

Enfermedad de Lyme: actualizaciones

Martha Elena García Meléndez^{1*}, Cassandra Skinner Taylor², Julio César Salas Alanís¹
y Jorge Ocampo Candiani¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario «José Eleuterio González», UANL, Monterrey, N.L.; ²Servicio de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital Universitario «José Eleuterio González», UANL, Monterrey, N.L.

Resumen

La enfermedad de Lyme es una infección emergente causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Es la enfermedad transmitida por vector más frecuente de EE.UU. y Europa. Se transmite al humano a través de la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*. Sus reservorios animales son el venado cola blanca, el ratón de patas blancas y otros mamíferos pequeños. Actualmente es considerada la gran imitadora y su diagnóstico representa un gran reto. Clásicamente se divide en cuatro estadios: enfermedad temprana localizada, temprana diseminada, tardía y síndrome pos-Lyme. Las manifestaciones clínicas pueden ser tanto cutáneas como sistémicas, con afección cardiovascular, neurológica y musculoesquelética. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y puede ser confirmado mediante estudios de serología (ELISA y western blot). El mejor método de prevención primaria es evitar la exposición a vectores. El tratamiento con antibioticoterapia (doxicilina y cefalosporinas) tiene por objetivo aliviar los síntomas y prevenir las secuelas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Lyme. *Borrelia burgdorferi*. *Ixodes*. Garrapata. Eritema migratorio (EM).

Abstract

Lyme disease is an emerging infection caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi*. It is the most common vector-borne disease in the USA and Europe, and it is transmitted to humans through the bite of ticks of the genus *Ixodes*. Its animal reservoirs are the white-tailed deer, the white-footed mouse, and other small mammals. It is considered the new "great imitator", with its diagnosis being a major challenge. Traditionally it is divided into four stages, early localized disease, early disseminated, late disease, and the post-Lyme syndrome. Clinical manifestations may be both cutaneous and systemic, and can have cardiovascular, neurological, and musculoskeletal involvement. Diagnosis is based on clinical findings and can be confirmed by serologic studies (ELISA and Western Blot). The best preventive method is to avoid exposure to vectors. The aim of treatment with antibiotics (doxycycline and cephalosporins) is to relieve symptoms and prevent sequelae. (Gac Med Mex. 2014;150:84-95)

Corresponding autor: Martha Elena García Meléndez, megmelendez@live.com

KEY WORDS: Lyme disease. *Borrelia burgdorferi*. *Ixodes*. Tick. Erythema migrans.

Introducción

La enfermedad de Lyme es una enfermedad infecciosa emergente causada por la espiroqueta *B. burgdorferi*. Es transmitida al humano por garrapatas infectadas desde sus reservorios silvestres, como el

venado cola blanca y el ratón de patas blancas, por lo cual es más común en áreas rurales y suburbanas¹. Es la enfermedad por vector más frecuente en EE.UU. y se encuentra en aumento a nivel mundial; es endémica en Europa y Asia^{2,3}.

Historia

La primera descripción de la enfermedad de Lyme fue realizada en 1883 por Alfred Buchwald; posteriormente,

Correspondencia:

*Martha Elena García Meléndez
Servicio de Dermatología
Av. Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L.
E-mail: megmelendez@live.com

Fecha de recepción: 04-09-2013
Fecha de aceptación: 10-10-2013

en 1902, lo hicieron Karl Herxheimer y Kuno Hartmann en pacientes con acrodermatitis crónica atrófica (ACA)⁴. A principios del siglo XX, Benjamin Lipschutz y Arvid Afzelius hicieron las primeras descripciones del eritema crónico migrans (ECM) en Europa⁵. Afzelius describió la asociación de las lesiones de ECM con la mordedura de una garrapata en 1910⁶. Casi 70 años después, se reconoció la artritis de Lyme, cuando en 1975 se estudiaron un total de 51 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide juvenil en residentes de tres comunidades contiguas de la ciudad de Connecticut, en EE.UU.: Old Lyme, Lyme y East Haddam. Esto llevó a Steere a la descripción completa de la infección y su asociación con un vector⁷. Sin embargo, hasta 1982 Burgdorfer no aisló el microorganismo causal que se encontraba dentro del tracto gastrointestinal de la garrapata *Ixodes*, concluyendo que se trataba de una espiroqueta⁸. Sobre la base de las características ultraestructurales y el análisis del ADN, la espiroqueta de la enfermedad de Lyme fue identificada como miembro del género *Borrelia*, y recibió el nombre de *B. burgdorferi* en honor a su descubridor⁹.

