

Artículo de revisión

Enfermedad de Lyme

Cassandra M. Skinner Taylor,* María del Socorro Flores González,** Iris Jazmín Colunga Pedraza,* Cinthia Karina Salinas Palacios,* Mario Alberto Garza Elizondo*

RESUMEN

La enfermedad de Lyme es un padecimiento infeccioso causado por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que se transmite por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*. En Europa y EU la seroprevalencia determinada por ELISA es de 1 a 27%. En México sólo hay reportes de casos aislados, pero recientemente se encontró prevalencia de 3 a 6% en un banco de sueros congelados del Distrito Federal y el Noreste del país.

El cuadro clínico es muy variable; el eritema migratorio es el síntoma inicial, que aparece en el sitio de la mordedura; semanas más tarde surgen diversas manifestaciones clínicas, entre las cuales se encuentran artritis, fibromialgia y fatiga crónica. En etapas tardías hay manifestaciones neurológicas y cardiovasculares. El diagnóstico se realiza por ELISA y se confirma mediante Western blot o PCR, debido a la dificultad para aislar *Borrelia spp.* en cultivos.

Palabras clave: enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, eritema migratorio, ELISA, Western blot.

ABSTRACT

Lyme disease is an infectious illness caused by the bite of *Ixodes* ticks infected with *Borrelia burgdorferi*. Seroprevalence in USA and Europe by ELISA test is 1 - 27%, depending on the geographic area. Only isolated cases are reported in Mexico. However, in Mexico City and northeastern Mexico a seroprevalence between 3- 6% was found.

Clinic manifestations are multiple, erythema migrans is the classic and first symptom, frequently found in the place where the tick bit: Weeks later, arthritis, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome can appear. In later stages we can find neurological and cardiovascular manifestations. Diagnosis is made through an ELISA test, and it must be confirmed by a Western Blot or CPR test, because *Borrelia burgdorferi* is hard to isolate in cultures.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, erythema migrans, ELISA, Western Blot.

La enfermedad de Lyme es multisistémica con manifestaciones principalmente dermatológicas, reumáticas, neurológicas y cardíacas.¹ Fue descrita inicialmente por el Dr. Steere, quien estudió una epidemia de artritis monoarticular y oligoarticular que ocurrió en adultos y niños cerca de Old Lyme, Connecticut.² El exantema conocido como eritema crónico migrante fue descrito en Europa desde principios del siglo pasado por Lipschutz y Afzelius.³

Steere concluyó que la artritis y el exantema junto con otras manifestaciones multisistémicas formaban parte de la misma enfermedad, a la cual se denominó enfermedad de Lyme a fines del decenio de 1970.

Los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos y el EUCALB (*European Concerted Action on Lyme Borreliosis*) en Europa vigilan los aspectos epidemiológicos, vectores, la biología molecular y además aprueban los métodos serológicos adecuados para la detección de borreliosis. La prevalencia de la enfermedad de Lyme en Europa es de 60,000 casos al año. El número de reportes en Estados Unidos se incrementó de 491 en 1982 a 17,029 en el 2001, a pesar de los esfuerzos federales y locales para prevenir la enfermedad. En las áreas endémicas de Estados Unidos hay entre 20 y 100 casos nuevos por 100,000 habitantes al año. Hay casos reportados en todos los estados, pero el riesgo significativo de infección se incrementa en los estados del Noreste, Norte, Centro y algunos estados de la Costa del Pacífico.^{4,5}

* Servicio de Reumatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

** Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas de la UANL.

Correspondencia: Dra. Cassandra M. Skinner Taylor. Servicio de Reumatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Ave. Gonzalitos número 235 norte, colonia Mitras Centro. CP 64020, Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono 01 (81) 8348-2015, 8348-2065.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

AGENTE CAUSAL Y MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Siete años después de los primeros reportes de la descripción clínica, se descubrió que la enfermedad de Lyme es causada por una espiroqueta aislada de garrapatas y humanos, la cual fue identificada como *Borrelia burgdorferi* en 1982. La infección es transmitida por garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*.⁶ La enfermedad de Lyme es el padecimiento más frecuente transmitido por artrópodos en Estados Unidos.⁷

La mayor parte de las garrapatas del género *Ixodes* sirve como vector competente para transmitir las bacterias *B. burgdorferi*. Las garrapatas del género *Ixodes dammini* (*scapularis*) se localizan en el Oeste y Centro de Estados Unidos, las del género *Ixodes pacificus* en el Noreste y Pacífico de Estados Unidos. Las *Ixodes ricinus* son las más frecuentes en Europa y el Norte de África y el género *Ixodes persulcatus*, en Europa del Este.^{8,9} Entre los elementos necesarios para transmitir la infección a los humanos se incluye un reservorio animal donde *Borrelia spp.* pueda permanecer viable por largos periodos, como garrapatas, pequeños roedores y otros pequeños vertebrados.

