

---

# Enfermedad de Lyme: revisión bibliográfica

Ricardo Murillo-Varela\*

---

---

**Resumen:** La Enfermedad de Lyme o Borreliosis consiste una de las patologías zoonóticas más frecuentes en los países del hemisferio norte, como Estados Unidos, toda Europa y ciertas zonas de Asia, transmitida por los miembros de la familia ixodidae, llamados de forma peyorativa <sup>2</sup>garrapatas duras<sup>2</sup>, su agente etiológico es la *Borrelia burgdorferi*, la cual causa un florido cuadro clínico caracterizado por fiebre, fatiga y algias entre otras manifestaciones de ataque al estado general, pero debido a diversos factores, prácticamente todos los países del hemisferio sur cuentan sólo con casos esporádicos.

Su clínica es muy amplia, por lo cual se le llamó en el pasado la <sup>2</sup>nueva gran imitadora<sup>2</sup>, haciendo alusión a la sífilis, llamada la gran imitadora antiguamente, esto hace que su diagnóstico en zonas no endémicas requiera una fuerte sospecha clínica y demostrar los hallazgos con datos de laboratorio, hasta hace algunos meses se identificó el primer caso autóctono en nuestro país, anteriormente se trataban únicamente de casos importados desde Norteamérica.

---

\* Médico General graduado de la UACA, Primer nivel de atención CCSS.

El manejo de esta patología ha causado gran debate entre las diversas organizaciones internacionales, unas defendiendo la tesis de que es un cuadro poco frecuente, bien definido geográficamente y de manejo ambulatorio, otras indican que la Borreliosis es una enfermedad de distribución mundial e impredecible clínica, estas grandes contradicciones entre ambas con respecto al manejo diagnóstico y terapéutico producen confusión entre el personal de salud a nivel internacional.

En cuanto al tratamiento, este se ha mantenido invariable, con fármacos disponibles en todos los niveles de atención, con dosis establecidas para múltiples condiciones, pero con criterios dispares en cuanto a la duración del mismo, desde algunas semanas hasta por varios meses según la severidad del cuadro, pero que trae consigo consecuencias al paciente por la exposición prolongada a los antibióticos.

Es evidente que se requiere una unificación de criterios, no sólo en lo referente a diagnóstico de laboratorio, sino a tratamiento en general y situaciones especiales como Neuroborreliosis y Artritis por Lyme.

**Palabras clave:** ENFERMEDAD DE LYME - BORRELIOSIS - DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

**Abstract:** The Lyme disease or Borreliosis consist in one of the most frequent zoonotic diseases in the countries of the northern hemisphere, such as United States, all Europe and some zones of Asia, transmitted by the members of the family ixodidae, pejorative called "hard-bodied ticks", its etiologic agent is the *Borrelia burgdorferi*, which causes a florid clinic picture characterize by fever, fatigue, and algias, among other manifestations of attack to the general condition, but related to diverse factors, practically all the countries of the southern hemisphere has some sporadic cases.

His clinical presentation is wide, that is why it was called <sup>2</sup>the new great imitator<sup>2</sup>, in reference to the syphilis, called the great imitator in the past, it makes difficult to diagnose in not endemic areas and needs a strong clinical suspicion, and demonstrate the clinical findings with laboratory tests, a few months ago it was identify the first autochthonous case in our country, in the past we treated only imported cases from North America.

The management of this pathology created a intense debate among the international organizations, some claims that Lyme is a rare, well geografically defined and ambulatory treatment, others indicates that Borreliosis is a worldwide distributed disease and unpredictable behavoir, this great contradictions between them about the diagnosis and treatment produce confusion in the health personnel internacionally.

About treatment, this have not change, using drugs available in all levels of attention, with the dosis used for other conditions, but with different criteria about the duration of the therapy, from a few weeks to several months according to the severity of the patient, it can be harmful depending on the prolonged exposition to antibiotics.

It is evident that an unification of the criteria is nedded, in both diagnostic and treatment of the special conditions, such as Neuroborreliosis and Lyme arthritis.

**Key words:** LYME DISEASE - BORRELIOSIS - TREATMENT & DIAGNOSIS

Recibido: 20 de febrero de 2013

Aceptado: 12 de abril de 2013

## Generalidades

La enfermedad de Lyme o Borreliosis es una patología zoonótica muy frecuente en el hemisferio norte, la más frecuente asociada a picadura de garrapatas en el mundo, afecta de forma esporádica en los países del trópico y en zonas más australes como Brasil o Australia, ya sea por casos importados o autóctonos, todos ellos transmitidos por la picadura de alguno de los miembros del orden Ixodes, llamados coloquialmente garrapatas duras o garrapatas de ciervo, las cuales se distribuyen en las zonas boscosas de Norteamérica, Europa y Asia.

Inicialmente fue descrita en Europa desde finales del siglo XIX, posteriormente, en ese mismo continente, se trabajó en la patología durante las décadas de los setentas y ochentas, hasta que en 1977 se aisló su agente etiológico en la localidad de Old Lyme, debido a un brote de artritis en niños y adultos jóvenes [2,3,4], en los cuales se había diagnosticado artritis reumatoidea juvenil o simplemente artritis, por médicos investigadores de la Universidad de Yale.

Su agente etiológico es la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, bacteria que infecta a las garrapatas y produce el cuadro clínico específico en los seres humanos, cada zona geográfica posee una especie diferente de bacteria, lo cual conlleva a diferentes sintomatologías y complicaciones a largo plazo. existen 18 especies de espiroquetas en el género *Borrelia*, de las cuales sólo 5 poseen importancia clínica, ya que se han aislado en pacientes con Enfermedad de Lyme, en los Estados Unidos de Norteamérica se han descrito 2 artrópodos capaces de transmitir la *Borrelia*.

Su ciclo reproductivo lo conforman diversos estadios como: huevo, larva, ninfa y adulto, siendo las ninfas, las causantes de la mayoría de los casos de infección en humanos, de estos, los 3 últimos son hematófagos y pueden transmitir la *B. burgdorferi*, su ciclo de vida tarda cerca de 2 años, interviniendo en éste roedores y aves como huéspedes reservorios y mamíferos superiores como el ser humano y los ciervos, los cuales son huéspedes definitivos, sin embargo, sólo en nuestro organismo se desarrolla la fisiopatología de la Borreliosis.