Epidemiología

En Europa la infección es endémica. La prevalencia en trabajadores forestales en Alemania, Holanda y Suecia es del 8-27%, mientras que en la población general es del 4%^{10,11}. En EE.UU. la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se reportan en los estados del noreste (82%)¹². Según los reportes del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, durante los años 2003-2005 se notificaron un total de 64,382 casos de enfermedad de Lyme en 46 estados de EE.UU.¹³. Entre los años 2008 y 2009 hubo un incremento del 3.6% en el número de casos confirmados y del 35.6% en el número de casos probables¹⁴. Además, la enfermedad de Lyme fue la sexta enfermedad notificable nacional más común en EE.UU. durante el año 2008. En México, se detectó una prevalencia de infección por *B. burgdorferi* del 1.1% en la población general y del 3% en el venado cola blanca del noreste del país, en 1999¹⁵, mientras que en el año 2003 la seroprevalencia de *B. burgdorferi* en la población general del noreste de la República Mexicana fue del 6.3%. La presencia de garrapatas *Ixodes* y *Amblyomma* infectadas en el noreste de México sugiere que esta es una zona endémica de enfermedad de Lyme y que representa un riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* al humano¹⁶.

Aspectos biológicos

Las espiroquetas se clasifican dentro de tres familias filogenéticas: *Spiroquetaceae*, *Braquispiraceae* y *Lepstospiraceae*. La primera contiene tres géneros: *Borrelia*, *Leptospira* y *Treponema*. El término general utilizado es el de *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que a su vez se divide en múltiples genopecies^{17,18}. *B. burgdorferi* es una bacteria gramnegativa, helicoidal, microaerofílica, que mide 0.33 x 10-20 µm de diámetro. A diferencia del resto de las bacterias gramnegativas, *B. burgdorferi* carece de lipopolisacáridos, y posee abundantes lipoproteínas de superficie. Otra característica que la diferencia de otras bacterias es que, debido a que la membrana externa carece de rigidez, son los flagelos los que determinan la forma de la espiroqueta¹⁹. El genoma bacteriano fue publicado por primera vez en 1997 en el *Institute of Genome Research* (TIGR) como *B. burgdorferi* cepa B31 por el grupo de Fraser, et al., y fue completado por Casjens, et al. en el año 2000¹⁷. Está compuesto por un cromosoma ADN lineal de 1 kb, 22 plásmidos y el genóforo bacteriano que contiene 853 genes. El cromosoma de *Borrelia* es relativamente pequeño comparado con otros cromosomas bacterianos, contiene 1,521,419 pares de bases²⁰ y no posee genes para reacciones de biosíntesis celular²¹. A esta razón se le atribuye la capacidad metabólica limitada de *B. burgdorferi s.l.*, lo que explica la necesidad de un ambiente complejo que contenga los medios suficientes para la supervivencia bacteriana²⁰.

Genoespecies de *B. burgdorferi*

En la actualidad, se han descrito 15 especies como parte del complejo *B. burgdorferi sensu lato* a nivel mundial (Tabla 1). Se han descrito tres especies más, pero aún están por confirmarse²². En el continente europeo se conocen al menos tres especies de *B. burgdorferi sensu lato* patógenas para el humano: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* y *B. afzelii*, en contraste con la única especie que ha demostrado ser patógena en EE.UU., *B. burgdorferi sensu stricto*²⁰. En México, los estudios moleculares demuestran una distribución de genoespecies cercana a la reportada en Europa.

Transmisión

La *B. burgdorferi* se trasmite a los humanos por la mordedura de las garrapatas del género *Ixodes*.

Tabla 1. Especies del complejo *B. burgdorferi*

Especie	Distribución geográfica
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	EE.UU., Europa Occidental
<i>B. garinii</i>	Europa, partes de Asia
<i>B. afzelii</i>	Europa, partes de Asia
<i>B. japonica</i>	Japón
<i>B. andersonii</i>	Norteamérica
<i>B. tanukii</i>	Japón
<i>B. turdi</i>	Japón
<i>B. valaisiana</i>	Europa, partes de Asia
<i>B. lusitaniae</i>	Europa Central y Mediterránea
<i>B. sinica</i>	China
<i>B. bissettii</i>	EE.UU.
<i>B. californiensis</i>	EE.UU. (Oeste)
<i>B. carolinensis</i>	EE.UU. (Sureste)
<i>B. spielmanii</i>	Europa
<i>B. yangtze</i>	China
<i>B. americana*</i>	Norteamérica
<i>B. bavariensis*</i>	Europa
<i>B. kurtenbachii*</i>	Norteamérica

*Por confirmarse (especies propuestas).
Adaptado de Krupka, et al.¹⁷ y Margos, et al.²³