El ciclo de vida de las garrapatas es de dos años. Las adultas depositan huevos al inicio de la primavera. En el verano los huevos se convierten en larvas. Las larvas se alimentan de la sangre de reservorios como ratas, mamíferos pequeños, venados y pájaros; al final del verano o principios del otoño se transforman en ninfas e hibernan hasta la siguiente primavera. Las ninfas se alimentan de sus reservorios y ocasionalmente de humanos en primavera y verano. En otoño se convierten en adultos. Las garrapatas adultas se alimentan de mamíferos grandes, como venados de cola blanca y en ocasiones también de humanos. Las garrapatas femeninas adultas abandonan estos animales y ponen los huevos en los árboles para completar el ciclo de dos años. Los venados de cola blanca son portadores de las formas adultas de las garrapatas y a partir de ellos se pueden infestar otros mamíferos, como ratones y liebres.^{4,10-13}

Se han descrito 10 genoespecies de *B. burgdorferi*; de éstas, al menos tres son patógenas y ocasionan 96% de los casos de enfermedad de Lyme.^{7,6,10,14,15} Entre las genoespecies patógenas se incluye *B. burgdorferi sensu stricto*, que se aisló en Estados Unidos. En Europa y

Asia se han encontrado como agentes causales *B. garinii* y *B. afzelii*; además, en Europa ha sido implicada *B. valaisiana*.

Borrelia spp. son bacterias gramnegativas, microaerófilas de la familia de *Treponemataceae* que también incluye a los géneros *Leptospira* y *Treponema*. Se pueden cultivar en un medio de cultivo BSK (Barbour-Stoenner-Kelly) a temperatura óptima de 33 a 35 °C. Se ha podido aislar de sangre, piel y líquido cefalorraquídeo, aunque crece lentamente, por lo que son difíciles de obtener.² La estructura de *B. burgdorferi* es similar a la de todas las espiroquetas: un protoplasma cilíndrico rodeado primero por una membrana citoplásmica, luego por un periplasma que contiene los flagelos y finalmente una membrana de superficie externa. El genoma contiene 910,725 pares de bases, nueve plásmidos circulares y 12 plásmidos lineales con un tamaño combinado de más de 533,000 pares de bases.¹⁶

B. burgdorferi contiene numerosas lipoproteínas de membrana, incluyendo las proteínas de superficie externa OspA (30-32 kD), OspB (22-25 kD), OspC (22-25 kD), OspD (28-30 kD), OspE (19 kD), OspF (26 kD), así como otros polipéptidos adicionales que incluyen el flagelar (41 kD), proteínas de 60, 66, 73 kD y un antígeno que es parte del protoplasma cilíndrico (93 kD). Estudios realizados con proteínas de superficie externa sugieren que son importantes para la interacción parásito-huésped: permiten a la espiroqueta unirse a las células de mamíferos. Esto ha sido sustentado por estudios de un anticuerpo monoclonal contra OspA, que es capaz de bloquear el acoplamiento de *B. burgdorferi* a la célula.⁵ Otro factor es su capacidad de moverse y diseminarse rápidamente del sitio de inoculación "nadando" e invadiendo la vasculatura local y matriz extracelular. La invasión a diferentes tejidos es resultado de la adherencia del germen a distintos tipos de células (fibroblastos y células endoteliales) y estructuras ampliamente distribuidas en el huésped humano.

Borrelia spp. estimula indirectamente la producción de diversas citocinas pro-inflamatorias (interleucinas 1 y 6, y el factor de necrosis tumoral α) que desempeñan alguna función en la reacción inflamatoria que acompaña a la enfermedad. La respuesta inmunitaria, normalmente protectora, no es eficaz para erradicar los

microorganismos y puede contribuir a la enfermedad al haber proceso autoinmunitario. Esta reacción está basada en la reactividad cruzada antigénica entre epítopes comunes al agente y al huésped, especialmente localizados en las llamadas proteínas de choque térmico. Estas proteínas protegen a la bacteria del daño producido por componentes bactericidas o situaciones de estrés.^{5,17,18} También hay que tomar en cuenta las probables susceptibilidades individuales mediadas genéticamente. Se ha demostrado que los pacientes con el haplotipo DR-4 tienden a desarrollar artritis crónica, generalmente refractaria a antibioticoterapia convencional. Experimentalmente se ha demostrado en modelos animales una invasión del líquido cefalorraquídeo en dos a cuatro semanas, pero eso podría manifestarse en 48 a 72 horas si hay permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico se basa primordialmente en el cuadro clínico, que se ha dividido con propósito descriptivo en estadios definidos por el tiempo que transcurre entre la mordedura de la garrapata y el inicio de los síntomas, así como en su localización anatómica. Los estadios son:

*Estadio I (infecciones tempranas localizadas):*¹⁹ después de la inoculación por *Borrelia spp.*, un paciente infectado puede permanecer totalmente asintomático. En este periodo el microorganismo puede permanecer en el sitio o diseminarse sistémicamente.²⁰ Casi en 50% de los pacientes aparece el eritema migratorio en el sitio de la mordedura, después del periodo de incubación, que varía entre 3 y 32 días. Es una lesión máculopapular que se expande, con un centro claro que da el aspecto de "ojo de buey". Esta lesión es frecuentemente indolora, puede adquirir tonalidades del rojo al púrpura y a medida que crece diametralmente, su centro se hipopigmenta. En ocasiones su forma no es tan definida y adopta un aspecto más inflamatorio y polimorfo. Aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, suele observarse con más frecuencia en extremidades inferiores.^{3,20-22} La mayoría de los pacientes no recuerdan el sitio de la mordedura, pero 4 a 6 semanas después de ésta aparecen los primeros síntomas, generalmente inespecíficos, semejantes al

resfriado común (fiebre, ataque al estado general, mialgias, artralgiás, cervicalgia y fatiga). También hay rinitis, sinusitis y tos, así como odinofagia y cefalea.

En Europa, a diferencia de lo observado en Estados Unidos, en la fase temprana localizada se observa otra manifestación cutánea denominada linfadenosis benigna cutánea o linfocitoma por *Borrelia spp.* Esta rara manifestación aparece principalmente en niños y se localiza en el lóbulo de la oreja, en el pezón o en el escroto; es una placa bien localizada.^{21,23}

Estadio II (infecciones tempranas diseminadas): semanas o meses después de la mordedura por garrapata, un porcentaje de los pacientes que no han recibido tratamiento en la fase temprana localizada, así como aquellos en los que ha sido inadvertida, manifiestan signos y síntomas de diseminación de la espiroqueta. En esta fase se observan lesiones cutáneas satélites al eritema migratorio, habitualmente pequeñas y polimorfas. Durante la fase temprana diseminada, las espiroquetas alcanzan el sistema musculoesquelético y pueden producir monoartritis, principalmente en rodillas. También puede haber oligoartritis o poliartrosis migratoria en rodillas, codos, caderas, hombros y pequeñas articulaciones.^{24,25} El líquido articular obtenido por artrocentesis tiene características inflamatorias donde predominan los polimorfonucleares y hay aumento en la concentración de proteínas.²⁶

En Europa la manifestación más habitual es el síndrome de Bannwarth (Garin-Boujadox-Bannwarth), que es una neuroborreliosis que cursa con dolor radicular en miembros superiores e inferiores, con déficit motor o sensitivo correspondiente, acompañado de contracturas musculares fluctuantes en intensidad y habitualmente cambiantes en el tiempo (semanas). El líquido cefalorraquídeo generalmente muestra pleocitosis.^{27,28} El síndrome de Bannwarth se debe sospechar en pacientes sin lesión previa ni anormalidades en estudios de imagen.

Dentro de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme está el involucramiento de los pares craneales, principalmente el facial, que puede afectarse unilateral o bilateralmente. El perjuicio del VIII par craneal se manifiesta por mareo, sordera y diplopía.^{27,29-32} De los pacientes no tratados, 10% pueden padecer meningitis aséptica caracterizada por cefalea, fotofobia y rigidez de nuca.³³ El líquido cefa-

lorraquídeo muestra ligero predominio de linfocitos, elevación leve de proteínas y glucosa normal. La lesión del sistema nervioso se produce por dos mecanismos: un efecto tóxico directo de las espiroquetas sobre las células y efectos indirectos por la inducción de citocinas y fenómenos autoinmunitarios.^{27,32,34-37}

Estadio III (infecciones tardías): a pesar de la respuesta inmunitaria inducida contra *B. burgdorferi*, las espiroquetas sobreviven en algunos órganos y sistemas como corazón, sistema nervioso central y articulaciones, desencadenando manifestaciones de carácter crónico de difícil diagnóstico.^{19,38,39} Una afección cutánea denominada acrodermatitis crónica atrófica afecta fundamentalmente a pacientes de la tercera edad en Europa Central. Este padecimiento se caracteriza por cambios tróficos en las zonas distales de las extremidades, que inicialmente recuerdan *livedo reticularis* y posteriormente la piel se vuelve fina y atrófica. Tres meses después de la mordedura, 5% de los pacientes puede mostrar signos de neuroborreliosis crónica, como polirradiculoneuropatía crónica axonal, con parestesias y dolor radicular que incluye al plexo braquial o lumbosacro.³⁷ Otra manifestación es la leucoencefalitis aguda o crónica,⁴⁰ cuyo cuadro se distingue por anomalías leves o mielopatía grave (ataxia, espasticidad y alteraciones sensoriales).^{19,34} La resonancia magnética nuclear hace pensar en esclerosis múltiple con áreas hiperintensas en la sustancia blanca del cerebro o médula espinal.^{41,42} También se ha descrito una encefalopatía por enfermedad de Lyme, en la que se observa inflamación, fatiga, alteraciones de la memoria y trastornos cognitivos. Estos síntomas ceden al tratamiento con antibióticos adecuados. Una secuela neurológica tardía de la enfermedad de Lyme es la hipersensibilidad auditiva, visual, gustativa, olfatoria y táctil. Un estudio reciente reportó reducción importante de la tolerancia al ruido en pacientes sin problemas previos de audición.