El diagnóstico es complicado, mezclándose los hallazgos clínicos con ciertos estudios de laboratorio, pero es contradictorio ya que existe un cisma entre las principales organizaciones internacionales en materia de infectología, específicamente entre la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) y la Sociedad Internacional de Lyme y Enfermedades Asociadas (ILADS), las cuales poseen recomendaciones clínicas independientes y en algunos casos, contradiciéndose directamente entre sí, afirmando una, un nivel de evidencia establecido, y la otra refutándola con otro nivel de evidencia, más bajo o más alto.

En todo caso, esta rivalidad llegó a su clímax cuando el Fiscal General del estado de Connecticut en 2006, inició una campaña en contra de las recomendaciones de la IDSA, reformadas en 2005, aduciendo arbitrariedad en sus escritos, esto repercutió hasta llegar al Congreso norteamericano, el cual ordenó al Centers for Disease Control and Prevention (CDC), órgano rector en salud del país norteamericano, que se redactaran nuevos lineamientos para el manejo de la Enfermedad de Lyme, se dieron reacciones entre diversas asociaciones internacionales, quienes señalaron conflicto de intereses, ya que el panel de expertos congregados para la redacción de los nuevos estatutos estaba conformado por una gran mayoría de miembros de la IDSA, lo que se tradujo en que los textos se mantuvieron prácticamente iguales a como se habían redactado en 2005.

El tratamiento se mantiene con pocos cambios, empleándose fármacos tradicionales, a dosis usadas para otras condiciones como Amoxicilina, Doxiciclina o Cefuroxime, pero con intervalos de duración más largos, de entre 2 y 4 semanas, sin embargo se ha discutido acaloradamente el hecho de extender el tratamiento por varios meses, ya que en una minoría de los casos (<5%), persisten con síntomas después de terminar el tratamiento, lo cual algunos autores lo han asociado a infección persistente por *B. burgdorferi*, sin mostrar evidencia clara de ésta, otros autores afirman a que la persistencia de los síntomas se debe a características inherentes de la infección, como factores de virulencia y reacción del huésped.

## Etiología

La *B. burgdorferi* es parte de la familia espiroqueta, la cual engloba a los Treponemas y Leptospiras, bacterias que se caracterizan por ser alargadas y disponerse de forma helicoidal sobre su propio eje, su longitud promedio es de entre 5-500 micrómetros de largo, con diámetro comprendido de 0.1-0.6 micrómetros. Es una bacteria microaerofílica, la cual se puede cultivar en laboratorio en un medio especial llamado Barbour-Stonner-Kelly (BSK), a una temperatura medio de 33 grados celsius, y que no es frecuente en los sistemas de salud latinoamericanos.

Fue bautizada en honor al investigador Willy Burgdorfer, un prominente entomólogo, de origen suizo, naturalizado americano, quien en 1982 identificó junto a otros colaboradores la espiroqueta que lleva su nombre en artrópodos, publicado ese mismo año.

En total, el género *Borrelia* se compone de 18 especies identificadas, denominadas en conjunto *Borrelia burgdorferi* sensu lato, de este se destaca un subconjunto de 5 que son epidemiológicamente importantes ya que poseen el potencial de producir la enfermedad en seres humanos, entre ellas se encuentran: *B. burgdorferi* sensu stricto, endémica en Norteamérica y en algunas zonas del Oeste de Europa, en el resto de Europa y Asia se identifican más frecuentemente la *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. spielmanii*. Aunque se han descrito casos en Australia y el resto de latinoamerica por *B. burgdorferi* sensu stricto.

Es importante señalar que dentro del ciclo biológico de la *B. burgdorferi* es transmitida por diversos artrópodos, principalmente las garrapatas, que constituyen los miembros más grandes de la familia de los ácaros, las cuales varían según la localización, en Norteamérica se han identificado al *Ixodes scapularis* y la *I. pacificus*, llamada esta última la garrapata de patas negras, en Europa este papel lo toma la *I. ricinus*, y en Asia es más frecuentemente transmitida por la *I. persulcatus*, la larva se infecta con la bacteria al adherirse a animales que son reservorios, como ciervos, ratones o aves, hasta que posteriormente infectan a los humanos al inocular los microorganismos en las heridas de picadura con su saliva.

Posteriormente a ser infectados durante su etapa de ninfa, las garrapatas se convierten en vectores directos de la enfermedad, la cual sólo es manifiesta en el ser humano, ya que los demás huéspedes de la patología se mantienen asintomáticos, el contagio ocurre en zonas boscosas o rurales, donde por lo general los artrópodos saltan hacia los humanos o se ubican en la vegetación y al caminar a través de los arbustos, se aferran a la ropa o equipo de campo, para luego alimentarse de forma cutánea. Asimismo, el ácaro secreta en su saliva sustancias que evitan la coagulación y el dolor producido por la picadura.

### **Epidemiología**

La Borreliosis es sin duda una enfermedad de distribución mundial, la cual tiene el inconveniente de tener una presentación clínica muy amplia, el médico normalmente valora a un paciente con ataque al estado general, sin historia de picadura, o en zonas no endémicas, por lo cual el diagnóstico se dificulta o se hace de forma incorrecta, en zonas endémicas el factor sospecha es vital y se puede iniciar el tratamiento de forma empírica. Específicamente en Estado Unidos de América se han descrito en 49 estados, sólo Hawai se escapa de ésta debido a factores geográficos, en este país la incidencia es muy elevada, llegando a ser en 2011 de hasta 7,8% a nivel nacional, siendo el total de casos de 24364 confirmados y 8733 casos probables. Para un total de 33097.

En Inglaterra, los contagios ocurren en parques y áreas periurbanas, contabilizándose 1000 casos confirmados anualmente y se estima que se alcanzan cifras de entre 1000-2000 casos sin confirmar, de los casos confirmados, se calcula que el 15-20% se contagian en el exterior. Pero los datos son escasos en otros países del viejo continente y Asia, ya que los casos se manejan de manera genérica como cuadros febriles de origen viral, encontrándose errores en el diagnóstico tan diversos como: picadura de araña, fiebre de las Montañas Rocallosas, mononucleosis, diverticulitis, síndrome coronario agudo, linfoma, parvovirus, síndrome de Ramsay-Hunt, varicela zoster y hasta lumbalgia mecánica.

La mayoría de las infecciones se deben a turismo nacional o internacional, en cuyos casos los pacientes se exponen a los artrópodos sin las medidas de protección, ya sea por realizar caminatas a pie por zonas boscosas, acampar en parques nacionales, sesiones de cacería y a las personas que habitan en zonas rurales o que frecuentan estas locaciones.