Ixodes scapularis e *Ixodes pacificus* predominan en el continente norteamericano, mientras que *Ixodes persulcatus* e *Ixodes ricinus* se encuentran principalmente en Europa, Asia y África. Para transmitir la infección a los humanos se necesita un reservorio animal, principalmente mamíferos pequeños y aves, donde *Borrelia* permanezca viable durante largos periodos. Los venados cola blanca son portadores de las formas adultas de las garrapatas y a partir de estos se infestan otros mamíferos menores, como ratones y liebres. Las garrapatas *I. scapularis* completan su ciclo de vida en un periodo de dos años y durante este tiempo pasan por cuatro estadios de desarrollo: huevo, larva, ninfa y adulto. En teoría, todas las garrapatas nacen «libres» de infección por *B. burgdorferi*, ya que rara vez las madres garrapatas transmiten la espiroqueta a sus hijos. Así pues, las larvas son incapaces de transmitir la infección²³. Una vez que las larvas se alimentan de un huésped infectado, estas pueden adquirir la

espiroqueta, mantener la infección a lo largo de toda la vida y transmitirla a hospederos futuros. El estadio de ninfa es el más peligroso para los humanos por dos razones: en primer lugar, las ninfas son diminutas (miden aproximadamente 1 mm de diámetro) y difíciles de detectar, y, en segundo lugar, son más activas durante los meses de verano, coincidiendo con el pico de actividades al aire libre. Por el contrario, las garrapatas adultas, aunque tienen mayor riesgo de estar infectadas, son más grandes y, por lo tanto, más fácilmente detectables. La prevalencia de infección en poblaciones de ninfas *Ixodes* en EE.UU. y Europa es del 1-5 y el 40% respectivamente²³, por lo que el riesgo de exposición a la enfermedad de Lyme tiene un alto grado de variación geográfica.

Proteínas de superficie y relación con la patogénesis y la transmisión de la enfermedad

Durante su vida, *Borrelia* debe adaptarse a ambientes muy diferentes, ser capaz de sobrevivir en el intestino de la garrapata, pasar a través de las glándulas salivales de esta y penetrar en el torrente sanguíneo del huésped, evadiendo la respuesta inmunológica para diseminarse al tejido blanco. Esta transición está mediada por algunas proteínas de superficie de la bacteria, y su expresión es regulada en las diferentes fases de la infección. Por otro lado, la garrapata posee receptores específicos para estas proteínas, lo cual apoya la idea de una cooperación evolutiva entre la garrapata y su patógeno^{18,24,25}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clásicas de la borreliosis de Lyme son similares a nivel mundial. Sin embargo, existen variaciones regionales, principalmente entre la enfermedad que se presenta en América causada exclusivamente por *B. burgdorferi* y aquella que se presenta en Europa y es causada por *B. afzelii* y *B. garinii* (Tabla 2)²⁷.

Para propósitos clínicos, se divide en tres estadios: enfermedad temprana localizada, enfermedad temprana diseminada y enfermedad tardía. Existe una forma crónica denominada síndrome pos-Lyme.

Estadio I: infección temprana localizada

Va desde el momento que ocurre la mordedura de garrapata hasta la inoculación de *Borrelia* spp. En el

Tabla 2. Manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Lyme en Norteamérica y Europa

Órgano afectado	Manifestaciones en común	Norteamérica (<i>B. burgdorferi</i>)	Europa (<i>B. afzelii</i> y <i>B. garinii</i>)
Nervioso			
Estadio II	Involucro de pares craneales: parálisis facial (10% bilateral) Meningitis aséptica (10%)	Meningitis, cefalea intensa, rigidez de cuello y radiculoneuritis leve	Síndrome de Bannwarth (tríada: meningitis linfocítica, paresias periféricas y radiculoneuritis) ³¹ Menor gravedad de cefalea y rigidez de cuello (causada por <i>B. garinii</i>)
Estadio III		Polineuropatía sensorial sutil sin acrodermatitis Encefalopatía con alteración cognitiva, producción escasa de anticuerpos intratecales	Polineuropatía sensorial en las áreas afectadas por acrodermatitis Encefalomielitis grave, espasticidad, alteraciones cognitivas, producción marcada de anticuerpos intratecales (principalmente por <i>B. garinii</i>)
Cardiovascular			
Estadio II	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia, anomalías de la conducción (bloqueo AV), miocarditis y falla del ventrículo izquierdo	Carditis (4-10%) ³²	Carditis (0.3-4.0%)
Estadio III		No se han reportado	Cardiomiopatía dilatada
Reumatológico			
Estadio II	Artralgias migratorias, monoartritis de rodillas	Más frecuente, oligoartritis; inflamación articular más marcada	Menos frecuente, oligoartritis; inflamación articular menos intensa
Estadio III	Son las más frecuentes, afectan al 80% de los pacientes no tratados	Artritis refractaria a antibióticos en un pequeño porcentaje de pacientes (probable mecanismo de origen autoinmune)	Artritis persistente raramente (probablemente de origen no autoinmune)

Adaptado Steere²⁷.

