

ENFERMEDAD DE LYME

Revisión, Mayo 2004

Mario Margolles-Martins (con la inestimable colaboración de Mercedes Corrales)

Índice:

- Conceptos generales
- Epidemiología
- Microbiología
- Patogénesis
- Clínica
- Laboratorio
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Pronóstico
- Profilaxis
- Vacunación
- Infestación por garrapatas
- Estimación del riesgo
- Bibliografía

Conceptos generales:

La enfermedad de Lyme (EL) es una enfermedad transmitida por garrapatas causada por una espiroqueta llamada *B.Burgdorferi*.

La EL puede ser dividida en enfermedad temprana (estadio 1, eritema migrans), infección diseminada (estadio 2) y enfermedad tardía (estadio 3, infección persistente).

El primer estadio afecta a la piel, seguido de los estadios 2 y 3, que afectan a menudo a piel, articulaciones, SNC y corazón. No obstante, alguno de estos estadios puede no aparecer o solaparse con cualquier otra.

Epidemiología:

En EE.UU. es la infección transmitida por vectores más importante, situación que no se da en Europa. Se transmite por garrapatas del género *Ixodes*, que son distintas según el continente. En algunas partes de EE.UU están implicadas las garrapatas de especies *Ixodes dammini (scapularis)*, en otras *Ixodes pacificus*, en Europa *Ixodes ricinus* y en Asia *Ixodes persulcatus*. En zonas endémicas, de un 30-75% de las garrapatas pueden estar infectadas por *Borrelia*. En Europa aparece en todo el continente excepto el Sur (Sicilia, sur de España) si bien hay distintos niveles de afectación (en Reino Unido e Irlanda es escasa su presencia). No hay descritos casos en zonas tropicales ni en el hemisferio sur.



Foto: Tipos y estados de Garrapatas

Las garrapatas viven unos dos años y en cuyo ciclo vital tienen tres fases: larva, ninfa y estado adulto. La larva de garrapata adquiere la espiroqueta a través de sangre ingerida de un huésped infectado. Los estados ninfales y la hembra adulta infectan a los humanos. Para poder transmitir la espiroqueta la garrapata debe estar adherida o fijada durante más de 24 horas (otras fuentes dicen que 48, según estudios experimentales). La voracidad de la garrapata y su adhesión por más de 72 horas son precursores de una infección humana posterior. Aunque los distintos ecosistemas generan diferentes comportamientos ecológicos de las garrapatas se cree que los roedores y los pequeños mamíferos son los reservorios naturales de los estadios en larva y ninfa. La incidencia de EL refleja un cambio dinámico entre el principal reservorio, el ratón, su comida y las características de su hábitat local. Sobre todo en Europa, y en América ocasionalmente, los ciervos, caballos, perros y otros grandes mamíferos y aves pueden ser ocasionalmente el reservorio de las garrapatas adultas si bien se cree que los animales salvajes no sufren de la enfermedad (si de las garrapatas) aunque si los domésticos (perros, caballos, ganado, etc.)



Imagen: Distribución mundial de las Borrelias

La mayoría de los casos tienen su comienzo en verano (de mayo a septiembre, con mayor incidencia en junio, julio, agosto) y ocurren en asociación con el paseo, camping o la residencia en áreas boscosas, rurales o costeras.

La variación de la frecuencia de la EL y el riesgo individual depende de la posibilidad de ser picado por una garrapata infectada, que varía según la densidad de las garrapatas en el medio ambiente, de la prevalencia de la infección en garrapatas y de la estrechez del contacto de la persona con garrapatas infectadas. En un estudio realizado en los años noventa en el País Vasco un 1,5% (con rango en zonas entre el 0-12%) de las garrapatas *I. ricinus* estaba infectado por *B. burgdorferi*. En cambio, el nivel de infección en formas ninfales era muy pequeño (inferior al 0,05%) y en larvas todas eran negativas. En un estudio en el mismo biotopo en zonas de muy alto riesgo, las prevalencias detectadas fueron del 9,3% en formas adultas y del 1,5% en ninfales. A su vez, se detectaron garrapatas durante todo el año (no solo en primavera y verano). La mayor tasa de prevalencia en garrapatas sucedió en hábitats boscosos (sobre todo en pinos) y de matorral o sotobosque con una menor prevalencia en campos abiertos.

Las presentaciones clínicas, también, varían según el ámbito geográfico: en EE.UU. la mayoría de los sujetos afectados tuvieron síntomas de la enfermedad, mientras que en Europa la mayoría eran asintomáticos. En una zona altamente endémica de Suecia se detectó solo un 12% de personas con clínica de EL teniendo un 26% niveles detectables de IgG.

Los pacientes de EL tienen edades de entre 2-88 años con una mediana de 28 años, no habiendo diferencias entre géneros.

Foto: Garrapata esperando huésped



En EE.UU. las garrapatas no solo transmiten *B. burgdorferi* sino otros agentes como *Babesias* o *Ehrlichias*. Todas ellas dan clínica parecida a la gripe en el verano, y la coinfección con EL puede agravar la clínica de ambos procesos. En esta misma zona hasta un 11% de los casos tenían coinfecciones. Además, la presencia de *Ehrlichia* puede generar falsos positivos para EL por los que la coinfección puede ser un problema. No obstante, ambos agentes dan infección aguda y no crónica como la Borreliosis siendo más frecuente la babesiosis en personas esplenectomizadas y la ehrlichiosis en personas ancianas. Recordemos que en Asturias ya se han dado casos de babesiosis además de la EL (desconocemos si ha habido también de ehrlichiosis). A su vez, la garrapata que transmite la enfermedad en Europa (*I. ricinus*) también es capaz de transmitir otras Borrelias patógenas (*B. garinnyi*, detectada en EL neurológicas y *B. afzelii*, detectada en EM y acrodermatitis crónicas) además de otras con patogenicidad baja (*B. valaisiana*) que solo se han detectado mediante PCR en pocos pacientes con EM y una descubierta hace poco (*B. lusitaniae*).

En EE.UU se detectan unos 16.000 casos/año. En los Estados endémicos la incidencia puede alcanzar los 68 casos/100.000 habitantes al año (equivaldría a unos 731 casos al año en Asturias) y en los condados más endémicos los 1.000 casos/100.000 habitantes al año (equivaldría a unos 10.700 casos al año en Asturias). En algunos países de Europa se estima una incidencia de unos 100 casos/100.000 habitantes al año (equivaldría a unos 1.750 casos al año en Asturias).



Fotos: Garrapatas adheridas o fijadas y picadura por garrapata en ser humano

No existe la posibilidad de contagio o transmisión de persona a persona por contacto de sangre o contactos directos ni entre animales sin la intervención de la garrapata como vector.

Con todo lo anterior se puede indicar que puede haber personas en mayor riesgo como son las personas que realizan tareas en el campo como los trabajadores forestales, ganaderos, veterinarios, apicultores, recogedores de hongos, etc. Además estarían aquellos, que sin tener tales actividades profesionales acuden al campo, bosque, etc. en actividades de entretenimiento y ocio. En un estudio realizado en el País Vasco (Arteaga et al) en 1998 sobre voluntarios de estas actividades profesionales detecta según criterios serológicos estandarizados un 25% de prevalencia a test ELISA pero solo un 15% a un Western-Blott posterior. A su vez, solo un 14% de los positivos a WB tiene antecedentes de EL (enfermedad compatible) que son un 3,6% del total de personas con alto riesgo de enfermedad. Además, los títulos de anticuerpos estaban correlacionados positivamente con la edad de las personas así como la antigüedad de la realización de estas tareas. Otro estudio realizado en la Rioja eleva las cifras en los mismo trabajadores al 38%, si bien en otro mismo esa prevalencia no se reproduce (solo un 2,9%). Las cifras fluctúan entre el 3-30%. No obstante, es importante la estrategia a dos pruebas ya que en muchos estudios los controles presentan cifras de seropositividad de más de un 10% en ELISA que posteriormente son difíciles de confirmar con un WB.

