Diagnostic Struggles among Patients with Tick-Borne Diseases. *Healthcare (Switzerland)*, 10(7). Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/healthcare10071178>
- Murillo, R. (2013). Enfermedad de Lyme: revisión bibliográfica. *Enfermedad de Lyme. Acta Académica*, 52, 353-380. Recuperado de: <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/202>
- Molins, C., Sexton, C., Young, J., Ashton, L., Pappert, Beard, R. y Schriefer, M. (2014). Collection and Characterization of Samples for Establishment of a Serum Repository for Lyme Disease Diagnostic Test Development and Evaluation. *ASM Journals. Journal of Clinical Microbiology*. 52 (10). Recuperado de: <https://doi.org/10.1128/jcm.01409-14>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Enfermedad de Lyme. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lyme-disease>
- Petruilionienė, A., Radzišauskienė, D., Ambrozaitis, A., Čaplinskas, S., Paulauskas, A., y Venalis, A. (2020). Epidemiology of Lyme disease in a highly endemic European zone. *Medicina*, 56(3), 115.
- Rodríguez, Erica Velia, Mollericona, Jose Luis, y Nallar, Rodolfo. (2019). Garrapatas del género *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) parasitando a tayasuidos silvestres (*Tayassu pecari* y *Pecari tajacu*) en la Reserva de la Biósfera Pilón Lajas, Beni-Bolivia. *Ecología en Bolivia*, 54(2), 96-106. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1605-25282019000200004&lng=es&tlng=es.

- Springer, A., Glass, A., Probst, J., y Strube, C. (2021). Tick-borne zoonoses and commonly used diagnostic methods in human and veterinary medicine. In *Parasitology Research*. 120 (12). Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-07033-3>
- Stanek, G., Jureckova, J., Reiterova, K., y Hulinska, D. (2011). Neuroborreliosis: current state and problems. *Folia Microbiologica*, 56(6), 481-491. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s12223-011-0093-3>
- Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., y Whitley, R. J. (2008). The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. In *Clinical Infectious Diseases*. 47(3). Recuperado de: <https://doi.org/10.1086/589747>
- Tveitnes, D., y Øymar, K. (2015). Gender differences in childhood Lyme neuroborreliosis. *Behavioural Neurology*, Recuperado de: <https://doi.org/10.1155/2015/790762>
- Valle, M. I. G. del, y Alfaro, E. M. (2018). Infecciones producidas por borrelias: Enfermedad de Lyme y fiebre recurrente. *Spain Medicine*. 12(59). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.06.011>
- Wormser, G. P. (2019). Diagnosis of Lyme Disease. *JAMA*, 322(11), 1086–1087. Recuperado de: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12895>

XII. ANEXOS

Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

Dirigido a: Adulto y/o menores de edad

Título de proyecto: XXX

Nombre del Investigador Principal: XXX

Fecha aprobación por el Comité de ética: (La fecha se incluirá una vez que el estudio haya sido aprobado por el comité de ética y la carta sea enviada para sello del CEI).

Introducción/Objetivo

Estimado(a) Señor/Señora: Usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, el cual es desarrollado por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en colaboración con el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, y el Laboratorio BioGeneTicks and Other Vector Diseases Lab. El estudio se realizará en varios estados del centro de la República mexicana incluyendo el estado de Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Estado de México y centro de Veracruz.

Si Usted y/o su hijo(a) decide participar, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

El propósito del presente estudio es Determinar el impacto del cambio climático en la frecuencia y distribución de enfermedades zoonóticas como: Leptospira, Rickettsia, Hantavirus y Cisticercosis, en la región centro de México y región de los Ríos de Chile , con la finalidad de proponer estrategias diagnósticas y de prevención para estas enfermedades.

Le pedimos participar en este estudio porque usted forma parte de los criterios de selección de pacientes, puesto que ha presentado (signología)

Procedimientos: (Se sugiere utilizar frases cortas y lenguaje sencillo, para facilitar la comprensión de la información, así como también, se sugiere utilizar bullets y/o diagramas).

Su participación consistirá en la toma de muestra sanguínea de vena radial, la cantidad de 3 mL por tubo con un total de dos tubos uno rojo para obtener suero y otro morado para obtener plasma.

Beneficios: Se entregarán resultados de las enfermedades de búsqueda en un lapso no mayor a 5 días hábiles después de la recepción de la muestra en las instalaciones del laboratorio/instituto donde se procesarán.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito.

Usted y/o su hijo(a) quedarán identificados(as) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Participación Voluntaria/Retiro: Su participación y la de su hijo(a) en este estudio es voluntaria. Usted y/o su hijo(a) están en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación de este en cualquier momento.