50-90% de los pacientes, después de un periodo de incubación de 3-32 días, aparece la lesión clásica conocida como EM en el sitio de la mordedura. Se caracteriza por una placa eritemato-violácea, indolora, que crece de manera centrífuga mientras su centro se aclara (Fig. 1). La localización más frecuente es en las extremidades inferiores. El tamaño de la lesión es proporcional a su duración. En promedio, mide 10-16 cm de diámetro y tiende a ser de mayor tamaño cuando se localiza en el tronco⁴. Sin embargo, por definición, se requiere un diámetro mínimo de 5 cm para hacer el diagnóstico²⁶. Es común que se acompañe de síntomas gripales, con tos, rinitis, sinusitis, odinofagia, cefalea y linfadenopatía regional. Estas manifestaciones son inespecíficas y transitorias, y no deben confundirse con las manifestaciones de borreliosis de

Lyme en otros órganos o con características clínicas de coinfección (por ejemplo, anaplasmosis). En ocasiones se presenta con múltiples lesiones de EM, que pueden ser el resultado de la diseminación hematogénea de la bacteria, de múltiples mordeduras de garrapata o de la diseminación local de la espiroqueta. La presentación múltiple varía del 4 al 20% y es más común en EE.UU. que en Europa²⁶. Según un estudio realizado en EE.UU., únicamente el 25% de los pacientes recordaban la mordedura de garrapata previa al inicio de las lesiones²⁸, de manera que una historia negativa para mordedura de garrapata no excluye el diagnóstico de EM. El cuadro clínico compatible con EM es muy característico, por lo que su presencia permite realizar un diagnóstico definitivo de borreliosis de Lyme. Sin embargo, se deben tener en cuenta

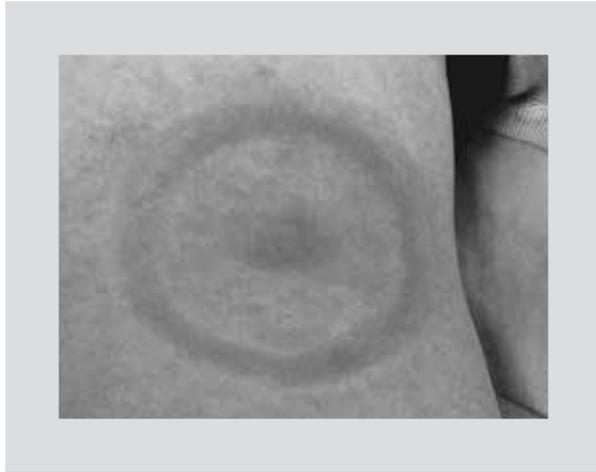


Figura 1. Eritema Migratorio en el tronco de un paciente de 27 años de edad que se dedica al montañismo.



Figura 2. Linfocitoma borrelial en un niño de 12 años de edad con antecedente de viajes frecuentes al campo.

ciertos diagnósticos diferenciales, entre ellos: granuloma anular, eritema pigmentado fijo, morfea, erisipela/celulitis, tiña de cuerpo y dermatitis por contacto. El EM se clasifica dentro de los eritemas figurados y es considerado el más frecuente en la población pediátrica. En este grupo de edad también es más frecuente que se asocie a urticaria y que se localice en el cuello, las manos y la raíz de las extremidades²⁹. Debido a la diferencia de especies de *Borrelia* que se encuentran en el continente europeo, la lesión cutánea varía en cuanto a su evolución, persistiendo durante más tiempo y con un patrón de migración más lento³⁰. En Europa, los pacientes con Lyme temprana localizada presentan una entidad conocida como linfadenosis benigna cutánea, también llamada linfocitoma borrelial, que es definida como un pseudolinfoma de células B que ocurre como respuesta a la presencia de antígenos de la espiroqueta en la piel. Se define como una manifestación subaguda del estadio II de la enfermedad de Lyme (temprana diseminada); sin embargo, en ocasiones puede ocurrir en el sitio de la picadura de la garrapata como una manifestación localizada temprana. Mientras que la espiroqueta es la causa más común de dichas reacciones linfoproliferativas en las regiones endémicas de borreliosis de Lyme en el continente europeo, es extremadamente excepcional en EE.UU. Representa el 5% de las dermatoborreliosis en niños y se localiza típicamente en los lóbulos de las orejas, la areola mamaria y, menos frecuentemente, en el escroto y el pliegue axilar anterior. Clínicamente se caracteriza por un nódulo o placa de 1-5 cm de tamaño, eritemato-azulado, no doloroso, de consistencia suave, de bordes bien definidos y superficie ligeramente

atrófica (Fig. 2). Los diagnósticos diferenciales incluyen linfoma cutáneo, sarcoidosis, sarcoma de Kaposi, granuloma por cuerpo extraño y otras picaduras por artrópodos²⁸.

Estadio II: infección temprana diseminada

El inicio es variable, las manifestaciones pueden presentarse desde la primera semana postinfección hasta meses más tarde⁴ y es común que existan periodos asintomáticos. Gracias a mejores regímenes de tratamiento con antibióticos, estas manifestaciones se ven con menos frecuencia. Este estadio se caracteriza por involucro sistémico; las espiroquetas se diseminan con afección del sistema músculo esquelético (60%), piel (20-25%), sistema nervioso central (SNC) (10%) y corazón (5%). Los pacientes presentan síntomas constitucionales: fiebre, cefalea, rigidez de nuca leve, dolor musculoesquelético generalizado, artralgias y ataque al estado general (Tabla 2).