Microbiología:

De la espiroquetas del género *Borrelia*, la *B. burgdorferi* es la más larga y delgada y es la que posee menos flagelos. Puede crecer en cultivos a partir de biopsias en piel y otras muestras en un medio artificial llamado Barbour-Stoenner-Kelly a 33°C. Tienen en su membrana de superficie unas lipoproteínas llamadas proteínas de ultrasuperficie (OSPs) A, B, C, D, E y F, además hay proteínas flagelares con antígenos flagelares prominentes y antígeno cilindroideo protoplasmático. Es capaz de alterar sus superficies lipoprotéicas recombinando genes de una manera parecida al mecanismo de variación antigénica de las *Borrelias* de las fiebres recurrente (*Borrelia recurrentis*). La variación antigénica observada entre las diferentes cepas aisladas tiene gran importancia para el desarrollo de vacunas y de test de detección antigénica. En EE.UU. la mayoría de las cepas pertenecen al grupo genómico de *B. burgdorferi* en sentido estricto, mientras que en Europa la mayoría pertenecen a los grupos conocidos como *B. garinii* y *B. afzelii* (esta situación puede ser importante para el desarrollo de vacuna y su utilidad universal).



Foto: Espiroquetas

Patogénesis:

Después de la inoculación en la piel, la *Borrelia* se replica dentro de la dermis produciendo EM y se disemina hematógicamente a otros órganos. El microorganismo tiene tropismo para la piel, articulaciones, corazón y SNC. Se detecta una subida de inmunoglobulinas M (IgM) a las 2-3 semanas después del comienzo de infección. El incremento de IgG e IgA ocurre a los 2-3 meses de la infección. El daño tisular depende de factores genéticos del huésped, por ejemplo, en pacientes por antígenos leucocitarios DR4 y DR2 que son más susceptibles a artritis crónicas.

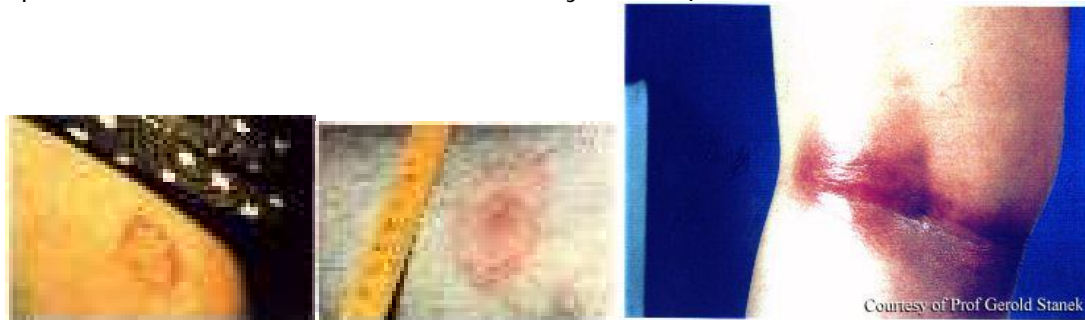
A pesar de la respuesta inmune la *Borrelia* puede sobrevivir durante años en personas no tratadas en articulaciones, sistema nervioso o piel.

Clínica:

Signos y síntomas: puede afectar a piel, sistema musculoesquelético, SNC y tejidos cardíacos:

Piel: El EM aparece en el punto de inoculación (mordedura de garrapata) unos 3-30 días (mediana de 7 días) después de la picadura y comienza como una mácula o pápula anular roja de 5 cm de diámetro con áreas más rojizas que se expande y, a medida, que lo hace se aclara el centro de la misma (o bien se puede vesicular o neurotizarse). La lesión está, a menudo, caliente o muy caliente, pudiendo dar sensación de quemar, de punzada o dolor y está situado frecuentemente en muslo, ingle o axila. La lesión desaparece en 3-4 semanas (rango de 1 día a 14 meses) incluso sin tratamiento. La naturaleza migratoria de la lesión dérmica representa la espiroquetemia con diseminación secundaria a la piel mucho más que debido a múltiples picaduras de garrapatas. Se puede acompañar por fatiga, fiebre, escalofríos, dolorimiento, dolor de cabeza y linfadenopatías. Puede también presentarse con afectación de hígado y SNC. Es muy difícil diagnosticar una EL en un paciente con síntomas parecidos a los de la gripe sin un rash porque generalmente la serología es negativa en esta fase. Puede haber múltiples lesiones anulares secundarias que son más pequeñas y menos migratorias y no tienen induración central. Pueden aparecer **acrodermatitis crónica atrófica** durante años tras el EM. Se puede, también, decolorar la lesión y volverse esclerótica o atrófica. Esta situación está asociada a la presencia de títulos altos de anticuerpos contra *Borrelia* y responde bien a tratamientos antibióticos. Se observa mucho en mujeres de la tercera edad en Europa.

En Europa parece que el EM tiende a tener lesiones únicas (en EE.UU. múltiples) y de mayor duración (a veces de hasta 2 años). Además, en los niños europeos el EM suele aparecer más frecuentemente en la nuca y cuello que en los niños norteamericanos.



Fotos: Formas de Eritema migrans



Fotos: Formas de Acrodermatitis crónica

Sistema musculoesquelético: los síntomas articulares son los segundo más frecuentes después del EM. Estos síntomas aparecen de 5-6 semanas (de 1 semana a 2 años)

después de la picadura, e incluyen desde dolor articular subjetivo hasta artritis o sinovitis crónica erosiva. La artritis aparece, casi siempre, súbitamente unos 6 meses después de la picadura y es mono u oligoarticular y migratoria. La rodilla es la articulación más afectada, seguida del hombro, codo, articulación temporomandibular, tobillo, cadera y muñeca. Al comienzo se presenta en forma de ataques recurrentes pero su frecuencia disminuye de un 10-20% cada año. Durante las recurrencias se afectan más articulaciones que la del período inicial. Los ataques duran alrededor de una semana, con intervalos de una semana a 2 años entre ellos. En ello el líquido sinovial tiene una leucocitosis (de 500-110.000 células/mm³). Un 10% de los pacientes con EL desarrollarán una artritis crónica erosiva a menudo asociada con respuesta de anticuerpos contra OSPs A y B y con antígeno leucocítico humano DR4 .

SNC: las alteraciones neurológicas aparecen a las 4 semanas después de la picadura (rango de 2-11 semanas). Los síntomas más frecuentes son cefaleas, rigidez en cuello, fotofobia, parálisis facial y parestesias en nervios periféricos. En el LCR aparecen resultados similares a los de las meningitis virales con pleocitosis linfocítica de más de 100 células/mm³ y niveles elevados de proteínas. El nervio más afectado es el 7° par craneal, con parálisis uni o bilateral que ocurre en un 11% de los pacientes y que se observa en un 50% de los pacientes que cursan con meningitis. También se afectan los pares 3°, 4°, 5° y 8° pero menos frecuentemente. De meses a años después de la infección inicial los pacientes pueden tener encefalopatía crónica (con alteraciones de la memoria, cambios de comportamiento, alteraciones del sueño, y dificultad en la concentración), además de polineuropatía, o leucoencefalitis. Estos pacientes pueden presentar síntomas neuropsiquiátricos, enfermedad focal en SNC, o fatiga severa. No obstante, es difícil establecer a la *Borrelia* como agente etiológico en estos pacientes.