El ciclo biológico de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal, ya que los Ixodes tiene como huésped favorito al ratón de patas blancas en sus estados de larva y ninfa, es vital que la garrapata se alimente del mismo huésped en sus estados inmaduros, al inicio del verano la bacteria pasa desde las ninfas infectadas hacia los roedores y al final de esta estación se transmite de los ratones infectados a las larvas, éstas mudarán después a ser ninfas infectadas y así se reiniciará el ciclo. Por otra parte, el ciervo de cola blanca es el huésped predilecto de las formas maduras, no forma parte del ciclo vital del ácaro, pero es decisivo en la supervivencia de los ácaros en Norteamérica y Europa.

Esta patología afecta a personas de cualquier edad y sexo, según datos de la CDC en Estados Unidos de América la enfermedad de Lyme afecta mayor cantidad de hombres desde los 0 hasta los 60 años, luego de ese límite, las mujeres se afectan en mayor cantidad hasta el final de la vida. El mayor número de casos se observa en niños entre los 5 y 10 años de edad, en estos grupos etarios se diagnosticaron más de 61 mil casos en el periodo 2001-2010, siendo la edad más afectada globalmente, se valora otro pico de incidencia en adultos desde los 35 y hasta los 65 años, con más de 129 mil casos en ese mismo lapso, siendo la edad más frecuente entre los 40 y 55 años. De lo anterior se rescata que la edad de mayor morbilidad es en niños varones entre los 5-9 años. En Europa se han registrado incidencias muy altas, en el caso de Suecia, han llegado a 160 casos por cada 100 mil habitantes. En Canadá sólo se habían reportado 50 casos por año en una población de 32 millones de personas en 2005.

### **Genética**

La *Borrelia* posee un genoma relativamente complejo, el más intrincados de todas las bacterias, ya que se debió esperar hasta el 2010 para codificarlo totalmente, en sus genes no se ubican

alelos para la síntesis de factores de virulencia que sí poseen otras bacterias, como las toxinas, en cambio poseen otros factores de virulencia como flagelos que les permiten movilizarse en forma eficiente por todo el organismo, además no se han identificado ciertos proteoglicanos en su membrana celular que en otras bacterias funcionan como quimiotácticos para el sistema inmune del ser humano.

Otro factor de virulencia que poseen las *Borrelias* es su capacidad de transmisión genética de alelos por medio de plásmidos, ya que en varios estudios se ha demostrado la infección conjunta de al menos 2 especies de *Borrelia* en la misma garrapata, generalmente se encuentran juntas la *B. burgdorferi* y la *B. afzelii*, compartiendo múltiples loci durante su relación y aumentando su virulencia.

Bien documentado igualmente se encuentran 2 factores de virulencia vitales para su supervivencia, como lo son la formación de biopelículas sobre la membrana protoplásmica que evitan la fagocitosis, este mecanismo potencia la infección crónica, es mediado por la capacidad de la bacteria de sintetizar diGMP cíclico, no existen antibióticos que detengan la formación de las biopelículas. El segundo se trata de la capacidad de la espiroqueta de variar su forma mientras se haya en colonias, conocida como bacterias con pared celular deficiente (CWD por sus siglas en inglés), descritas por Klieneberger en 1935, fueron llamadas formas L, en honor al instituto Lister en que laboraba, normalmente se orientan en forma redondeada, como la mayoría de los microorganismos de su familia, pero de ser necesario pueden pasar a orientarse de forma bacilar, o sea, en forma de bastón o espirales, esta capacidad representa una mutación, que sin duda se relaciona a la infección crónica vista en una minoría de los pacientes y se ha descrito su resistencia a los antibióticos de primera línea usados en esta entidad.

Estos factores de virulencia tan particulares permiten que la bacteria escape de la respuesta inmune del huésped, y que sean los mediadores inflamatorios del organismo los que causen la mayoría de las complicaciones crónicas de la enfermedad de Lyme.

## Inmunología

Una vez dentro del ser humano, se activa la respuesta inmune, con respuesta de las células dendríticas y los macrófagos dérmicos, los cuales envían quimiotácticos que activan la vía del complemento sólo una pocas horas después de la infección, sin embargo se han realizado ensayos en los cuales ciertas cepas de la *Borrelia* poseen proteínas de membrana llamadas CRASP-1 y CRASP-2 que pueden suprimir el efecto del complemento, estas se expresan más regularmente en la *B. afzelii*, de forma intermedia en la *B. burgdorferi*, en cambio la *B. garinii* es sensible al complemento.

Al ser activados por la quimiotaxis, los primeros en acudir al sitio de infección son los neutrófilos, quienes inician la respuesta inflamatoria aguda por medio de la secreción de mediadores vasoactivos, pero luego de aproximadamente 16 horas desaparecen, para dar paso a las células de la inflamación crónica como son los linfocitos y los macrófagos, quienes inician el proceso de producción de anticuerpos inactivadores y fagocitosis según corresponda. La respuesta de la *Borrelia* radica en evitar los anticuerpos, poseen proteínas de membrana variables, lo que impide su acople con la IgM, y al ser una bacteria relativamente veloz, sus flagelos le permiten escapar de los fagocitos. En caso de ser fagocitadas, son rápidamente lisadas y secretadas en fagosomas secundarios.

Luego de 48 horas de resago por la respuesta inmune inmediata, la *Borrelia* inicia su migración a órganos distantes, su tropismo depende de la especie de bacteria, pero su primer paso es penetrar las células endoteliales y acceder a los lechos capilares gracias a la actividad del plasminógeno sanguíneo, el cual se precipita sobre la superficie de la bacteria y con éste se activa con el activador del plasminógeno de tipo urocianasa, el cual funciona como proteasa potente, permitiendo que se abra camino en la microcirculación. Además la *Borrelia* posee una amplia gama de integrinas que le permiten adherirse a sus órganos blandos.

En resumen, en las primeras semanas de infección, se nota alta actividad de las células B en contra de los antígenos de la espiroqueta, los niveles de IgM se mantiene elevados hasta por

6 semanas posterior al contagio y a los pocos meses se inicia la producción de IgG, quien junto con los mediadores inflamatorios de las células mononucleares, son los responsables de los daños estructurales a los tejidos ya descritos.

## Patogenia

Una vez que el artrópodo entra en contacto con la piel del ser humano, el ácaro se sujeta fuertemente de la piel circundante con sus ocho patas, posteriormente se procede a la penetración de la piel por medio de sus piezas peribucales o quelíceros, una vez que la sangre se expone en la herida, secretan su saliva, la cual tiene propiedades anticoagulantes y anestésicas transmitiendo al mismo tiempo la *Borrelia*. En general se estima que se requieren entre 24 y 48 horas para que se lleve a cabo la infección. No obstante, algunos autores han demostrado infección en lapsos menores de 24 horas.