Estadio III: infección tardía

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía se pueden dividir en dos grandes grupos: manifestaciones en las cuales la infección persistente por *Borrelia* es la causa de los síntomas, como en la ACA, la artritis persistente de Lyme y la neuroborreliosis, y manifestaciones debidas a otros mecanismos, principalmente fenómenos autoinmunes y daño tisular establecido e irreversible; entre estas últimas se encuentran la encefalopatía y la cardiomiopatía dilatada de Lyme, así como la artritis resistente a antibióticos²⁴.

Tabla 3. Manifestaciones dermatológicas de Lyme en Norteamérica y Europa

Manifestación cutánea	<i>B. burgdorferi</i> (Norteamérica)	<i>B. afzelii</i> , <i>B. garinii</i> (Europa y México)	Diagnósticos diferenciales	Cuadro en niños
EM (Estadio I)	Lesiones múltiples por diseminación hematógena, extensión rápida y duración corta	Diseminación contigua o local, patrón de migración lento y duración prolongada	Granuloma anular, eritema fijo pigmentado, morfea, piodermatitis, tiña	Eritema figurado más frecuente en niños. Asociado a urticaria, se localiza en manos, cuello y extremidades
Linfocitoma borrelial (Estadio I/II)	No se reporta	I: en el sitio de la mordedura de garrapata, II: localizada en areola, lóbulo de la oreja, axila y escroto	Linfoma cutáneo, sarcoidosis, sarcoma de Kaposi, picadura por artrópodos	Es el 5% de las dermatosis de Lyme, más frecuente en el lóbulo de la oreja y la areola
ACA (Estadio III)	No se reporta	Segunda forma más común de dermatoborreliosis, más en mujeres de edad avanzada	Morfea, esclerodermia localizada	Rara vez se reporta

Adaptado de Steere²⁷.

Las espiroquetas pueden sobrevivir en algunos órganos y sistemas, desencadenando manifestaciones de carácter crónico y de difícil diagnóstico. Las manifestaciones tardías ocurren hasta un año después de la infección. Se ha propuesto una reacción de tipo autoinmune como resultado de una mimetización entre proteínas de *B. burgdorferi* y el antígeno humano de función leucocitaria de tipo 1 (hLFA-1) como mecanismo de la artritis persistente³³. Entre las manifestaciones dermatológicas (Tabla 3), la ACA representa un hallazgo cutáneo característico de la enfermedad de Lyme tardía en Europa, y es la segunda forma más común de dermatoborreliosis³⁵. Es una dermatosis crónica que se presenta principalmente en la región acral (Fig. 3) y, a diferencia del EM y el linfocitoma borrelial, no cura de manera espontánea y sin tratamiento. Se han aislado espiroquetas de lesiones de ACA de más de 10 años de evolución, lo cual indica que *Borrelia* puede sobrevivir durante periodos prolongados. Por lo tanto, los pacientes que se presentan con ACA rara vez recuerdan o pueden correlacionar la aparición de las lesiones con la mordedura previa de una garrapata. La ACA se inicia de manera insidiosa con edema y eritema intermitentes, que pueden durar de meses a años. Característicamente se presenta primero en una extremidad, como por ejemplo el aspecto dorsal de la mano, codo, pie o rodilla, con predominio de las superficies extensoras, y posteriormente puede diseminarse a otra extremidad y la región glútea. El involucro del tronco y la cara es excepcional. Morfológicamente

la piel adquiere una coloración eritemato-azulada; sin embargo, hay ocasiones en que el eritema es mínimo y la lesión predominante es el edema. Con la progresión de la enfermedad, la piel se vuelve atrófica y transparente, aunque el paciente puede presentar lesiones inflamatorias y atróficas al mismo tiempo. También se presenta como nódulos firmes, solitarios o múltiples que afectan más comúnmente a los codos. Son asintomáticos, firmes, de color eritemato-azulado o eucrómicos y miden de 1 a 3 cm de diámetro. El 10% de los pacientes con ACA presentan lesiones similares a esclerodermia localizada tanto clínica como histológicamente. Debido a un aumento localizado en el

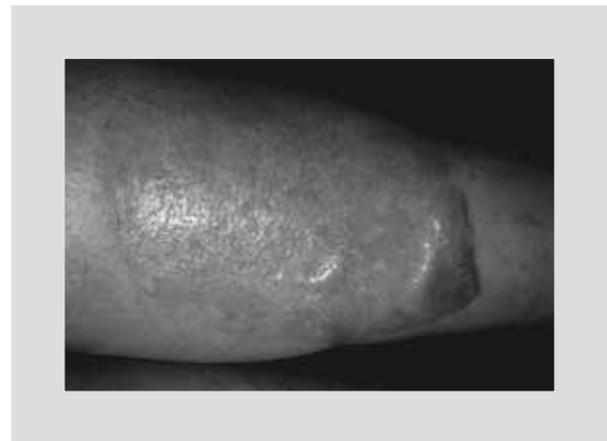


Figura 3. Acrodermatitis crónica atrófica en una paciente de 46 años con diagnóstico de enfermedad de Lyme desde los 30 años de edad.