Corazón:

La afectación cardíaca comienza unas 5 semanas después de la infección (entre 3-21 semanas de rango) y afecta a un 5-10% de los pacientes. Se producen bloqueos auriculoventriculares (de primer grado, de Wenckebach o completo) y suelen durar de 3-6 semanas. También se puede presentar miocardiopericarditis, efusión pericárdica o miocardiopatía crónica.

Otros:

Afectaciones oculares como conjuntivitis, queratitis, uveitis, coroiditis, desprendimientos de retina y neuritis óptica. También, hepatitis, miositis, dermatomiositis, linfadenitis adenofíllica y distress respiratorio del adulto.

Infecciones congénitas:

Se ha observado transmisión vertical de *B. Burgdorferi* con alteraciones neonatales en pocos casos: cardiopatías congénitas, encefalitis, ceguera cortical, muerte fetal intrauterina y parto prematuro). No obstante, hay estudios que no confirman la asociación de esta infección y defectos congénitos.

Laboratorio:

El diagnóstico de EL se hace a partir de hallazgos clínicos, características epidemiológicas y los resultados serológicos. Las pruebas de laboratorio disponibles a veces pueden ser de poca confianza (excepto el cultivo a partir de la lesión de EM). Solo se deberían realizar las serologías cuando los datos clínicos y epidemiológicos sugieran un diagnóstico de EL. A la mayoría de los infectados se les puede detectar anticuerpos circulantes contra *Borrelia* mediante un ELISA (60-70% a las 2-4 semanas de la infección y en un 90% de los casos con estados diseminados y persistentes, si bien depende enormemente del laboratorio (en algunos estudios varían entre el 13-73%)).

Se estima que por cada caso de EL diagnosticado se realizan unos 100 test serológicos contra la EL. Esto provoca gran confusión entre los clínicos y también a los pacientes. Todo ello se debe a que es posible pero muy difícil el aislamiento del agente, detectar la presencia de antígeno o el organismo mediante tinción en muestras de tejidos; a que la clínica se asemeja mucho a la de otras enfermedades; a que la lesión patognomónica (el EM) está ausente en un tercio de los casos; a que existe gran confusión en la interpretación de los resultados serológicos (muchos clínicos piensan que con solo un resultado positivo a una serología confirma el diagnóstico) sin pensar en la posible existencia de falsos positivos o la existencia de infección reciente o pasada que, además, no es, generalmente, alterada por la instauración de un tratamiento adecuado. Además, los test tienen escasa estandarización y homologación, su precisión no está muy clara, y son comunes los falsos positivos. Las IgM aparecen a las 2-4 semanas (más bien al mes) después de la lesión de EM, tiene su máximo a las 6-8 semanas y declina durante 4-6 meses. Las IgG aparecen de unas 6-8 semanas tras el EM, alcanzan el máximo a los 4-6 meses y se mantienen a bajos niveles (pero presentes) independientemente del uso de antibióticos. Una elevación de cuatro veces los títulos basales podría ser sugestiva de infección reciente.

Se usa el Western Blot para confirmar los resultados obtenidos en los ELISA siempre que se dé en un contexto de síntomas o signos clínicos. El hecho de que un paciente tenga una respuesta inmune contra la *Borrelia* no significa que esté infectado activamente o que algún síntoma en concreto esté asociado a la infección. Por el contrario, el hecho de que una persona tenga un Western Blot negativo no excluye la presencia de la enfermedad. En fases tempranas existe una reacción a los antígenos flagelares (al fragmento 41G) en algunos pacientes. En fases tardías la respuesta se dirige contra las proteínas A y B además de a las flagelares. A su vez, puede haber una reacción cruzada ante otras espiroquetas debiendo en ocasiones ser necesario discutir el criterio de positividad del Western Blot. En esta enfermedad, al contrario que con otras, el Western Blot no tiene las características de prueba confirmatoria sino de suplementaria debido a que su especificidad aquí es subóptima (95-100%, con sensibilidades muy variadas, entre el 32-83%), resultando que un test negativo no excluye la enfermedad y debería repetirse la prueba un mes después.

Falsos positivos	Falsos negativos	En otras pruebas
Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Sífilis Fiebre recurrente Enfermedad periodontal Leptospirosis Infección VIH Mononucleosis infecciosa Personas vacunadas contra EL	Fases precoces de la enfermedad	Negativo: VDRL, RPR-CT Positivo: FTA-ABS

Los niveles de anticuerpos no valen para monitorizar el éxito o fracaso de la terapia administrada. Además, se debe recordar que la presencia de anticuerpos aún con clínica compatible puede ser engañosa porque puede estar reflejando una infección pasada acompañada de síntomas agudos de otra enfermedad. A su vez, estas pruebas no valen para diagnosticar la enfermedad recurrente.

Puede ser útil la detección mediante PCR de ADN en líquido sinovial (75-85% de sensibilidad). No obstante, no está establecida la sensibilidad de la PCR en LCR, sangre o muestras de orina. Si parece ser algo útil en muestras de biopsia de piel donde la sensibilidad de la PCR puede alcanzar el 60%.

A su vez se debe recordar que en zonas endémicas las tasas de seropositividad a *Borrelia* pueden ser de hasta un 22% sin poder predecir cuántos de esas personas puedan llegar a desarrollar una enfermedad crónica.

Los CDC de EE.UU. recomiendan una aproximación en laboratorio de serologías en dos pasos (tanto para enfermedad activa como para búsqueda de infección previa) en el que las muestras sean analizadas primero mediante ELISA o inmunofluorescencia y aquellos con resultados dudosos o positivos aplicarles un Western Blot. Las muestras negativas con un test sensible de ELISA o IFA no necesitan más pruebas para su determinación. Durante el primer mes de la infección (EL temprana) en el Western Blot se deben buscar IgG e IgM. No se recomienda la búsqueda únicamente de IgM para determinar enfermedad activa en personas con enfermedad activa de más de un mes de duración porque la probabilidad de que resulte un falso positivo debido a una infección corriente es alta en estas personas. Si un paciente con sospecha de EL temprana tienen una serología negativa, la evidencia serológica se obtiene mejor testando un par de sueros en fase aguda y en convalecencia. Las muestras procedentes de personas con EL diseminada o etapas tardías casi siempre tienen una respuesta muy fuerte en IgG (la gran mayoría de los sujetos tendrán respuesta IgG y una única prueba sería suficiente). No obstante, como para otro tipo de serologías, este procedimiento no es válido para otros autores que consideran que tanto las IgM pueden ser diagnósticas más allá de esa fecha y que las IgG todavía no son producidas en fases tan tempranas como al mes de la infección.

Diagnóstico diferencial:

La EL de parece a muchas enfermedades. La lesión del EM se puede confundir con celulitis estreptocócica, eritema multiforme (este es más pequeño, urticarail o vesicular además de poder afectar mucosas), y eritema marginado (lesiones más pequeñas y con migración muy rápida, a veces en horas). La artritis de la EL debe ser diferenciada de otras enfermedades reumáticas como la fiebre reumática aguda (en EL la sinovitis tienen EM). La artritis crónica por EL puede simular una artritis reumatoide pauciarticular juvenil, artritis psoriática, síndrome de Reiter y artritis reactivas (por Salmonellas, Shigellas, etc.) o asociadas a infecciones víricas (rubéola, HVB o echovirus). A su vez, la meningitis por EL se puede parecer a otras meningitis asépticas causadas por enterovirus, leptospiras o momentos precoces de meningitis tuberculosas. Se debe pensar también en sarcoidosis, enfermedad de Bechet y esclerosis múltiple.