En Estados Unidos, aproximadamente 60% de los pacientes no tratados con antibióticos padece monoartritis u oligoartritis inflamatoria, seis meses después de la mordedura.^{24,43} De estos pacientes, 10% tiene cuadro de artritis crónica y recidivante que incluye a las articulaciones grandes y que suele ser resistente al tratamiento con antibióticos. Se ha encontrado mayor frecuencia en aquellos pacientes que expresan el

alelo DR-4 de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.^{44,45} Aunque es posible que algunos casos se deban a la persistencia de la infección, parece que en su origen están implicados fundamentalmente fenómenos de autoinmunidad,⁴⁶⁻⁴⁸ algunos de ellos explicados por el mimetismo entre un determinante antigénico de OspA y un epítipo de los antígenos hLFA-1 relacionados con la función leucocitaria.^{49,50}

Entre los signos y síntomas de la fase tardía de la enfermedad de Lyme es frecuente encontrar fibromialgia, fatiga crónica y oligoartritis.^{24,51,52} Las manifestaciones cardíacas son raras y generalmente benignas. Las molestias más comunes son síncope, disnea y palpitaciones. La principal manifestación se relaciona con alteraciones autolimitadas al sistema de conducción.^{22,53} El espectro es variable, pues aunque la mayoría de los pacientes se encuentra completamente asintomática, pueden ocurrir casos graves como taponamiento cardíaco y bloqueo cardíaco completo.⁵³ Otras alteraciones de conducción van desde intervalos P-R prolongados hasta periodos alternantes de taquicardia y bradicardia. El miocardio puede afectarse hasta en 65% de los pacientes que manifiestan cambios difusos en la onda ST y T. También puede haber cardiomegalia, disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva entre 10 y 15% de los pacientes. La mayoría de las disfunciones miocárdicas tiende a ser leve y autolimitada.⁵⁴

El síndrome conocido como post-Lyme,^{19,25,55} caracterizado por fatiga, dolor musculoesquelético y alteraciones cognitivas, se manifiesta en 10% de los pacientes. Estos síntomas se pueden confundir con fibromialgia, ya que también se caracterizan por dolor musculoesquelético difuso, mialgias, cefalea, parestesias, alteraciones del patrón del sueño y fatiga.⁵⁶ Para establecer el diagnóstico de síndrome post-Lyme es necesario hacer diagnóstico diferencial con síndrome de fatiga crónica o fibromialgia.^{51,57} Este problema aparece principalmente porque un pequeño porcentaje de pacientes padece fibromialgia concomitante o inmediatamente después de la infección, lo que sugiere que *B. burgdorferi* es uno de los agentes infecciosos que pueden desencadenar el síndrome de dolor crónico.

INMUNIZACIÓN

Las vacunas se basan en la elaboración de productos Osp por técnicas de ADN recombinante, puesto que por seguridad no se pueden usar las bacterias enteras; sin embargo, ha sido difícil tener una vacuna adecuada para la enfermedad de Lyme, debido a que son muchas las cepas causales y muy alta la capacidad de las bacterias para modificar sus proteínas de membrana. La vacuna llamada *LYMErix*,TM hecha del lípido OspA de *B. burgdorferi*, induce una respuesta inmunológica variable de un individuo a otro y ocasiona respuestas adversas, lo que provocó su retiro del mercado en el verano del 2001.

Recientemente se produjo una vacuna multivalente o multiantigénica (RxT[®]) por tratamiento ultrasónico de *B. burgdorferi*. Esta vacuna activa la respuesta inmunitaria humoral y celular; no necesita complemento y reduce los efectos secundarios.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Para propósitos de vigilancia epidemiológica, según los CDC, la enfermedad de Lyme se define como: presencia de exantema conocido como eritema migratorio de más de 5 cm de diámetro observado por el médico.