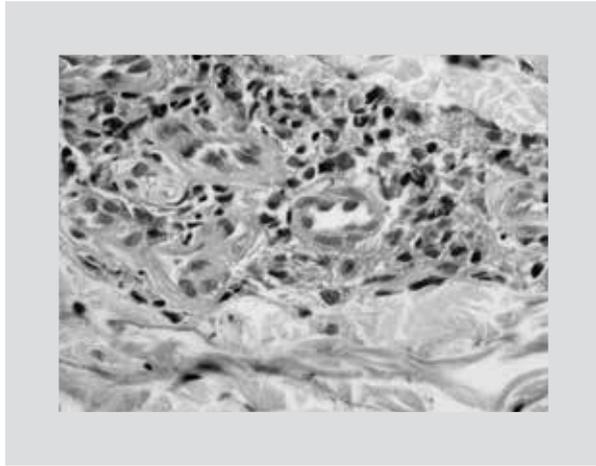


Figura 4. Biopsia de piel de un eritema migratorio (EM). Hematoxilina y Eosina. 40x. Se observa un infiltrado perivascular de tipo linfo-plasmocitario.

colágeno dérmico, el 10-20% de los pacientes pueden presentar bandas fibrosas, bien definidas, de color rosa-violáceo, localizadas más comúnmente en la región del olécranon, también conocidas como bandas cubitales.

Histopatología de las lesiones dermatológicas

Los hallazgos histológicos en las lesiones cutáneas de la enfermedad de Lyme son inespecíficos y pueden parecerse a cualquier infección por espiroquetas. Se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas con tropismo por los vasos sanguíneos (Fig. 4). Algunas veces se pueden observar eosinófilos y polimorfonucleares. La principal razón para realizar un estudio histopatológico de las lesiones de Lyme es para descartar otros diagnósticos diferenciales. Se puede detectar la presencia *in situ* de *Borrelia* mediante tinción con plata (Warthin-Starry) o inmunohistoquímica. Sin embargo, son métodos que toman tiempo y difíciles de realizar, por lo que no se utilizan de manera rutinaria³⁴.

Síndrome pos-Lyme

Una minoría de los pacientes que reciben tratamiento para enfermedad de Lyme permanecen con síntomas recurrentes o persistentes inespecíficos; en ausencia de otra condición que los explique, estos pacientes se diagnostican con síndrome pos-Lyme. Las manifestaciones clínicas más comunes son: fatiga,

artralgias, cefalea, rigidez de nuca, parestesias, irritabilidad, insomnio y alteraciones de la memoria y la concentración. El riesgo de desarrollar un síndrome pos-Lyme se asocia con enfermedad diseminada, mayor gravedad de la enfermedad al inicio y retraso en el inicio del tratamiento. Los niños tienen un riesgo bajo de desarrollar un síndrome pos-Lyme³³. Aún es tema de controversia si este síndrome es secundario a la infección por *B. burgdorferi* y si responde o no al tratamiento con antibióticos.

Rol de *B. burgdorferi* en otras enfermedades cutáneas

Desde principios de la década de 1980, se ha propuesto *B. burgdorferi* como agente causal de escleroderma circunscrito y de liquen escleroso y atrófico. Se han reportado resultados conflictivos y no concluyentes. También se ha relacionado la infección por *B. burgdorferi* con el desarrollo de enfermedades neoplásicas, principalmente linfomas cutáneos primarios de células B^{28,36}.

Coinfecciones

Un tema de preocupación actual es la infección polimicrobiana y el aumento del número de casos reportados de coinfecciones en pacientes con enfermedad crítica. Aunque *B. burgdorferi* continúa siendo el patógeno más comúnmente transmitido por mordedura de garrapata, coinfecciones con cepas de *Ehrlichia*, *Bartonella* y *Babesia* son cada vez más reportadas en pacientes con enfermedad de Lyme, particularmente en aquellos con enfermedad crónica. Estudios recientes sugieren que la enfermedad de Lyme es más grave y resistente al tratamiento en pacientes coinfectados, por lo que es obligatoria la detección y tratamiento concurrente de las coinfecciones³⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad de Lyme se basa en el hallazgo de signos y síntomas clínicos objetivos en un paciente que habita o ha viajado a un área endémica y que presenta títulos elevados de anticuerpos contra *B. burgdorferi*. En un estudio realizado en Holanda, solamente el 45-55% de los médicos generales reconocieron un caso típico de EM como enfermedad de Lyme. Y virtualmente ninguno de los reumatólogos que participaron en el estudio fueron capaces de realizar el diagnóstico de enfermedad de Lyme crónica