Tratamiento:

La enfermedad temprana responde fácilmente a varios fármacos orales como la doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima que se prescriben durante 2-3 semanas. En cambio hay pocos estudios controlados publicados para comparar diferentes regímenes terapéuticos para EL tardía. No parece que extender los tratamientos más allá de un mes sea de gran valor. Los tratamientos parenterales que conllevan la cefuroxima y la penicilina se usan durante 2-3 semanas para la EL tardía. Se debe recordar, como para otras espiroquetosis, que después de iniciar el tratamiento el paciente puede empeorar su clínica debido a la reacción de Jarish-Herxheimer.

Eritema migrans: La terapia con doxiciclina acorta la duración del eritema y previene el desarrollo de secuelas tardías. La amoxicilina también es efectiva y se prefiere para niños de menos de 9 años de edad y en mujeres embarazadas o lactando.

Enfermedad musculoesquelética: el tratamiento se da con doxiciclina y amoxicilina durante un mes. En casos refractarios la terapia intravenosa con penicilina G o cefuroxima puede ser útil, asociándola con sinovectomía artroscópica. Los casos con artritis sintomáticas pueden beneficiarse del uso de analgésicos como AINEs o acetaminofeno.

Enfermedad neurológica: los pacientes con parálisis del nervio facial se tratan con doxiciclina o amoxicilina. La cefotaxima, la ceftriaxona y la penicilina G es efectiva para las meningitis, neuropatías periféricas o craneales, encefalitis y otras complicaciones tardías neurológicas.

Tratamiento según elección:		
	Tratamiento oral	Tratamiento IV
Primera elección	Doxiciclina, 100 mg/12h/14-21d Amoxicilina, 500 mg/8h/14-21d	Ceftriaxona, 2 g/d/14-21d
Segunda elección	Claritromicina, 500 mg/12h/14-21d Azitromicina, 500 mg/d/7-21d Cefuroxima, 500 mg/12h/20d	Cefotaxima, 2 g/12h/14-21d Penicilina G, 5 millones IU/6h/14-21d
Casos pediátricos	Amoxicilina, 50 mg/Kg/d	Ceftriaxona, 75 mg/Kg/d Penicilina G, 300.000 UI/Kg/d
Alérgicos a penicilina	Claritromicina, 500 mg/12h Azitromicina, 500 mg/d	Doxiciclina, 100 mg/12h Azitromicina, 500 mg/d

Tratamiento según presentación clínica	
Eritema crónico migrans	Doxiciclina, 100 mg/12h/14-21d vo Amoxicilina, 500 mg/8h/14-21d vo Claritromicina, 500 mg/12h/14-21d vo Azitromicina, 500 mg/d/7-21d vo Cefuroxima, 500 mg/12h/20d vo
Carditis Tratar durante 14-21 días	Ceftriaxona, 2 g/d/14-21d IV Cefotaxima, 2 g/12h/14-21d IV Penicilina G, 5 millones IU/6h/14-21d IV <u>Si cuadro medio:</u> Doxiciclina, 100 mg/12h/21d vo Amoxicilina, 500 mg/8h/21d vo
Parálisis faccial	Doxiciclina, 100 mg/12h/21-28d vo Amoxicilina, 500 mg/8h/21-28d vo Ceftriaxona, 2 g/d/14-21 IV
Meningitis Tratar durante 21 días	Penicilina G, 5 millones IU/6h/21d IV Cefotaxima, 2 g/12h/21d IV
Artritis	Doxiciclina, 100 mg/12h/28d vo Amoxicilina, 500 mg/8h/28d vo Penicilina G, 5 millones IU/6h/14-28d IV Ceftriaxona, 2 g/d/14-28 IV
Mujer embarazada	Amoxicilina, 500 mg/8h/21 vo No usar doxiciclina
Seropositividad asintomática	No indicado el tratamiento
Picadura de garrapatas	No indicado el tratamiento ni profilaxis

Pronóstico:

La mayoría de los pacientes tratados tempranamente con antibióticos adecuados no presentan complicaciones. Los fallos terapéuticos son escasos y suelen resultar de un mal diagnóstico o interpretación de los resultados serológicos más que de que los fármacos no funcionen. En ocasiones puede ser necesario un nuevo curso adicional de antibióticos.

Algunos pacientes pueden continuar con síntomas tras el tratamiento con fatiga, artralgia, mialgia, cefalea, alteraciones cognitivas con un cuadro similar a la fatiga crónica o fibromialgia llamándose enfermedad de Lyme crónica o síndrome postLyme. Este cuadro no responde a antibioterapia y persiste de meses a años. Se piensa que las *Borrelias* pueden desencadenar procesos inmunológicos o endocrinos en el cerebro que

causen dolor persistente, síntomas neurocognoscitivos o de fatiga a pesar de haber matado a las espiroquetas. Las personas infectadas con antecedentes previos de depresión o ansiedad parecen tener un riesgo aumentado de desarrollar este proceso. Existe, en EE.UU. una opinión mediática de que están asociados a la fatiga crónica y la EL haciendo que un número indeterminado de personas se trate la fatiga crónica con antibióticos específicos para EL aún en ausencia de presencia actual o pasada de Borreliosis. Se les debería recordar que el uso de antibióticos sin justificación puede ser peligrosa si bien la mayoría de los efectos secundarios fueron leves en esas personas, no obstante, el uso de ceftriaxona aparte de aumentar la tasas de resistencias de los gérmenes causó complicaciones biliares, y una muerte (por cefotaxima). Además el uso prolongado de antibióticos está asociado a un incremento de la incidencia de cáncer de mama.

Las cifras pronósticas nos indican que la EL es muy raramente mortal. Hasta un 10-20% de las personas con artritis de Lyme resuelven espontáneamente sin tratamiento cada año. También resuelven sin tratamiento hasta un 90% de las parálisis faciales así como muchos casos de carditis (y sin secuelas). No obstante, una EL que no se trate puede generar artritis (hasta un 50% de los casos no tratados), meningitis o neuropatías (15% de los casos no tratados), carditis (5-10% de los casos no tratados que tenían EM) y encefalopatía (más raramente).

Profilaxis:

El riesgo de desarrollar la infección tras picadura por garrapata es muy bajo aún en zonas endémicas. En un estudio en Lyme se encontró que podía ser de un 1,2%. El riesgo es tan bajo y medido a través de metanálisis de todos los estudios relevantes que se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de EL en personas picadas por garrapata administrando profilaxis o con placebo. Por ello algunos autores no recomiendan el uso profiláctico de antibióticos rutinariamente tras la picadura de una garrapata dado que el riesgo de desarrollar la EL es muy bajo, incluso en un área endémica. No obstante, en otro estudio (ensayo clínico aleatorizado) compararon doxiciclina (200 mg en una sola dosis) frente a placebo con 6 semanas de seguimiento se encontró una reducción del riesgo de EM. Además, en este estudio hicieron seguimiento sexual y no se encontró ni una sola seroconversión contra EL (y aparecieron 12 casos de EM). Se debe, entonces poder valorar la necesidad de profilaxis con los efectos negativos del uso de antibióticos. Así, ante riesgos de contraer EL del 1% tras picadura de garrapata, esa eficacia del uso de doxiciclina podría hacernos tratar profilácticamente a 31 personas para evitar un caso de EM, mientras que con 6 personas tratadas se producía una con problemas de náuseas y vómitos debidos a la profilaxis. Dado que las garrapatas adultas o no hinchadas generan un riesgo mucho menor, si se decidiese dar profilaxis solo en picaduras por garrapatas en estado ninfal e hinchadas la cantidad de efectos secundarios por cada caso evitado descendería considerablemente.

No obstante, algunos expertos recomiendan, aunque el riesgo sea muy bajo, amoxicilina en mujeres embarazadas que se quitan garrapatas después de exposición en un área endémica. Por otra parte, las personas que desarrollan un rash o eritema o enfermedad hasta un mes después de una picadura deberían ir al médico y comentárselo.