Y por lo menos una de entre las siguientes manifestaciones clínicas tardías:

- 1) Manifestaciones musculoesqueléticas con artritis recurrentes y breves.
- 2) Manifestaciones neurológicas como meningitis, neuritis craneal, radiculoneuropatía o encefalomiелitis con producción de anticuerpos intratecales.
- 3) Síntomas cardiovasculares con bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.

En todos los casos se debe confirmar la infección por *B. burgdorferi* al localizar los antígenos en tejidos o fluidos e identificando anticuerpos contra *Borrelia spp.*⁷

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Los exámenes de laboratorio clínico rutinarios, generalmente son normales. El método serológico más

ampliamente utilizado se basa en inmunoensayos de ELISA convencional.⁵⁸ En la mayor parte de los casos se puede diagnosticar midiendo IgM o IgG séricos dirigidos contra *Borrelia spp.*; sin embargo, las concentraciones de IgM no son detectables en las primeras cuatro semanas después de la infección y la de IgG sólo se puede medir después de 6 a 8 semanas, por lo que estas pruebas serológicas no son positivas en fase temprana.⁵⁹ Se recomienda que todos los casos positivos por ELISA se confirmen por Western blot. La prueba de ELISA convencional tiene sensibilidad de 89% y especificidad de 72%.⁶⁰

Hay que tener precaución al interpretar las pruebas serológicas para el diagnóstico de borreliosis por las siguientes consideraciones:

- 1) Falsas positivas en paquetes de ELISA convencional debidas a reacción cruzada con anticuerpos dirigidos contra otras borrelias, espiroquetas, virus o inclusive enfermedades autoinmunitarias.
- 2) Falsas negativas en etapas tempranas. La prueba de ELISA es positiva 6 u 8 semanas después de iniciada la infección.
- 3) Variabilidad entre laboratorios y pruebas comerciales.
- 4) Persistencia de positividad. Las concentraciones elevadas de IgG pueden persistir aun después de aplicar el tratamiento adecuado a los pacientes y de que se hayan resuelto los síntomas.^{61,62}

Recientemente salió al mercado un paquete denominado ELISA C6, para diagnóstico de infección por *Borrelia spp.* Dicha prueba es positiva en etapas tempranas y tardías de la infección. Los pacientes previamente inmunizados con la vacuna de Lyme dan resultados negativos. El ELISA C6 tiene sensibilidad de 74% en etapas iniciales y en etapas tardías puede incrementarse a 100%. Tiene especificidad de 99%.

En la prueba de ELISA C6 se utiliza un péptido antigénico sintético derivado de la proteína de membrana VisE, que se expresa inmediatamente después de la infección, confiriéndole a este método alta especificidad y sensibilidad. La proteína tiene secuencia peptídica altamente conservada en las especies de *Borrelia burgdorferi* y en otras genoespecies, como *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. Como el antígeno usado

en ELISA C6 es una pequeña secuencia definida de la proteína VIsE, el riesgo de reacciones cruzadas con antígenos encontrados en otros microorganismos es muy reducido.⁶³⁻⁶⁵

En el Western blot se detectan las proteínas inmunodominantes Osp A (30 a 32 kD), Osp B (34 a 36 kD) y Osp C (21 a 25 kD). Los anticuerpos contra estas proteínas pueden persistir por meses o años, por lo que no son marcadores de actividad. Se considera que los sueros de pacientes tienen anticuerpos IgG dirigidos contra *Borrelia spp.* si muestran al menos dos bandas de reacción antígeno-anticuerpo con cualquiera de las proteínas de los siguientes pesos moleculares: 18, 21 (Osp C); 28, 30, 39 (Bmp A); 41 (Fla); 45, 58, 66 y 93 kD. En cambio, un resultado positivo para IgM debe tener inmunorreacción con una de las siguientes tres bandas: 24 kD (OspC), 39 kD (BmpA) y 41 kD.⁶⁶

La reacción en cadena de polimerasa no se comercializa. Con esta prueba se amplifica la secuencia del DNA de *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Se puede analizar sangre, líquidos cefalorraquídeo y sinovial, piel y orina. Se puede detectar el DNA de *Borrelia spp.* en líquido sinovial después del uso de antibióticos y a pesar de tener cultivos negativos. En algunos pacientes esto podría representar desechos de bacterias muertas más que infección activa, o persistencia a pesar de haber administrado antibiótico. Algunos estudios reportan buena confiabilidad con esta técnica, siempre y cuando se realice en laboratorios especializados. Esta técnica es más sensible que el cultivo, más específica que ELISA y puede detectar espiroquetemia antes de concentraciones detectables en la respuesta por anticuerpos. Los mejores resultados se obtienen con cultivos de biopsias en medios BSK y PCR. Una desventaja es su ausencia de estandarización y resultados falsos negativos potenciales.⁶⁷⁻⁷⁰