Una vez inoculada, la bacteria puede volver a la piel y formar el típico aspecto de halo inflamatorio alrededor del sitio de la picadura llamado Eritema migrans, el cual consta de una zona central más clara, o puede diseminarse de forma hematógena hacia otros órganos. Según en donde se estudie, la clínica es diferente con cada especie de *Borrelia*, en Norteamérica son más frecuentes los síntomas generales (fiebre, astenia, dolor abdominal) y afección articular, en cambio, en Europa y el norte de Japón se reportan más casos de afectación cutánea y neurológica.

Los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos desde unos pocos días desde la infección hasta aproximadamente un mes, siendo este su periodo de incubación, debido a esto y al inicio de los síntomas la Enfermedad de Lyme tiene 3 fases clínicas: La temprana localizada, temprana diseminada y persistente tardía.

La temprana localizada se caracteriza por la aparición del eritema migrans, aunque éste se presenta sólo en el 80% de los casos, el paciente lo presenta alrededor del sitio de la picadura, en

ausencia de otros síntomas, inicia como una pápula o un nódulo eritematoso el cual se alarga hasta 3 mm por día y se localiza más frecuentemente en miembros inferiores, axilas y espalda, pudiendo medir desde algunos milímetros hasta 20 centímetros de diámetro. 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 del paciente y del examinador.

La forma más frecuente de la patología es la temprana diseminada, ya que el paciente consulta por cuadro de fiebre, poliartalgias, mal estado general, linfadenopatías, manifestaciones neurológicas, conjuntivitis o hepatitis, además de contar con múltiples focos de eritema migrans, los cuales son vitales para el diagnóstico. En la fase persistente tardía es cuando se desarrollan las alteraciones más severas de la enfermedad, ya que ocurre una afección articular, cardíaca, dérmica y neurológica, conocida esta última como Neuroborreliosis.

En caso de que el paciente nunca consulte, y una vez que pasen los síntomas de fase aguda ya descritos y sin tomar antibióticos, el paciente pueden 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, se ha asociado a infección por borrelia sensu stricto y en estudios realizados en los Estados Unidos de América se apreció que en un grupo de 21 pacientes seguidos durante 4 años quienes no recibieron antimicrobianos se presentó Artritis de Lyme en un periodo promedio de 43 meses (rango entre 4-76 meses). Se considera que la Artritis se resuelve en un periodo de meses o años aún con adecuada terapia antibiótica, ya que el cuerpo debe eliminar todo el antígeno bacteriano presente en la articulación, así mismo, el uso adecuado de los fármacos reduce la cantidad de tejido lesionado y así la discapacidad resultante.

Menos frecuente es la afección cardíaca, sólo en el 8% de los casos, que se manifiesta con miopericarditis, bloqueos atrioventriculares de primer, segundo y hasta tercer grado, así como a miocardiopatías en su fase tardía. En el caso de las manifestaciones neurológicas se describen múltiples presentaciones, entre ellas se han identificado: Parálisis facial o de otros pares craneales, meningitis, meningoradiculitis, y hasta radiculopatía, la cual es dolorosa, todas estos hallazgos se conocen como síndrome de Garin-Boujadoux-Bannwarth si ocurren en la fase aguda. Las manifestaciones cutáneas y neurológicas son más frecuentes en Europa y se asocian a *B. afzelii*.

En piel podemos encontrar una rara forma clínica denominada Acrodermatitis crónica atrófica, se asocia más a infección tardía por *B. afzelii*, por lo que es prácticamente desconocida en Norteamérica, no se ha descrito su presencia en niños, ésta se caracteriza por lesiones rojizas e hiperemia cutánea, desarrollándose durante periodos de varios años, sólo 20% de los pacientes asocian eritema migrans, los lugares donde más se localizan incluyen: zonas expuestas al sol, muslo, pies y rara vez en el rostro. Además se ha descrito otra presentación cutánea, denominada linfocitoma boreal, la cual se observa en la superficie extensora de las extremidades y que se debe diferenciar de neoplasia en todos los casos. Se aprecia principalmente en adultos mayores.

### **Diagnóstico**

El discernir si el paciente que consulta ante nosotros tiene o no Enfermedad de Lyme es un desafío para la mayoría de los médicos del primer nivel de atención, ya que nuestro país no se considera una zona de peligro, el diagnóstico depende de una fuerte sospecha clínica, conocer claramente los criterios diagnóstico tanto clínicos y como de laboratorio, así como el apoyo que puedan brindar los especialistas en el campo de la Infectología. Además debemos investigar si el enfermo estuvo en zonas endémicas recientemente.

Según los criterios de vigilancia propuestos por el CDC en 2008 para la definición de casos, tenemos 3 tipos de situaciones en las que debemos clasificar a los pacientes: caso confirmado, caso probable y caso sospechoso. En el caso confirmado se nos pueden presentar 3 posibles alternativas, que el enfermo curse con eritema migrans y tenga exposición conocida, que el paciente tenga eritema migrans y que exista evidencia de laboratorio que confirme la infección sin exposición conocida o que el individuo posea al menos una manifestación tardía de la enfermedad y que ésta se evidencie en el laboratorio.

Un caso probable se resume como cualquier otro caso en que el médico diagnostique la enfermedad de Lyme y que contenga evidencia de infección en pruebas de laboratorio. Por último, un caso sospechoso es aquel en que el paciente tenga una lesión tipo eritema migrans pero sin datos de exposición ni de laboratorio que la respalden ó que exista evidencia de laboratorio sin clínica de Borreliosis disponible.

Es fácil notar que parte vital del diagnóstico incluye la identificación oportuna de las manifestaciones cutáneas, ya que el eritema migrans se presenta en el 80% de los casos de Enfermedad de Lyme en sus fases iniciales, y como en la mayoría de las patologías, el iniciar el tratamiento de forma temprana previene las consecuencias a largo plazo. No obstante, 10-50% de los enfermos con Borreliosis no presentan eritema migrans típico en la fase aguda de la enfermedad.