Algunos autores (Steer et al) recomiendan que si la persona es ansiosa o el seguimiento es difícil puede ser preferible tratarlo con amoxicilina o doxiciclina durante 10 días.

Hay medidas de carácter general para prevenir la EL como el evitar zonas (hábitats) con garrapatas, vestir ropa clara y ceñida que proteja brazos y piernas además del tronco, usar repelentes para evitar la adhesión de las garrapatas, retirar rápidamente

aquellas garrapatas que estén mordiendo y usar medidas para evitar la existencia de garrapatas. Las personas que trabajen o vayan a zonas infestadas por garrapatas deberían mirarse y buscar garrapatas en todo su cuerpo diariamente (a ser posible cada cuatro horas) incluidas las zonas pilosas además de quitar las garrapatas nada más ser detectadas de una manera adecuada (debe ser hecha con manos protegidas, con el uso de pinzas y mediante tracciones suaves y constantes evitando la destrucción del cuerpo del artrópodo o la permanencia de la boca de la garrapata en la piel).

Vacunación:

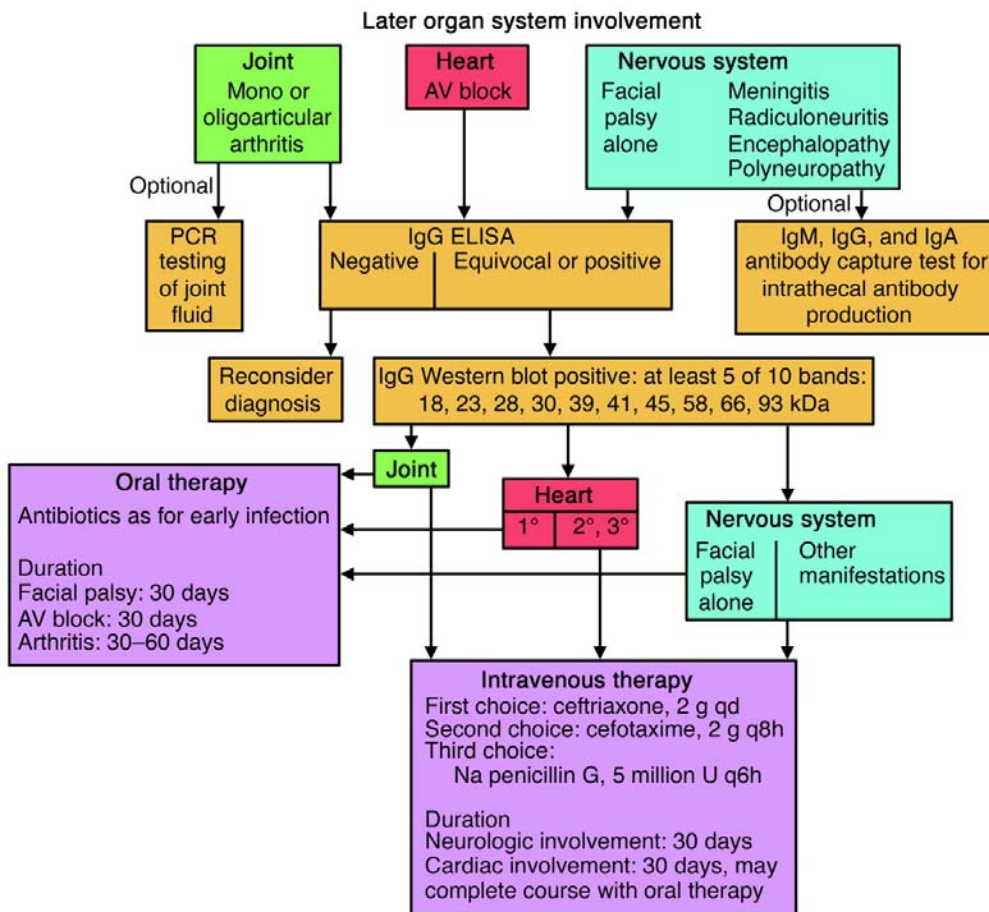
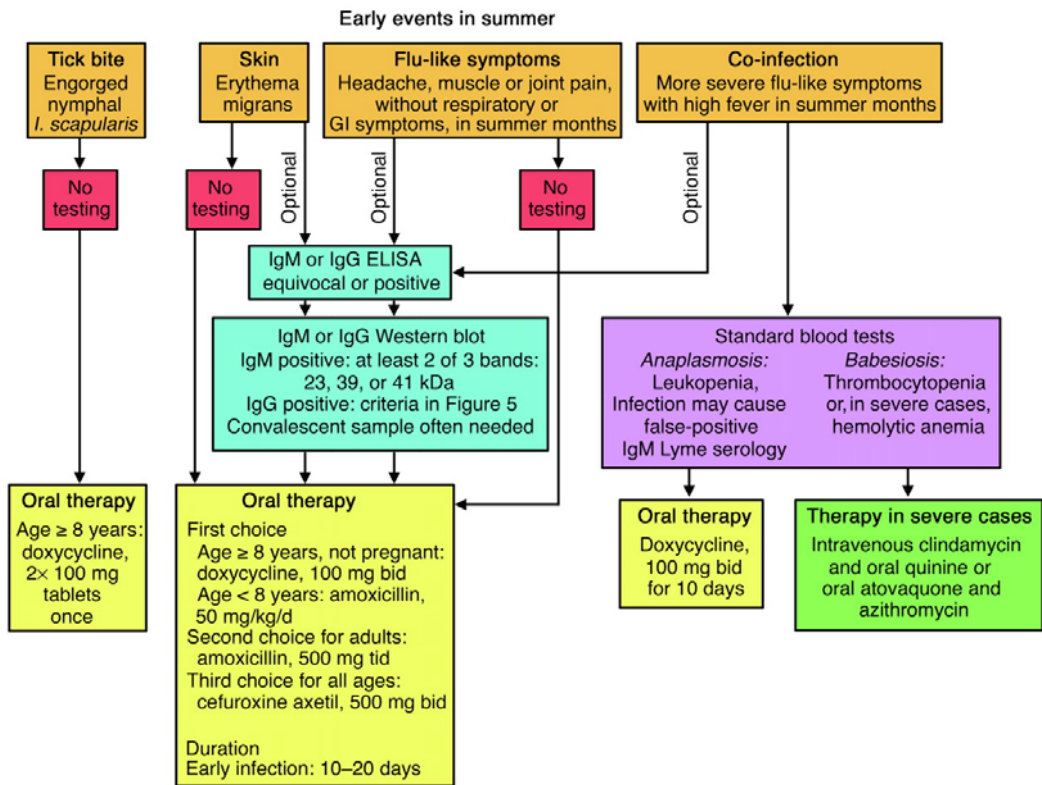
Hay una **vacuna recombinante** contra la EL hecha a partir de la proteína OSP-A de *B.burgdorferi*. Los anticuerpos que produce destruyen las espiroquetas en el intestino de la garrapata que está alimentando antes de que la *Borrelia* pueda ser transmitida. Se indica en adultos en tres dosis intramusculares a los 0, 1 y 12 meses. En EE.UU, se prefiere que la tercera dosis se dé en marzo porque el momento de más riesgo se sitúa en abril. La eficacia de la vacuna se sitúa en el 76% después de la tercera dosis (49% tras la segunda. Entre sujetos con infección asintomática la eficacia fue del 83% con dos dosis y del 100% con tres. Las reacciones a la vacuna fueron locales o sistémicas leves a moderadas con una duración media de 3 días. No obstante, la seguridad a largo plazo o el momento de aplicar dosis de recuerdo se desconoce.