Tabla 4. Sensibilidad de los métodos serológicos vs PCR en la enfermedad de Lyme

Estadio	Sensibilidad serológica y tipo de anticuerpos	Sensibilidad de la PCR
Infección temprana localizada	20-50%; predominio de IgM	50-70%
Infección temprana diseminada	70-90%; evolución corta IgM, larga IgG	10-30%
Infección tardía	Casi el 100%; exclusivamente IgG	50-70%

Adaptado de Wilske⁴⁰.

ante un paciente con artritis recurrente de la rodilla³⁸. En la mayoría de los casos, se considera apropiado iniciar el tratamiento en pacientes con una probabilidad preestudios alta, basándose únicamente en síntomas y signos después de una mordedura por garrapata del género *Ixodes*. Es importante mencionar que solo el 50-70% de los pacientes con enfermedad de Lyme temprana recuerdan la mordedura de una garrapata.

Serología

Las pruebas serológicas pueden apoyar el diagnóstico, pero no siempre son esenciales para realizarlo. Estas pruebas deben ser valoradas en un contexto clínico, por su alta incidencia de falsos negativos, particularmente en pacientes con enfermedad temprana. Debido a las limitaciones para la detección directa de *B. burgdorferi s.l.* en especímenes clínicos, los métodos de detección de anticuerpos han sido la modalidad de elección para apoyar el diagnóstico clínico de la borreliosis de Lyme³⁹. Desde 1995 la recomendación de la CDC de Atlanta está basada en una estrategia de dos pasos. Se realiza de primera instancia un ELISA, seguido de un *western immunoblot* (WB) en caso de ser positiva la primera prueba. La sensibilidad de la prueba de ELISA está determinada por el tiempo en el cual se realiza. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad temprana pueden no detectarse anticuerpos contra *B. burgdorferi*, llevando a resultados falsos negativos. También pueden ocurrir falsos positivos en casos de mononucleosis infecciosa, enfermedades autoinmunes e infección por *Treponema pallidum*, por lo cual las pruebas serológicas no están recomendadas en pacientes con baja sospecha de enfermedad de Lyme. Cuando se realiza el WB dentro de las primeras cuatro semanas de inicio de la enfermedad, se recomienda realizar tanto inmunoglobulina M (IgM) como inmunoglobulina G (IgG). Una prueba positiva para IgM por sí sola no debe ser utilizada

para determinar enfermedad activa en pacientes con enfermedad de más de un mes de evolución (Tabla 4). Después de la infección, los anticuerpos pueden persistir durante meses o años, por lo que las pruebas serológicas no distinguen de forma específica entre enfermedad activa y enfermedad pasada. El diagnóstico serológico es más complicado en Europa y en México debido a la presencia de múltiples genoespecies de *B. burgdorferi s.l.*, por lo que las pruebas serológicas deben incluir antígenos de las diferentes genoespecies o antígenos compartidos. Un concepto importante es que solo un 30% de los pacientes con EM tendrán resultados de serología positivos, por lo que en estos pacientes no está recomendada³³.

Cultivos

Sin duda, el mejor método para confirmar una infección activa es el cultivo de *B. Burgdorferi sensu lato*, que está siendo utilizado cada vez con más frecuencia por médicos de ambos lados del Atlántico. Los medios líquidos actualmente utilizados para aislar *Bbsl* han sido derivados del medio de Kelly original; las versiones más actualizadas son BSK II (Barbour-Stoener-Kelly II medium), BSK-H y MKP (Kelly medium Preac-Mursic). La espiroqueta de Lyme puede ser recuperada de varios tejidos, entre los cuales se encuentran especímenes de biopsias de piel y lavado de lesiones de EM, biopsias de lesiones de ACA y de linfocitoma borrelial, además de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. En biopsias cutáneas de 2-4 mm de lesiones de EM se ha aislado la presencia de *B. burgdorferi s.l.* en un 40% de pacientes no tratados; las incidencias más altas se han reportado en una serie holandesa y otra de EE.UU., con el 88 y el 86% de tasas de éxito, respectivamente²⁰. A pesar de estos resultados y de la alta sensibilidad del cultivo, esta modalidad diagnóstica es de utilidad principalmente en ensayos clínicos, pero no se recomienda como prueba diagnóstica de rutina en la práctica clínica.

Métodos moleculares

Estas técnicas se enfocan principalmente hacia métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La limitante más importante de esta técnica se debe al pequeño número de espiroquetas que se encuentran en tejidos infectados. La sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de *B. burgdorferi* s.l. en lesiones de EM varía del 33 al 88%, en función de la serie revisada⁴⁰. Sin duda, de todos los especímenes utilizados tanto para cultivo de *B. burgdorferi* como para su estudio molecular, los más prometedores son las muestras de biopsias de piel. En general, se obtienen resultados pobres de muestras de fluidos corporales. Una excepción es la PCR de líquido sinovial, que es positiva en un 50-70%, mientras que los cultivos rara vez son de utilidad⁴¹. La PCR es principalmente útil para el diagnóstico de los pacientes que se encuentran en el periodo de ventana entre la infección y la seroconversión con formación de anticuerpos en quienes la serología resulta negativa, así como en el seguimiento de los pacientes, ya que se ha demostrado que la PCR se negativiza de forma posterior a un tratamiento adecuado⁴². Actualmente la PCR de piel es el método más sensible para identificar especies de *Borrelia* en pacientes con EM⁴³.