La historia clínica y el examen físico son y seguirán siendo las armas más importantes para la metodología del análisis clínico de todo el personal médico, por lo cual se deben tener en cuenta que la sintomatología es muy amplia, se pueden observar síntomas generales como: fiebre, astenia, sudoración nocturna, odinofagia, hiperemia amigdalina, dolor abdominal, náuseas, diarrea. Articulares como: rigidez nuchal, artritis migratoria, mialgias, dolor lumbar, dolor mandibular. Cardiovasculares como: dolor torácico, palpitaciones. Neurológicos: alteración del sueño, pérdida de memoria, pérdida de capacidad de concentración, irritabilidad, cambios de humor, depresión, visión borrosa, dolor

ocular, tinnitus, vértigo, cefalea, mareos y Alteración de pares craneales. De lo anterior se extrae que se trata de un verdadero rompecabezas para el clínico, el cual tiene la obligación de armar las piezas y solicitar los laboratorios correspondientes.

En los estudios de laboratorio generales de la fase aguda se puede encontrar el Hemograma completo, en el cual se puede producir usualmente una leucopenia leve, con una plaquetopenia variable, las pruebas febriles de aglutinación son por lo general negativas, a menos de que exista una coinfección. Las pruebas de función hepática pueden ser normales, sin embargo en algunos estudios se han reportado elevación de las transaminasas hasta en un 37%. Siempre se debe realizar un examen de sífilis o VDRL para descartarla, ya que igualmente se trata de una espiroqueta capaz de mimetizar otros cuadros clínicos. Los electrocardiogramas tienden a ser normales y los estudios por imágenes en casos sospechosos con Neuroborreliosis se valoraron con Resonancia Magnética en un estudio de la Universidad de Yale, se demostró que el 10% de los pacientes con casos confirmados tanto clínica, como serológicamente tienen alteraciones en la sustancia blanca e inflamación meníngea de los pares craneales.

En el pasado se utilizaron estudios de visualización directa de las espiroquetas en muestras de piel extraídas de las zonas de eritema migrans usando tinciones de plata, este método queda limitado por la migración de las bacterias hacia otros tejidos.

Los estudios de Laboratorio que se emplean en la actualidad son de 2 tipos, los directos y los indirectos. Entre los métodos directos se encuentran el cultivo bacteriano, pero este método es difícil de emplear institucionalmente, ya que puede tardar de 2 a 12 semanas en un medio de cultivo llamado Barbour-Stoenner-Kelly y cuando ya se logran reportes, la etapa aguda ha pasado, además si el cultivo se hace con muestras de piel de eritema migrans la eficacia es del 70-80%, y si se toma de muestras de zonas afectadas por Acrodermatitis es del 90%, otra opción más costosa es practicar estudios de Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR) en muestras de líquido sinovial para casos de Artritis de Lyme, en casos de Neuroborreliosis se ha detectado que realizar la PCR en

muestras de líquido cefalorraquídeo es efectiva en sólo 10-30%. Se han intentado realizar estudios con PCR en lesiones cutáneas raras llamadas esclerodermia localizada, las cuales se asocian a Borreliosis, sin embargo sus resultados han sido negativos. No se recomienda realizar estudios con PCR en muestras de orina o sangre.

Los estudios indirectos se mantienen como el Estándar de Oro en el diagnóstico de Enfermedad de Lyme, se estudian los anticuerpos presentes en sangre contra la *Borrelia burgdorferi* los cuales se estudian en 2 etapas. En una etapa inicial se procesan las muestras con un escaneo que consiste en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas o ELISA, en este tipo de procedimientos un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo primario, que a su vez se une a otro anticuerpo secundario enlazado a una enzima capaz de producir una reacción detectable, como por ejemplo un cambio de color, estos cambios de color se identifican por medio de espectrofotometría al antígeno de la muestra. Se buscan moléculas de IgM o IgG dirigidas contra proteínas de la membrana celular bacteriana. Estos estudios pueden ser falsos positivos en la presencia de otras espiroquetas como la Sífilis o *Leptospira*, mononucleosis y con enfermedades autoinmunes.

Todas las muestras reactivas durante los estudios de escaneo deben llevarse a una segunda fase de confirmación mediante una técnica de inmunoblot, la cual se usa para detectar las diversas propiedades de las proteínas como: peso molecular, estructura o hidrofobicidad. Una vez identificada la propiedad buscada, se extraen las proteínas y se pasan a una membrana absorbente, y una vez ahí se busca la unión antígeno-anticuerpo de interés por medio de actividad enzimática o fluorescencia.

Los reportes de laboratorios se mantienen conflictivos, ya que no se usan en todos los casos de Lyme, sino que se deben reservar para los casos atípicos o que requieran confirmación, además los estudios por IgM se deben reservar para los casos agudos y muy sugestivos de ser Borreliosis debido a su alto costo. Se le debe brindar al laboratorio toda la información del paciente como: fecha de inicio de los síntomas, fecha de exposición y estado clínico para

evitar abuso de los reactivos. En todo caso se ha descrito que si al menos 2 de las 10 bandas tanto para la IgG y la IgM son reactivas, se puede contar con una sensibilidad y especificidad del 92 al 96.

Los estudios de laboratorio deben realizarse en el momento justo para que tengan la máxima eficacia, no se realizan de forma rutinaria en todos los pacientes y se deben valorar a la luz de la evidencia clínica y epidemiológica de cada paciente.

En el caso de un paciente asintomático con historia de exposición a artrópodos, no se recomiendan ni estudios de serología ni de PCR, ya que en ocasiones se trata de una persona oriunda de zonas endémicas y que han tenido múltiples picaduras por garrapatas, manteniéndose asintomáticos sin tratamiento. En pacientes con eritema migrans típico y con clara historia de exposición a artrópodos o su picadura, no se debe realizar ni serología ni PCR, ya que en la forma temprana localizada de la Borreliosis el individuo se seropositiviza en el 30-70% de los casos, la respuesta de antibióticos empíricos puede retrasar o anular la expresión de anticuerpos.

En pacientes con cuadros atípicos, con un rash cutáneo no concordante con el usual pero con historia positiva de exposición a ácaros, se debe realizar serología únicamente, ya que ésta es positiva en el 30-70% al inicio de los casos y se puede efectuar un pareo para valorar la seroconversión, solamente se realizará PCR con indicación de expertos, se debe repetir la serología con 2-4 semanas de diferencia, la PCR será 70-80% positiva pero no es necesaria si se hace el diagnóstico serológico.

Si el paciente se presenta con Artritis de Lyme y con clara historia de picadura, se efectúa una única determinación de IgG en ELISA, y en caso de que se recomiende por un experto se lleva a cabo PCR en el líquido sinovial para el diagnóstico o para descartar una artritis refractaria al tratamiento.