Por tanto el beneficio absoluto de la vacunación fue alto (un caso prevenido por cada 110 vacunados) habiendo no obstante sesgo de selección en el estudio (ensayo clínico aleatorizado) y tenía un altísimo riesgo de EL en el grupo no tratado. Si el riesgo hubiera sido de 100/100.000 h/año el rendimiento hubiera sido considerablemente menor (1.316 personas vacunadas por caso evitado). Además, no hay pruebas de que esta vacuna sea eficaz en Europa o Asia (Hayes, E,) ni que sea eficaz en población infantil.

El uso de la vacuna debe ser limitado a personas con exposición frecuente o prolongada a hábitats con garrapatas en zonas endémicas. Las vacunas suelen inducir falsos positivos contra *Borrelias* si se realiza una serología, si bien los anticuerpos antiOSP-A no se desarrollan en la infección natural. La vacuna no protege a todas las personas vacunadas, contra todas las enfermedades transmitidas por las garrapatas no contra todas *B. burgdorferi* detectadas, por lo que independientemente de la vacunación se deben seguir el resto de medidas citadas escrupulosamente. Antes de tomar cualquier decisión de vacunación en cualquier zona o en cualquier colectivo o incluso en cualquier individuo debería conocerse adecuadamente las características biológicas, el comportamiento de las garrapatas en las zonas y el riesgo de las personas a vacunar. Según algunos autores (Chin et al), se debería considerar la vacunación en personas de 15-70 años de edad en zonas de medio a alto riesgo con actividades que produzcan una exposición prolongada o frecuente a garrapatas en zonas infestadas. Se puede pensar en la vacunación en personas cuyo contacto no sea ni frecuente ni prolongado.

Profilaxis	Prevención
Doxiciclina, 100 mg/12h vo Amoxicilina, 500 mg/8h/10d vo Vacunación en trabajadores de alto riesgo y personas viviendo o de visita en zonas endémicas (0,1, 12 m)	Vestir ropa para proteger la piel Uso de repelentes insecticidas Buscarse garrapatas cada 24 horas

Otros autores (Steer et al) recomiendan las siguientes pautas:



Infestación por garrapatas:

Las garrapatas son artrópodos del orden de los ácaros que se caracterizan por su cuerpo globuloso formado por la soldadura del cefalotórax y el abdomen y por la existencia de cuatro pares de patas en el estado adulto (en el embrión solo tienen tres pares). Las patas tienen en su último apéndice órganos de fijación, sea en forma de pelo, uñas o ventosas pediculadas.

Las garrapatas pertenecen a la familia de *Ixodes* que son ácaros mucho más gruesos que el resto del género. Tienen como características que pueden transmitir al ser humano muchas enfermedades.



Foto: Aparatos maxilares de la garrapata en estado ninfal

Los cuerpos de los componentes de esta familia tienen forma más o menos ovalada sin ninguna segmentación exterior. Los tegumentos, duros o blandos, tienen partes quitinosas, con pelos y glándulas muy numerosas que a veces pueden secretar sustancias gomosas u olorosas. El cuerpo presenta una falsa cabeza o capítulo que soporta las antenas maxilares que protegen el rostro. El tubo digestivo se compone de esófago, estómago y ano. En la unión de estos segmentos se encuentran dos tubos excretores de Malpigio en los que se sitúan los parásitos y bacterias que pueden transmitirse al humano. La cavidad general también puede estar llena de parásitos. Además tienen glándulas coxales cuyo orificio excretor está en la cadera del primer par de patas y por el que se eliminan las espiroquetas. El rostro que se compone de hipóstomo, quelíceros y apéndice bucal y carecen de ojos. En la cara dorsal tienen la divisa que es pequeña en las hembras pero muy acusada en los machos. En el borde posterior del cuerpo en el macho están los festones marginales, estando en la cara ventral en la línea media el orificio sexual. Las patas tienen ventosas o ambulacros en su extremo.

Los principales tipos de garrapatas que parasitan al ser humano son las garrapatas de cérvidos (especies *Ixodes*) que transmiten la EL, la babesiosis y la ehrlichiosis; las garrapatas de los bosques (especies *Dermacentor*) y las *Amblyomma* que pueden transmitir la tularemia, la fiebre maculosa de montañas rocosas, la fiebre del Colorado, la ehrlichiosis, y las garrapatas blandas (especies *Ornithodoros*) que transmiten la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

Algunas especies de garrapatas tienen tropismo de especie hacia el animal a parasitar pero otras no. A veces, la elección del huésped es cuestión del estado evolutivo de la garrapata (cambiando de huésped a parasitar o a otra zona a parasitar dentro del mismo huésped). La longevidad depende de las especies. En cada uno de los estados larvario, ninfal o adulto el *I. ricinus* puede vivir varios meses.

Su reproducción puede ser por partenogénesis (en algunos *Amblyommas* no existe el macho) sea electiva u obligada. El acoplamiento sexual se hace a veces antes de la adhesión o fijación sobre un huésped, pero es más frecuente hacerlos cuando se está fijado. Suele ser el macho el que tras estar fijado unos días se suelta y va a buscar a las hembras excepto algún *Amblyomma* que son las hembras las que van a buscar al macho que suele estar adherido durante meses en el mismo sitio. Las hembras una vez fecundadas tienen mucha apetencia por sangre volviéndose a veces muy grandes y enormes por su consumo. Muchas hembras, incluso sin su rostro, ponen huevos muy fácilmente tras una evaginación de la glándula cefálica y su secreción aglutina los huevos formando un paquete voluminoso delante del animal. Después de la puesta la hembra se deseca y muere. La puesta es de varios millares de huevos que eclosionan en varios días, en semanas o meses según la temperatura. Si hay poca humedad se desecan.

Normalmente los huevos se posan en la tierra (bajo hierba u hojas secas). Las larvas (con seis pares de patas) ascienden por las hierbas y esperan la ocasión de que pase un huésped favorable sobre el que se adhieren con un tropismo que puede relacionarse con el calor emitido por el huésped (termotropismo) o mediante sus olores. Después de unos días caen a la tierra o queda sobre el huésped en estado de muerte aparente y muda a estado de ninfa (con ocho pares de patas). Esta se fija en un nuevo huésped o en el mismo, crece y entonces se parece ya a los adultos (salvo que no tienen orificio sexual). Después de algunos días mudan como las larvas y se transforman en adultos que intentan alcanzar un huésped más adecuado. La mayoría de las garrapatas suelen cambiar de huésped a cada estado evolutivo siendo a veces obligado.



Foto: Garrapata hembra en la puesta

Las garrapatas tienen numerosos enemigos. Muchos de sus huéspedes no se dejan parasitar tan fácilmente siendo eliminadas por las limpiezas que se suele hacer cada animal por sí mismo o mediante ayuda de otros congéneres (pájaros, hormigas, etc.). Por otra parte, algunos himenópteros hembras (como los *Ixidofagus caucurtei*) suelen ser el azote de las garrapatas en forma ninfal ya que ponen en su cuerpo los huevos y las larvas de los himenópteros acaban alimentándose de las ninfas de las garrapatas.

Dado que las garrapatas se adhieren y se alimentan de la sangre sin causar dolor, su presencia no es siempre detectada por su huésped. Estos artrópodos pueden vivir sobre la piel de los animales parasitados durante varios días o varias semanas fijadas muy fuertemente por su rostro.

Las secreciones de la garrapata pueden llegar a causar reacciones locales, fiebre o parálisis. Las reacciones locales suelen ser zonas pequeñas pruriginosas, lesiones pápulonodulares que varían de tamaño (de milímetros a varios centímetros) y que pueden desarrollar escaras. Además, se puede generar fiebre y síntomas generales que generalmente desaparecen de 24-48 horas tras extraer la garrapata.