IMPORTANCIA DE LA BÚSQUEDA DE ENFERMEDAD DE LYME

En México se reporta la presencia de tres especies de *Ixodes*, el vector de la enfermedad de Lyme. También el *Ixodes scapularis*, el más frecuente vector en Estados Unidos, en zonas de Coahuila y zonas del Sur de Texas.⁴ Además, se identificaron *Ixodes* en Baja California, la Península de Yucatán, el Golfo de México

y la zona del Noreste de la República Mexicana.⁷¹ Se encontró prevalencia de anticuerpos contra *B. burgdorferi* de 3% en venados de cola blanca del Noreste de México. Los venados son hospederos finales de los *Ixodes* adultos y su función primaria es mantener el vector. En caballos del área suburbana de Monterrey se detectó también seropositividad en un pequeño porcentaje. Otro estudio en el área detectó *Borrelia spp.* en perros residentes del área metropolitana de Monterrey en 16%.⁷²

En cuanto a las evidencias de *Borrelia spp.* en humanos, en México hay escasos reportes. Por ejemplo, en Sinaloa se encontró eritema crónico migratorio⁷³ y en Nuevo León, Salinas y Welsh encontraron un paciente con lesiones crónicas cuya biopsia fue positiva por PCR para *Borrelia spp.*⁷⁴ Gordillo y colaboradores reportaron 0.3% de positividad en prueba al azar en sueros congelados provenientes de donadores de todo el país. El mayor número de casos positivos fue de individuos del Noreste y el Centro de México;⁷⁵ en el año 2003 se reportó el estudio de un banco de sueros de la Ciudad de México y el Noreste de la República Mexicana, en donde se encontró 12.6% de casos positivos por ELISA, de los cuales 3.43% se confirmaron por Western blot en el Distrito Federal y 6.2% en el Noreste del país, incluidos Nuevo León, Coahuila y Tamaulipas.⁷⁶ Se reportaron casos aislados de pacientes con eritema migratorio en los que no se aisló la espiroqueta.

En un estudio realizado en Houston, Texas, área considerada no endémica, se encontró un número inesperadamente elevado de seropositividad y se planteó la posibilidad de la presencia de la enfermedad no diagnosticada.⁷⁷ El cuadro clínico en ocasiones se torna difícil de definir, sobre todo cuando aparecen síntomas terciarios o simplemente cuando no se recuerda una mordedura por garrapata o la presencia del eritema migratorio. De los pacientes "asintomáticos", 10 a 20% puede padecer alteración neurológica o articular.¹³ El cuadro "gripal" induce el uso de antibióticos empíricos que puede provocar que los síntomas tempranos pasen inadvertidos.^{56,78} El proceso infeccioso puede exacerbar la fibromialgia, una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes, que puede persistir después del tratamiento y dar pie al síndrome post-Lyme.^{79,80}

Cuadro 1. Esquema antibiótico empleado

Medicamentos	Dosis	
	Adultos	Niños
Preferentemente oral: amoxicilina	500 mg/tres veces al día	50 mg/kg/día distribuido en tres dosis diarias (máx. 500 mg por dosis)
Doxiciclina	100 mg/dos veces al día*	< 8 años, no recomendado; > 8 años: 1-2 mg/kg/dos veces al día (máx. 100 mg/dosis)
Alternativa oral: cefuroxima-acetilo	500 mg/dos veces al día	30 mg/kg/día distribuidos en dos veces (máx. 500 mg/día)
Preferentemente parenteral: ceftriaxona	2 g /IV/una vez al día	75-100 mg/kg IV/una vez al día (máx. 2 g)
Alternativa parenteral: cefotaxima	2 g / IV / tres veces al día	150-200 mg/kg al día IV en tres dosis (máx. 6 g)
Penicilina G	18-24 millones de unidades IV/día y administradas cada 4 horas**	200,000-400,000 unidades/kg distribuidas diariamente y administradas cada 4 horas (máx. 18-24 mill. de unidades/día)

* Las tetraciclinas están contraindicadas en mujeres embarazadas y lactantes, así como en niños menores de 8 años.

** En pacientes con deterioro de la función renal debe reducirse la dosificación de penicilina.

TRATAMIENTO ACTUAL

Básicamente, el esquema antibiótico empleado es el del cuadro 1.

CONCLUSIÓN

Tanto los antecedentes como lo publicado recientemente demuestran la creciente posibilidad de la presencia de enfermedad de Lyme en varias zonas de México, lo que debe constituir un diagnóstico diferencial para pacientes con factores de riesgo identificables o cuadro clínico sugerente.