Ante una Neuroborreliosis temprana, se realiza una serología, la cual es positiva en un 80% de los casos o se pueden hacer un pareo para valorar la seroconversión. Además se pueden buscar

anticuerpos específicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el suero para compararlos en un índice denominado LCR/Suero. Se puede montar una PCR ocasionalmente en el LCR si Infectología lo indica. Los cambios esperados en el LCR son pleocitosis linfocítica, ocurre seroconversión en 2-3 semanas desde una negatividad inicial, la PCR en LCR es positiva en 10-30% de los pacientes con Neuroborreliosis aguda.

En casos de Neuroborreliosis tardía se recomienda realizar una serología por IgG, con determinación de anticuerpos intratecales y séricos para compararlas en el índice ya mencionado, es esperable que se eleven los niveles de proteína total en el LCR, rara vez la PCR es positiva. En casos de carditis por Lyme, se realiza una serología inicial, la cual es positiva en más del 90% de los enfermos, se realiza pareo para ver seroconversión, la cual ocurre en promedio dentro de 2-3 semanas desde una negatividad inicial, no se recomienda realizar PCR.

En las manifestaciones cutáneas, en el linfocitoma borreal se debe realizar una serología IgG única, la cual es positiva en más del 90% de los casos, debe parearse para ver seroconversión, se recomienda realizar PCR de las muestras de tejidos, las cuales son positivas en el 80% de los pacientes, el análisis histológico es útil para descartar neoplasia pero no para diagnóstico. En caso de la rara Acrodermatitis, se realiza una IgG única, cuyos resultados de IgG tienden a ser muy altos, lo que es esperable, se puede realizar PCR de una muestra de tejido siendo ésta positiva en el 90% de los casos sin tratamiento. Igualmente el análisis histológico es útil como orientador pero no diagnóstico.

Finalmente, existen estudios que se deben evitar ya que se ha demostrado que no son útiles como el frotis de sangre periférica, los test CD-57 y de transformación linfocítica no son indicaciones, así mismo los métodos de anticuerpos de la barrera sangre-cerebros, llamados especialistas en Lyme, no se deben emplear.

El diagnóstico diferencial incluye diversas patologías asociadas a picadura de artrópodos o producidas por otras espiroquetas como por ejemplo: Anaplasmosis, Ehrlichiosis, Tularemia, Sífilis, Rickettsiosis, Babesiosis, Fiebre Q, Leptospirosis, entre otras.

### **Tratamiento**

Una vez confirmado el diagnóstico, el paso a seguir es iniciar el tratamiento antibiótico de forma pronta y oportuna para evitar las secuelas de la Enfermedad de Lyme, entre los productos recomendados se destacan la Amoxicilina y la Doxiciclina, ambos han demostrado eficacia y seguridad, inclusive la Doxiciclina es activa en contra de la Anaplasmosis, una rara patología asociada a la picadura por garrapatas que puede afectar a los enfermos con Borreliosis. En otras latitudes, particularmente en Escandinavia, se prefiere el uso de dosis altas de Penicilina V, ya que posee un espectro de acción más amplio, pero en prácticamente el resto de los países se prefiere la Amoxicilina ya que tiene menor índice de reacciones alérgicas y mayor absorción.

Todas las guías clínicas recomiendan el uso de medicamentos orales como primera línea, los medicamentos parenterales deben reservarse para los casos de afección neurológica y cardíaca, las excepciones ocurren en países como República Checa, Finlandia y Holanda, en cuyos casos se recomienda el uso de Cefalosporinas de tercera generación como la Ceftriaxona para el abordaje de la Enfermedad de Lyme en su fase diseminada temprana, debido en parte a resistencias locales a las terapias orales. Además los antibióticos parenterales se indican para el tratamiento de la Enfermedad de Lyme persistente. Se ha constatado que la Doxiciclina a dosis de 100 mg bid es igualmente activa contra la infección que la Ceftriaxona a dosis de 2 gramos IV cada 12 horas, ambas por 30 días.

La terapia de primera línea se completa con diversos medicamentos como: Amoxicilina, Azitromicina, Claritromicina, Doxiciclina y Tetraciclina. Estos se pueden elegir según la necesidad y prospecto de cada paciente, ya que algunos de

ellos pueden ser hipersensibles o presentar efectos secundarios indeseables a algunos de los fármacos, más frecuentemente se observan síntomas gastrointestinales al uso de Macrólidos. En ciertos estudios, la Azitromicina mostró ser menos activa contra la infección por *Borrelia burgdorferi*, pero éste compuesto sólo se empleó por 10 días a diferencia de la mayoría de los demás antibióticos que se emplearon por lapsos de hasta 30 días.

La terapia de segunda línea en la Borreliosis se conforma por drogas como el Cefuroxime axetil, el cual se indica en pacientes que no pueden tomar Doxiciclina, como en el caso de niños o mujeres en gestación, los estudios han demostrado su efectividad en esta patología, pero su principal inconveniente lo conlleva su mayor precio. Además, al ser una cefalosporina de segunda generación aumenta el riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Así mismo, estudios europeos han demostrado que en fases iniciales, la penicilina parenteral y la Ceftriaxona tienen eficacia similar a la Doxiciclina oral. Aún no se realizan estudios comparativos entre antibióticos orales contra los intravenosos en la Enfermedad de Lyme en sus fases tardías.

Los medicamentos que representan la tercera línea de tratamiento corresponde a los macrólidos, estos se emplean en aquellos enfermos en quienes la doxiciclina y los beta-lactámicos no pueden ser aplicados o que fracasaron en un inicio. La Azitromicina es la empleada con más frecuencia debido a su alta concentración tisular, y que además se acumula dentro de los macrófagos, manteniendo el efecto hasta por 21 días después de terminado el ciclo antibiótico. Las fallas terapéuticas se han dado específicamente con eritromicina, por lo cual todo paciente tratado con macrólidos debe ser monitorizado con frecuencia.

Los antibióticos intravenosos son necesarios como primera línea de tratamiento en las fases tardías de la enfermedad o que el paciente se ingrese con cuadro de encefalitis, meningitis, neuritis del nervio óptico, bloqueo cardíaco o efusión articular, ya que esta terapia requiere otros cuidados además de simplemente dar el antibiótico y que en ocasiones el paciente no tiene disponible la vía oral. Se pueden emplear la Cefotaxime, Imipenen, Penicilina

sódica, Ceftriaxona y Doxiciclina son las terapias de elección en estos casos. En lo que respecta a antibióticos intramusculares, se aplican en casos en que el paciente no pueda manejar la vía oral, como individuos con retardo mental, indigentes o que no responden a antibióticos orales o intravenosos, no obstante, esta vía es de elección en los casos de Enfermedad de Lyme crónica, ya que hasta un tercio de los pacientes responden a sus bajos niveles séricos, lo cual conlleva a que el microorganismo sea lisado lentamente. Las opciones terapéuticas son Penicilina benzatínica o Ceftriaxone. La terapia combinada con 2 antibióticos orales no se ha probado en ensayos clínicos.