Su participación y/o la de su hijo(a) en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted y/o su hijo(a) están en plena libertad de decidir qué muestras son las que están de acuerdo en proporcionar o de negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento en que desee. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras y/o las de su hijo(a) del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador/a responsable del estudio Dr/Dra. xxxx al correo electrónico xxxx).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación y la de su hijo(a) en este estudio son: dolor mínimo derivado de la punción de la vena radial para la toma de muestra, y /o en algunas ocasiones un hematoma en la zona de la punción.

En el remoto caso de que ocurriera algún daño como resultado de la investigación, se hará presión en la zona por algún tipo de hemorragia derivado de la toma de muestra y se controlará la misma.

Usted y/o su hijo(a) no recibirán ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implica algún costo para ustedes.

Aviso de Privacidad Simplificado:

El investigador principal de este estudio, Dr./Dra. XXX, es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que nos proporcionen usted y/o su Hijo(a), los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que les solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento.

Usted y su hijo(a) pueden solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos les pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo xxx. Como parte de la colaboración de este estudio, su información y/o la de su hijo(a) será compartida con los investigadores de las siguientes instituciones: XXX. Si no están de acuerdo en que se compartan sus datos con dichas instancias, le pedimos nos lo comunique enviando un mensaje al investigador principal a la siguiente dirección de correo xxx).

Números Para Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a) responsable del proyecto: Dr./Dra. _____ al siguiente número de teléfono (777) _____ ext.: ____ en un horario de _____ ó al correo electrónico _____.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Declaración de la persona que da el consentimiento

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.
- He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Si usted entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio.

Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.

PARTICIPANTE:

Nombre: _____ Firma: _____ Fecha/hora _____
TESTIGO 1 Nombre: _____ Firma: _____ Relación con la
participante: _____ Fecha/hora: _____
TESTIGO 2 Nombre: _____ Firma: _____ Relación con la
participante: _____ Fecha/hora: _____
Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:
Nombre: _____ Firma: _____ Fecha/hora _____

Anexo 2. Cuestionario llenado por los pacientes y/o tutores

CHECKLIST ENFERMEDAD DE LYME Y/O COINFECCIONES



NOMBRE		FECHA	/ /
---------------	--	--------------	-----

Síntomas actuales y anteriores: Por favor marque con una cruz X

1	Historial de mordedura de garrapata	
2	Historial de sarpullido con forma de eritema migrans u ojo de buey	
3	Síntomas de Gripe después de la mordedura	
4	Fatiga/Malestar/Letargo	
5	Pérdida de capacidad física o mental, debilidad general	
6	Dolor de cuello, rigidez de cuello	
7	Dolor de cabeza	
8	Dolor en las articulaciones, hinchazón en las articulaciones	
9	Dolores y molestias generales, problemas en los tendones	
10	Dolor muscular, debilidad muscular	
11	Fiebre, sensación febril, escalofríos	
12	Problemas de corazón, trastornos del ritmo cardiaco	
13	Tos, expectoración, disnea	
14	Sudores nocturnos	
15	Insomnio, despertarse alrededor de am/pm (horas)	
16	Tinnitus	
17	Ganglios linfáticos inflamados	
18	Entumecimiento de la piel	
19	Sensación de quemazón o agujas clavadas, y/o dolor en los pies	
20	Dolor de espalda, rigidez en la espalda	
21	Visión borrosa, doble, nublosa	
22	Agresividad, somnolencia, ataques de pánico, ansiedad, cambios de humor	
23	Parálisis faciel de uno o ambos lados	

CHECKLIST ENFERMEDAD DE LYME Y/O COINFECCIONES



24	Problemas de concentración, pérdida de memoria a corto plazo, olvidos	
25	Piel muy fina, como de papel, transparente y/o seca	
26	Color amarillento de la piel/ojos	
27	Sarpullidos	
28	Pequeñas manchas rojas o púrpuras en la piel	
29	Función hepática dañada/valores hepáticos alterados	
30	Plaquetas bajas	
31	Ganglios linfáticos inflamados	
32	Agrandamiento del bazo	
33	Fatiga / agotamiento intermitente o crónico	
34	Orina oscura	

Tratamiento: ¿Cuáles? ¿Cuándo?, y ¿Durante cuánto tiempo?

Todos sus datos personales y manifestaciones clínicas están protegidos bajo en Aviso de Privacidad que puede encontrar en www.biogenetickslab.com, y Contrato de Adhesión de Servicios. Sus datos serán utilizados para el debido procesamiento de muestras, y otorgarle el método diagnóstico adecuado basándonos en sus manifestaciones clínicas, y el desarrollo de investigación clínica; sin revelar datos personales; previa autorización de Usted, o Padre o Tutor cuando sea el caso, así como su médico tratante.