La parálisis por garrapatas es una enfermedad muy poco frecuente, que se produce por las toxinas encontradas en la saliva de la garrapata, sobre todo en las del perro o bosques. Los niños, sobre todo los que tienen el cabello largo y donde son difíciles de detectar, son los que están más afectados. Se produce una parálisis flácida ascendente que comienza unos 5-6 días después de la picadura y progresa durante varios días dando una disminución de los reflejos profundos en tendones y parálisis de pares craneales. La sensibilidad no se afecta y el LCR es normal. En ausencia de tratamiento, se puede generar la parálisis respiratoria que puede necesitar intubación endotraqueal. Cuando se extrae la garrapata la mejora se observa claramente y se produce en horas o días la recuperación.

Las garrapatas se deberían extraer cuidadosamente con forceps o pinzas adecuadas de manera que se extraiga también el rostro del animal.

Para prevenir la infestación de una manera individual se debe evitar atravesar la vegetación de matorral o sotobosque, vestir ropa protectora sobre todo en piernas y brazos, colocar las perneras del pantalón por dentro de las botas y rociar la ropa con permetrina o usar repelentes que contengan DEET. Las personas que trabajen o vayan a zonas infestadas por garrapatas deberían mirarse y buscar garrapatas en todo su cuerpo diariamente (o mejor cada 4 horas) incluidas zonas pilosas además de quitar las garrapatas nada más ser detectadas de una manera adecuada.



Foto: Garrapatas esperando un huésped

Los sanitarios que traten personas con garrapatas deberían vestir, en ese momento, bata y usar guantes. Las ropas deberían ser lavadas con agua jabonosa caliente.

Para prevenir la endemia de garrapatas a nivel comunitario la cuestión es mucho más complicada dado que depende de muchos factores.

Se puede actuar relativamente poco sobre la abundancia de los parásitos sobre los animales (única y relativamente sobre los domésticos), muy poco sobre las condiciones climáticas que actúan como factores favorecedores o perjudiciales para los artrópodos (calor, sol, sombra, agua, humedad, sequía). El hecho de compartir nicho ecológico entre animales salvajes y domésticos es un problema que se asocia a la necesidad de las garrapatas de buscarse un nuevo huésped en cada cambio de fase, además de la gran resistencia a la inanición de estos parásitos. Por otra parte, los medios biológicos de lucha contra estos parásitos a través de diseminación de himenópteros pueden ser útiles pero no dejan de tener peligros, el uso de gallinas para que los ingieran tiene una acción muy localizada. Siempre nos quedan los insecticidas a los que son sensibles si bien su acción solo se puede hacer localizadamente (animales domésticos, humanos, etc.) no mediante diseminación o pulverización en el medio ambiente.

Estimación del riesgo:

Dado que casi todos los elementos operativos tienen en cuenta la posibilidad de que una persona enferme (el riesgo) y que este es dependiente de múltiples factores es necesario crear una estimación del riesgo existente para cada ámbito geográfico, personal o temporal.

Una de las aproximaciones más habituales en el primer apartado es la de la creación de un mapa de riesgos de la EL. Hay varias experiencias en este campo y todas se proponen la estimación geográfica del riesgo basadas en estudios de campo entomológicos y riesgos de exposición humana.

Los **estudios entomológicos** son complicados y, además, se ven sometidos a ser realizados en determinados momentos del ciclo vital del animal que estamos investigando (variable temporal). En ellos se estudian dos factores: la **distribución de**

los vectores y la prevalencia de infección en los mismos. En el primer caso se pueden estimar los tipos de garrapatas existentes (recordemos, las hay larvarias, ninfales y adultas (depende también del tiempo) pero también sus especies (más humanotropas, menos, más posibilidad de infección, etc.). A todo ello, se añade la cantidad, la frecuencia de garrapatas existentes en los muestreos. Con ello se puede hacer una estimación de garrapatas más prevalentes, su densidad y la frecuencia de existencia de depredadores a partir de la frecuencia relativa de las distintas fases. También los estudios entomológicos abordan la **prevalencia de infección en garrapatas** para *B. burgdorferi* o para otras especies coinfectantes (*B. recurrentis*, *Babesia*, etc. que también pueden ser patógenas para el ser humano) a través del análisis serológico o mediante cultivo de garrapatas individuales o de extracto de las mismas, de manera que se caracterice la prevalencia de los distintos patógenos según estado, zona, mes, etc. En determinados sitios se **analizan reservorios** (ratones, lagartos, aves, ciervos, etc), para conocer tasas de infestación por garrapatas o incluso la presencia de borreliosis en los mismos con objeto de estimar el riesgo natural de que la garrapata se infecte.

La variación del **riesgo individual**, como habíamos comentado, depende de múltiples factores como la posibilidad de ser picado por una garrapata infectada, que varía según la densidad de las garrapatas en el medio ambiente, de la prevalencia de la infección en garrapatas (según ellos los CDC los clasifican en alto riesgo (zonas donde hay especies de garrapatas transmisoras y cuya prevalencia de infección es alta), de riesgo bajo (idem pero la prevalencia de infección es bajo, o donde hay garrapatas descritas pero de manera casual) y mínimo (donde no hay garrapatas transmisoras, en nuestro caso *I. ricinus*). Además de estos factores se añade la actividad del ser humano, es decir la probabilidad de que este realice actividades que le lleven a convivir aunque sea ocasionalmente con las garrapatas. Evidentemente, según la bibliografía a mayor estrechez del contacto en tiempo (edad, antigüedad en el empleo, etc.) o en características de la actividad laboral (trabajos forestales, pastoreo, ganadería, veterinarios de grandes mamíferos, guarderías forestales o rurales, apicultores, recogedores de hongos, etc.) o recreativa (senderistas, montañeros, naturalistas, etc.) parecen generar un mayor riesgo de ser mordido por una garrapata y por tanto de ser infectado por una *Borrelia* si la anterior estaba infectada. Parece que esas personas tendrían un mayor riesgo teórico, sin embargo, desconocemos su cuantificación en esos colectivos en Asturias. Pudieramos extrapolar para nuestra población las prevalencias encontradas en territorios con biotopos similares (País Vasco) o no tan similares (La Rioja) o bien realizar algunos estudios que nos permitieran conocer el riesgo global o parcial de la EL en Asturias.

Para **estimar el riesgo en Asturias** se podrían proponer varias actuaciones:

1.- Conocer en profundidad los casos diagnosticados de EL en Asturias: para ello se propone la realización de una **recogida activa de casos de EL basados** en serologías positivas (ELISA+WB) diagnosticadas en 2002, 2003 y 2004 recogidas en los laboratorios de diagnóstico clínico (hospitalarios o de AP) del SESPA o de hospitales concertados que incluya variables serológicas, identificación personal, número de historia clínica, edad y momento del diagnóstico. A partir de esa búsqueda, se realizaría una ficha epidemiológica que incluyese variables de riesgo y de características clínicas al objeto de recoger en historia clínica las mismas y poder realizar un análisis descriptivo de las variables asociadas a la presentación de la EL en Asturias.

2.- Conocer la situación de la **prevalencia de la infección pasada o reciente en personas en alto riesgo (teórico)** a partir de un indicador serológico: Una posibilidad es la realización de un estudio transversal de prevalencia de serologías positivas a *B. burgdorferi* en personas de mayor riesgo (las mencionadas más arriba) con realización de

un historial que nos permita conocer sexo, edad, tiempo ejerciendo la actividad, variables relacionadas con presencia clínica previa, etc.