El tratamiento secuencial es una opción que ha dado buenos dividendos, ya que al paciente se le puede abordar en estadios graves de la Borreliosis con tratamiento intravenoso hasta demostrar mejoría clínica y después se egresa con tratamiento oral, se emplea en enfermedad de Lyme recurrente y persistente.

En los casos específicos se deben emplear lineamientos más claros, ya que cada presentación requiere un tratamiento diferente y ajustarse a las características de cada paciente. En los enfermos con eritema migrans únicamente, Lyme localizada temprana, localizada diseminada sin manifestaciones cardiacas o neurológicas, linfocitoma borreal y carditis asintomática se deben emplear como primera línea la Amoxicilina a 500 mg cada 8 horas por 14 a 21 días y la Doxiciclina a 100 mg cada 12 horas en el mismo lapso de tiempo, en niños y en mujeres embarazadas se emplea igualmente amoxicilina a la dosis indicada. Como segunda línea se aplica el Cefuroxime a dosis de 500 mg cada 12 horas en la misma cantidad de días, ésta droga se puede usar en niños y mujeres embarazadas de forma libre. Como tercera línea se emplea la Azitromicina a 500 mg por día durante 10 días, igualmente, se empleen libremente en niños y embarazadas.

En carditis de Lyme que se presente con bloqueos atrioventriculares de segundo o tercer grado, o de primer grado con intervalo PR de más de 300 mseg se debe iniciar con Ceftriaxone a dosis de 2 gramos por día IV durante 14 a 21

días, en algunos casos se necesitará implantar un marcapasos con monitoreo cardiaco continuo, se puede cambiar a vía oral cuando no se requiera el marcapasos, se utilizará Amoxicilina o Doxiciclina.

En la Neuroborreliosis pueden haber varias presentaciones clínicas, la más benigna será la parálisis facial aislada, en la que se iniciará una régimen oral idéntico a la enfermedad temprana usando Amoxicilina o Doxiciclina, así mismo, se empleará una terapéutica oral en los casos de Meningitis sin encefalitis, mielitis o vasculitis, pero la droga de elección en adultos será la Doxiciclina y en niños y embarazadas se empleará Ceftriaxone. En caso de que la Meningitis por Lyme se presente con encefalitis, mielitis o vasculitis se aplicará Ceftriaxone IV por 14 días.

En enfermos con Neuroborreliosis tardía, se emplea Ceftriaxone a la dosis indicada, pero en este caso específico se continuará la terapia de 14 a 28 días. En la artritis de Lyme, la terapia de primera elección corresponden a la Amoxicilina o Doxiciclina a las dosis usuales, pero se extenderá el tratamiento de 21 a 28 días. En la artritis de Lyme refractaria se emplea Doxiciclina por 30 a 60 días o Ceftriaxone de 14 a 21 días, teniendo siempre en cuenta que se debe referir el paciente a Reumatología. Finalmente, la Acrodermatitis crónica atrófica se trata con Doxiciclina a dosis usuales por 21 a 28 días, esta ocurre por lo general en adultos mayores.

Igualmente importante es señalar qué antibióticos no se recomiendan en Borreliosis, ya que con base en estudios clínicos, éstos no han demostrado evidencia de ser beneficiosos para el paciente, entre ellos se encuentran la Cefalexina y la Cefradina como cefalosporinas de primera generación, otros como las quinolonas, glicopéptidos, metronidazol, ketólidos, isoniazida, trimetropin-sulfametoxazol y fluconazol cuentan con poca evidencia clínica y se pueden usar como terapia alternativa si se evidencia falla terapéutica o si se recomienda por un experto, los carbapenemos se emplean únicamente si se desea cubrir al paciente en caso de otro agente infeccioso a nivel central.

La enfermedad de Lyme tiene diversas formas crónicas, las cuales se presentan luego de concluir un ciclo de tratamiento bien indicado, la forma persistente se da cuando los pacientes tienen una patología más resistente a los antibióticos que lo usual, en vista de esto, muchos expertos recomiendan seguir terapias prolongadas alegando infección persistente, sin aportar mucha información al respecto, pero el clínico debe indicar el tratamiento necesario a cada caso para evitar la aparición de la enfermedad recurrente o refractaria. La forma recurrente se trata de la borreliosis que reaparece luego de un tiempo de varios meses o años, estudios clínicos sugieren que esta entidad se debe a persistencia de la bacteria en el organismo, por lo cual el retratamiento debe ser agresivo y con asesoría de Infectología. La más temida de las formas crónicas es la enfermedad de Lyme refractaria, los pacientes manifiestan infección continua con secuelas incapacitantes, a lo que se indica seguir tratamiento por periodos ampliados con otros antimicrobianos y con terapia rehabilitante y manejo paliativo al mismo tiempo, estos casos se deben remitir a un experto para su manejo.

### **Prevención**

La prevención primaria constituye parte fundamental del control de la enfermedad, ya que los médicos y el público en general deben saber acerca de las patologías asociadas a las garrapatas, evitar las zonas endémicas sin protección de repelentes con el compuesto DEET y evitar tener contacto con los huéspedes potenciales de la bacteria. Si el paciente vive en zonas expuestas o no puede evitar la entrada a zonas boscosas, debe utilizar la ropa adecuada, con cobertura de miembros superiores y pantalones largos dentro de los calcetines para evitar el contacto directo del artrópodo con la piel.

La prevención secundaria radica en esculcar el cuerpo completo en busca de garrapatas alojadas en la piel después de los periodos de exposición, poniendo especial atención a las axilas, pliegues cutáneos, espalma, genitales y rodillas. En el caso de niños se debe buscar ácaros en el cuero cabelludo y cuello,

recordando que esas zonas son críticas en personas jóvenes. No todas las garrapatas son infectantes y requieren algunas horas para inocular la espiroqueta. Si se ubica un vector adherido a la piel, se debe retirar con sumo cuidado, usando pinzas finas y por parte de personal capacitado, evitando ante todo, oprimir el cuerpo del *Ixodes*, ya que esto producirá una descarga de fluidos corporales del mismo, con expulsión de toda la carga de espiroquetas que la garrapata pueda contener. Una vez retirada se debe limpiar la zona de la picadura y observar por lapsos de hasta 6 semanas, esperando la aparición del eritema migrans en el sitio o en otro más distante.