Un buen interrogatorio sirve para identificar factores de riesgo o manifestaciones inespecíficas previas (cuadro “gripal”, fiebre posmordedura, eritema migratorio, lesiones dérmicas, etc.); de esta forma se puede empezar a pensar en la posibilidad de reconocer un caso de enfermedad de Lyme en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
2. Ruddy S, Harris E Jr., Sledge CB, Kelly WN. Lyme disease. In: Kelly WN editor. *Textbook of rheumatology*. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997;pp:1462-72.
3. Torok E, Lakos A, Dragodan K, Lanyi C. Erythema chronicum migrans Lipschutz. *Orv Hetil* 1987;128:1983-6.
4. Keirans JE, Hutcheson HJ, Durden LA, Klompen JS. Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae): redescription of all active stages, distribution, hosts, geographical variation, and medical and veterinary importance. *J Med Entomol* 1996;33:297-318.
5. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;113:1093-101.
6. Jouda F, Crippa M, Perret J, Gern L. Distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Ixodes ricinus ticks of canton Ticino (Switzerland). *Eur J Epidem* 2003;18:907.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease—United States, 2001-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:365-9.
8. Masters E, Granter S, Duray P, Cordes P. Physician-diagnosed erythema migrans and erythema migrans-like rashes following Lone Star tick bites. *Arch Dermatol* 1998;134:955-60.
9. Oteo Revuelta JA, Estrada Pena A. Ixodes ricinus, a demonstrated vector of *Borrelia burgdorferi* in Spain. *Med Clin (Barc)* 1991;96:599.
10. Steere AC. Lyme disease: a growing threat to urban populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2378-83.
11. Singh-Behl D, La Rosa SP, Tomecki KJ. Tick-borne infections. *Dermatol Clin* 2003;21:237-44.
12. Martinez A, Salinas A, Martinez F, Cantu A, et al. Serosurvey for selected disease agents in white-tailed deer from Mexico. *J Wildl Dis* 1999;35:799-803.
13. Hamilton DR. Lyme disease. The hidden pandemic. *Postgrad Med* 1989;85:303-8, 313-4.
14. Liang FT, Aberer E, Cinco M, Gern L, et al. Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among european pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL. *J Infect Dis* 2000;182:1455-62.
15. Treib J, Woessner R, Grauer MT, Mueller-Reiland D, et al. Prevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in samples from patients with abnormalities in the cerebrospinal fluid. *Zentralbl Bakteriol* 1998;288:253-66.
16. Liang FT, Caimano MJ, Radolf JD, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (OSP) B expression independent of OSP-A. *Microb Pathog* 2004;37:35-40.
17. Weis JJ. Host-pathogen interactions and the pathogenesis of murine Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:399-403.

18. Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1997;15:63-92.
19. Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:341-9, vii.
20. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002;136:421-8.
21. Steere AC, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, et al. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 2003;114:58-62.
22. Hengge UR, Tannappel A, Tyring SK, Erbel R, et al. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
23. Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:533-42.
24. Steere AC, Glickstein L. Elucidation of Lyme arthritis. *Nat Rev Immunol* 2004;4:143-52.
25. Weinstein A, Britchkov M. Lyme arthritis and post-Lyme disease syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:383-7.
26. Sigal LH. Lyme arthritis: lessons learned and to be learned. *Arthritis Rheum* 1999;42:1809-12.
27. Coyle PK, Schutzer SE. Neurologic aspects of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:261-84.
28. Halperin JJ, Golightly M. Lyme borreliosis in Bell's palsy. Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. *Neurology* 1992;42:1268-70.
29. Rothermel H, Hedges TR, Steere AC. Optic neuropathy in children with Lyme disease. *Pediatrics* 2001;108:477-81.
30. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, et al. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453-60.
31. Halperin JJ. Facial nerve palsy associated with Lyme disease. *Muscle Nerve* 2003;28:516-7.
32. Halperin JJ. Neuroborreliosis (Nervous System Lyme Disease). *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:139-46.
33. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, et al. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.
34. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, et al. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998;51:1489-91.
35. Axford JS, Rees DH, Mageed RA, Wordsworth P, et al. Increased IgA rheumatoid factor and V(H)1 associated cross reactive idiotype expression in patients with Lyme arthritis and neuroborreliosis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:757-61.
36. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003;28:133-43.
37. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:241-7.
38. Mullegger RR, McHugh G, Ruthazer R, Binder B, et al. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol* 2000;115:1115-23.
39. Donta ST. Long-term outcomes of Lyme disease. *JAMA* 2000;283:3068. Author reply 3069.
40. Shotland LI, Mastroianni MA, Choo DL, Szymko-Bennett YM, et al. Audiologic manifestations of patients with post-treatment Lyme disease syndrome. *Ear Hear* 2003;24:508-17.
41. Kaplan RF, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC, et al. Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. *Appl Neuropsychol* 1999;6:3-11.
42. Perides G, Charness ME, Tanner LM, Peter O, et al. Matrix metalloproteinases in the cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1998;177:401-8.
43. Massarotti EM. Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 2002;86:297-309.
44. Guerau-de-Arellano M, Huber BT. Development of autoimmunity in Lyme arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:388-93.
45. Akin E, Aversa J, Steere AC. Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment-resistant Lyme arthritis. *Infect Immun* 2001;69:1774-80.
46. Hu LT, Eskildsen MA, Masgala C, Steere AC, et al. Host metalloproteinases in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1401-10.
47. Lin B, Kidder JM, Noring R, Steere AC, et al. Differences in synovial fluid levels of matrix metalloproteinases suggest separate mechanisms of pathogenesis in Lyme arthritis before and after antibiotic treatment. *J Infect Dis* 2001;184:174-80.
48. Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2001;16:263-8.
49. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 1998;281:703-6.
50. Sigal LH. Musculoskeletal manifestations of Lyme arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:323-51.
51. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117:281-5.
52. Steere AC. A 58-year-old man with a diagnosis of chronic Lyme disease. *JAMA* 2002;288:1002-10.
53. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
54. Bateman H, Sigal L. Update on Lyme carditis. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2:299-301.
55. Ntchobo H, Rothermel H, Chege W, Steere AC, et al. Recognition of multiple antibody epitopes throughout *Borrelia burgdorferi* p66, a candidate adhesin, in patients with early or late manifestations of Lyme disease. *Infect Immun* 2001;69:1953-6.
56. Richardson RD, Engel CC. Evaluation and management of medically unexplained physical symptoms. *Neurologist* 2004;10:18-30.
57. Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:127-35.
58. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
59. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1109-23.
60. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-6.
61. Blaauw AA, van Loon AM, Schellekens JF, Bijlsma JW. Clinical evaluation of guidelines and two-test approach for Lyme disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1121-6.
62. Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 1997;81:179-94.
63. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore RD, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked

- immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003;187:1187-99.
64. Liang FT, Steere AC, Marques AR, Johnson BJ, et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* VlsE. *J Clin Microbiol* 1999;37:3990-6.
 65. Lawrenz MB, Hardham JM, Owens RT, Nowakowski J, et al. Human antibody responses to VlsE antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 1999;37:3997-4004.
 66. Kowal K, Weinstein A. Western Blot band intensity analysis. Application to the diagnosis of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1206-11.
 67. Ornstein K, Berglund J, Bergstrom S, Norrby R, et al. Three major Lyme *Borrelia* genospecies (*Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified by PCR in cerebrospinal fluid from patients with neuroborreliosis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34:341-6.
 68. Oliver JH, Chandler FW, Luttrell MP, James AM, et al. Isolation and transmission of the Lyme disease spirochete from the Southeastern United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7371-5.
 69. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, Coburn J, et al. Lack of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2705-9.
 70. Pahl A, Kuhlbrandt U, Brune K, Rollinghoff M, et al. Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 1999;37:1958-63.
 71. Kohls GM, Clifford CM. Three new species of *Ixodes* from Mexico and description of the male of *I. auritulus auritulus* Neumann, *I. conepti* Cooley and Kohls, and *I. lasallei* Mendez and Ortiz (Acarina: Ixodidae). *J Parasitol* 1966;52:810-20.
 72. Salinas-Melendez JA, Avalos-Ramirez R, Riojas-Valdez VM, Martinez-Munoz A. Serological survey of canine borreliosis. *Rev Latinoam Microbiol* 1999;41:1-3.
 73. Vargas MH. Lyme disease in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1993;35:435-6.
 74. Salinas-Melendez JA, Tamez-Gonzalez R, Welsh-Lozano O, Barrera-Saldana HA. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in human skin biopsies and dog synovial fluid by the polymerase chain reaction. *Rev Latinoam Microbiol* 1995;37:7-10.
 75. Gordillo G, Torres J, Solorzano F, Cedillo-Rivera R, et al. Serologic evidences suggesting the presence of *Borrelia burgdorferi* infection in Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:64-8.
 76. Gordillo-Perez G, Torres J, Solorzano-Santos F, Garduno-Bautista V, et al. Seroepidemiologic study of Lyme's borreliosis in Mexico City and the Northeast of the Mexican Republic. *Salud Publica Mex* 2003;45:351-5.
 77. Harvey WT, Salvato P. Lyme disease: ancient engine of an unrecognized borreliosis pandemic? *Med Hypotheses* 2003;60:742-59.
 78. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990;88:577-81.
 79. Lightfoot RW, Luft BJ, Rahn DW, Steere AC, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:503-9.
 80. Sigal LH, Patella SJ. Lyme arthritis as the incorrect diagnosis in pediatric and adolescent fibromyalgia. *Pediatrics* 1992;90:523-8.