En ese caso deberíamos definir la población a estudio: guardas, trabajadores, ganaderos, campistas, etc., la elección de sus colectivos y como seleccionar a las personas (ponderar colectivos, voluntarios, etc.), elegir el método de muestreo si se considera necesario: También realizar consentimiento informado y realización de cuestionario que debe incluir sexo, edad, datos demográficos, ocupación, tiempo consumido al aire libre en su ocupación (o en ocio) y duración o antigüedad en la ocupación u ocio al aire libre. A su vez, la encuesta incluiría una historia clínica que valorase la exposición a garrapatas en los cinco años previos (picadura, adhesión, en ropa, viéndolas en otras personas, etc.) y las manifestaciones clínicas de EL y otras infecciones, sea con preguntas escritas o mostrando fotografías de EM o acrodermatitis crónica para ayudar en la respuesta, con apoyo para preguntas relativas a antecedentes neurológicos (meningitis, encefalitis, parálisis facial, etc.), o para diferencia las artralgiyas de una artritis clara y franca. También se pueden añadir preguntas relativas a otras enfermedades como TBC, esclerosis múltiple, sífilis, artritis reumatoide, etc.

En la parte de laboratorio se deberían buscar anticuerpos antiborreliya basados en técnicas de ELISA complementadas con Western-Blot con las técnicas habituales y los niveles de corte habituales (en bibliografía proponen ELISA con absorvancia $>0,2$ o incluso valorando positividad a niveles mayores de valores de corte, y los test habituales de inmunoblotting). No esperamos que exista reacción cruzada con otras especies (*Leptospira*, *Coxiella* o *Brucella*) por lo que no requeriría de más análisis. Sí es posible la reacción a otras especies de *Borrelia* no patógenas (o menos patógenas) pero la analítica no puede diferenciar la misma.

Este estudio solo nos permitirá el análisis descriptivo de las variables asociadas a la presencia serológica de anticuerpos antiborreliya como estimador del riesgo de EL, pero en ningún momento catalogará o diagnosticará la EL.

A este estudio transversal se podría añadir un grupo de comparación en otros colectivos teóricamente no en alto riesgo o no expuestos que nos permitiesen conocer la magnitud de la asociación causal o epidemiológica de determinados factores. En este caso este grupo debería estar apareado con las personas del estudio anterior al menos en el factor edad y valdría su utilización de comparación de muestras serológicas a partir de seroteca (si excluimos la realización de historia clínica y antecedentes personales). En caso contrario, el grupo de comparación debería ser sometido a las mismas extracciones de sangre y realización de historia clínica que el resto de sujetos.

3.- Conocer las **características entomológicas de nuestra población de garrapatas**, mediante muestreo selectivo de territorios para la búsqueda de garrapatas y poder conocer sus distintas formas en distintos espacios temporales o geográficos, las distintas especies detectadas (mediante recolección con sábanas y muestreo en momento de mayor auge de las mismas) así como la búsqueda en las mismas de la presencia de infección por *Borrelias* (mediante asilamiento y cultivo o PCR de sus distintas subespecies) en las distintas fases de la garrapata. A este estudio se podría añadir uno suplementario basado en un modelo animal que permitiese conocer el **riesgo potencial de transmisión de *Borrelias burgdorferi* al ser humano** observando signos de inflamación de articulaciones, diseminación de espiroquetas y colonización a partir de las *Borrelias* detectadas, identificadas y cultivadas.

Bibliografía:

- American College of Physicians, **Guidelines for Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease.** Ann Med Int 127(15): 1106-1108
- Anda, P et al: **A serological survey and review of clinical Lyme Borreliosis in Spain,** Clin Infect Dis 1993; 16: 310-9
- Arteaga, F: **Disparity between serological reactivity to Borrelia burgdorferi and evidence of past disease in a high-risk group,** Clin Infect Dis 1998; 21, 1210-3
- Bakken, L et al: **Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/college of American pathologist proficiency testing program.** Journal of Clinical microbiology, 35 (3): 537-543
- Bakken L, et al. **Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme disease serology.** JAMA 1992; 268:891.
- Barral,M et al: **Distribution of B.burgdorferi sensu lato in I.ricinus ticks from the Basque Country, Spain.** Journal of Medical Entomology Vol 39 (1): 178-184.
- Brown., et al: **Role of serology in the diagnosis of Lyme disease,** JAMA, 282(1): 62-66,
- Brumpt, E. **Précis de parasitologie.** Masson ed.
- Chin, J: **Control of Communicable Diseases Manual,** 17 ed. 2000
- Corpuz M, et al. **Problems in the use of serologic tests for the diagnosis of Lyme disease.** Arch Intern Med 1991; 151:1837.
- Dressler F, et al. **Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.** J Infect Dis 1993; 167:392.
- Eric, J-A., Beausejour, Alain, J. Duclos,; **Infectious diseases & antimicrobials notes,** 2002
- **European Union Concerted action on Lyme Borreliosis (EUCALB).** Página web: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>
- Fix, A et al: **Tick bites and Lyme disease in an Endemic Setting: problematic use of serological testing and prophylactic antibiotic therapy.** JAMA, 279 (3): 206-210.
- Gerber MA, Shapiro ED. **Diagnosis of Lyme disease in children.** J Pediatr 1992; 121: 157.
- Hayes, E. **Lyme disease.** Clin Evid 2004; 11: 1014-1026
- **Improved serodiagnostic testing for Lyme disease: results of a multicenter serologic evaluation.** Emerging Infectious diseases, Vol 2 (2): 136-140
- Kuiper H, et al. **Absence of Lyme borreliosis among patients with presumed Bell's palsy.** Arch Neurol 1992; 49:940.
- Ley, c et al: **The use of serologic test for Lyme disease in a prepaid health plan in California.** JAMA, 271(8): 460-463.
- Luger SW, Krauss E. **Serologic tests for Lyme disease: interlaboratory variability.** Arch Intern Med 1990; 150:761.
- Malane MS, et al. **Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations.** Ann Intern Med 1991; 114:490.
- Mandell, Douglas, and Bennett's: **Principles & Practice of Infectious Diseases** 5th ed, 2000
- Meltzer, M et al: **The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease,** Emerging Infectious diseases, Vol 5 (3): 321-328.
- Moacyr Freitas Júnior: **Doenças Infecciosas e Parasitárias. Aspectos Clínicos, Vigilância epidemiológica e Medidas de Controle.** 2a Ed, 2000
- Nadelman RB, et al. **Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease.** Ann Intern Med 1992; 117:273.
- Nelson M. et al: **Manual of Clinical Problems in Infectious Disease** 4th edition 1999
- O' Connell, **Lyme disease: a review.** Communicable Disease Report vol 3 Review 8 R111-R115
- Rahn DW, Malawista SE. **Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment.** Ann Intern Med 1991; 114:472.
- **Recommendations for test performance and interpretation from the second national Conference on serologic diagnosis of Lyme disease.** MMWR, august11, 1995: 44(31); 590-591
- **Recommendations for the use of Lyme disease vaccine (ACIP):** MMWR, june 4, 1999: 48 (RR-7).
- Shapiro ED, et al. **A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer tick bites.** N Engl J Med 1992; 327:1769.
- Steere, A: **The emergence of Lyme disease.** The Journal of Clinical Investigation, 113: 1093-1101 (2004)
- Steere A, et al. **The clinical evolution of Lyme arthritis.** Ann Intern Med 1987; 107:725.
- Steere A, et al. **The early clinical manifestations of Lyme disease.** Ann Intern Med 1983; 99:76.
- Tugwell P, et al. **Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease.** Ann Intern Med 1997;127: 1109-1123.
- Warshafsky S, et al. **Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease.** J Gen Intern Med 1996;11: 329-333.
- Weber, K: **Aspects of Lyme Borreliosis in Europe,** Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2001) 20: 6-13.
- Wilson, W. et: **Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases** 1st edition, 2001
- Wonser, G et al: **Lyme disease serology: problems and opportunities.** JAMA, 282(1): 79-80