Se recomienda la toma de antibióticos profilácticos en caso de picadura en zonas endémicas, a razón de 200 mg de Doxiciclina de forma única, o en caso de niños, mujeres gestantes o pacientes inmunosupresos un ciclo completo de Amoxicilina, esto sin que haya mucha evidencia clínica de su eficacia.

### **Conclusiones**

La enfermedad de Lyme es poco frecuente en nuestras latitudes, pero en países del hemisferio norte representa un problema de salud pública, la extensa evidencia científica no permite tener un panorama claro de cómo tratar la enfermedad. Muchos países han redactado sus propias lineamientos a fin de tener normas definidas para los miembros de sus sistemas de salud, todo orientado a usar racionalmente los medicamentos y reactivos de laboratorios así como para evitar las formas crónicas de la Borreliosis.

Ya que en nuestro país se tratan casos en su mayoría importados, se requiere de mucha acuciosidad a fin de sospechar de la patología cuando se realizan viajes turísticos a zonas donde la condición es más frecuente.

El rol del médico general debe ser estudiar los casos con un uso adecuado de la historia clínica y el examen físico, así como enviar los laboratorios generales y en caso de sospecha, referir al especialista para continuar su estudio, el cual incluye una serie

de laboratorios que se deben realizar en el exterior y son muy onerosos.

Un aspecto que posee gran potencial es el desarrollo de vacunas basadas en la proteína de membrana CRASP, ya que permitiría al organismo sintetizar anticuerpos específicos contra la espiroqueta, haciendo que la respuesta humoral sea más eficiente, no obstante es evidente la falta de interés de las compañías farmacéuticas en desarrollar nuevas terapias, ya que se encuentran enfrascadas en proyectos que les resultan más lucrativos.

### **Bibliografía**

- Agarwal, R. & Sze, G. (2009). Neuro-Lyme disease: MR Imaging Findings. *Radiology*, 253 (1): 167-73. Recuperado el 6 de febrero de 2013, de <http://www.medscape.com/medline/abstract/19587309>
- Aguero R., M. (2008) Lyme disease: Laboratory issues. *Infect Dis Clin North Am*, 22: 301-313.
- Aucott, J., Morrison, C., Muñoz, B. [et al.] (2009). Diagnostic challenges of early Lyme disease: Lessons from a community case series. [Versión electrónica], *BCM Infect Dis*, 9: 79. Recuperado el 6 de febrero de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698836/>
- Baker, P. (2008). Perspectives on Chronic Lyme Disease. *The American Journal of Medicine*, 121 (7).
- Bhate, C. & Schwartz, R.A. (2011). Lyme disease. Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol*, 64: 619-36.
- Bhate, C. & Schwartz, R.A. (2011). Lyme disease. Part II. Management and prevention. *J Am Acad Dermatol*, 64: 639-53.
- Boza C., R. (2011). Enfermedad de Lyme (Borreliosis de Lyme) en

Costa Rica. *Acta Méd Costarric.*, 53 (1): 34-36.

British Infection Association. (2011). The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. *J Infect.*, 62(5), 329-38.

Bunikis, J., Garpmo, U., Taso, J., Berglund, J., Durland, F. & Barbour, A. (2004). Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents *Borrelia burgdorferi* in North America and *Borrelia afzelii* in Europe. *Microbiology*, 150, 1741-1755.

Burgdorfer, W., Barbour, A., Hayes, S., Benach, J. Grunwaldt, E. & Davis, J. (1982). Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216 (4552), 1317-9.

Cameron, D. [et al.] (2004). Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2 (1 Suppl): S1-13. Recuperado 06 de febrero de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581390>

Espinoza L., F. [et al.]. (2010). Uso de la reacción en cadena de la polimerasa para *Borrelia burgdorferi* en lesiones de esclerodermia localizada (Morfea), en pacientes venezolanos. [Versión electrónica], *Invest Clin* 51 (3): 381 – 390. Recuperado el 6 de febrero de 2013, de <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v51n3/art08.pdf>

Fauci, A. (2012). *Harrison: Principios de Medicina Interna*. (18ª. ed.). México: Editorial McGraw-Hill.

Heymann, W. & Ellis, D. (2012). *Borrelia burgdorferi* infections in the United States. *J Clin Aesth Dermatol*, 5 (8), 18-28.

Hynote, E.D., Mervine P.C. & Stricker, R.B. (2012). Clinical

- evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite. [Versión electrónica], *Diagn Microbiol Infect Dis* 72, 188–192. Recuperado el 6 de febrero de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104184>
- Johnson, L. & Stricker, R. (2010). The Infectious Diseases Society of America Lyme guidelines: a cautionary tale about the development of clinical practice guideline. *Philosophy, ethics and Humanities in Medicine*, 5 (9). Recuperado 08 de febrero del 2013, de <http://www.peh-med.com/content/5/1/9>
- Luft, B. [et al.]. (1996). Azitromycin compared with amoxicillin in the treatment of eritema migrans: a double blind randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, 124, 785-791.
- Mayne, P. (2012). Investigation of *Borrelia burgdorferi* genotypes in Australia obtained from erythema migrans tissue. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 5, 69–78.
- Ogden, N., Lindsay, L., Morshed, M., Sockett, P. & Artsob, H. (2009). The emergence of Lyme disease in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 180 (12).
- Radolf, J., Caimano, M, Stevenson, B. & Hu, L. (2012). Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat. Rev. Microbiol.*, 10 (2), 87-99.
- Sperling, J., Middelven, M. & Klein, D. (2012). Evolving Perspectives on Lyme Borreliosis in Canada. [Versión electrónica], *Open Neurol J*, 6, (Suppl 1) 94-103. Recuperado el 6 de febrero de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474999/>
- Stricker, R. & Johnson, L. (2011). Lyme disease: the next decade. *Infection and Drug Resistance*, 11 (4), 1–9.
- Villalobos Z., M & Somogyi, T. (2012). Enfermedad de Lyme

aguda en Costa Rica: descripción del primer caso autóctono.  
*Acta Méd Costarric.*, 54 (1): 55-58.

Wormser, G., [et al.]. (2006). The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 43 (9), 1089–134. Recuperado el 13 de febrero de 2013 de, [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/Lyme%20Disease.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/Lyme%20Disease.pdf)