Estudio de líquido cefalorraquídeo

El mejor indicador de neuroborreliosis activa es un LCR con características inflamatorias, pleiocitosis linfocítica y respuesta intratecal de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi*³¹. La producción intratecal de anticuerpos anti-*B. burgdorferi* puede ser demostrada en el 90% de los pacientes con meningitis linfocítica y en la mayoría de los pacientes con encefalomielit. Sin embargo, los pacientes con neuropatía periférica no presentan signos meníngeos ni producción intratecal de anticuerpos⁴⁴.

Diagnóstico diferencial

Debido a que la enfermedad de Lyme en ocasiones se presenta con signos y síntomas atípicos, el diagnóstico diferencial con otras entidades puede ser problemático. La erlichiosis y la babesiosis producen fiebre y síntomas constitucionales similares a la enfermedad de Lyme, pero sin manifestaciones cutáneas. Además, se ha descrito otra zoonosis causada por *Borrelia lonestari* que ocurre principalmente en el

centro y sudeste de EE.UU. Se transmite por la garrapata *Lone Star* (estrella solitaria) *Amblyomma americanum*. Los pacientes con esta enfermedad por espiroqueta, también conocida como *Southern Tick associated rash illness* (STARI) o enfermedad de Masters, presentan lesiones anulares con aclaramiento central muy similar al EM, y se acompaña de síntomas sistémicos como artralgias y déficit neurológico. Las lesiones tienden a ser de menor tamaño que el EM en la enfermedad de Lyme y muestran un aclaramiento central más marcado⁴⁵.

El tratamiento de STARI es similar al de los pacientes con enfermedad de Lyme. Se recomiendan 10-30 días de tratamiento con doxiciclina 3 mg/kg en dosis divididas, amoxicilina 500 mg tres veces al día o cefuroxima 500 mg dos veces al día⁴⁶.

Otras enfermedades consideradas dentro del diagnóstico diferencial de EM incluyen hipersensibilidad o reacción exagerada a la picadura de artrópodos, erisipela, celulitis, morfea, granuloma anular, tiña del cuerpo, eritema anular centrífugo, reacción a medicamentos, urticaria, eritema multiforme y ecema numular, entre otros. La mayoría pueden excluirse con la historia positiva de una mordedura de garrapata y por la evolución progresiva de una placa eritematosa de configuración anular. A diferencia del EM, la mayoría de las manifestaciones por hipersensibilidad a picadura de insectos empiezan a las 24-48 h y se resuelven de manera espontánea a los pocos días. Un examen directo con hidróxido de potasio (KOH) es útil para excluir una infección por dermatofitos⁴⁵.

Prevención y profilaxis

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de Lyme es aliviar los síntomas y prevenir el desarrollo de las complicaciones y la evolución hacia etapas tardías. Un retraso en el inicio del tratamiento aumenta el riesgo de falla terapéutica. La mayoría de los pacientes no recuerdan la mordedura de garrapata y, por lo tanto, se presentan de forma tardía si no desarrollan un EM o si este pasa desapercibido. El uso de doxiciclina en las primeras 72 h siguientes a la mordedura de una garrapata se ha asociado a una disminución del desarrollo de EM cuando se ha comparado con placebo. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo de enfermedad frente al riesgo de efectos adversos cuando se considera el uso de antibióticos profilácticos en un paciente que se presenta con historia de mordedura de garrapata⁴⁷. El mejor

Tabla 5. Criterios para iniciar el tratamiento profiláctico según la IDSA³⁷

- La garrapata unida al cuerpo ha sido identificada como un adulto o ninfa del género *I. scapularis*, y ha estado unida durante más de 36 h
- La profilaxis puede ser iniciada dentro de las 72 h posteriores a que la garrapata haya sido removida
- La información ecológica local demuestra que más del 20% de las garrapatas locales están infectadas por *B. burgdorferi*
- No hay contraindicaciones para el uso de doxiciclina

método actualmente disponible para la prevención de la infección por *B. burgdorferi* y/u otros patógenos transmitidos por garrapata es indiscutiblemente el de evitar la exposición a los vectores. En caso de que la exposición sea inevitable, las recomendaciones incluyen el uso de vestimenta protectora y repelente de garrapatas (N-dietil-toluamida), checar el cuerpo en busca de garrapatas diariamente y la remoción temprana y adecuada de cualquier garrapata antes de que tenga lugar la transmisión de microorganismos. La sociedad de enfermedades infecciosas de américa ([IDSA] *infectious diseases society of america*) recomienda el tratamiento profiláctico si un paciente cumple con todos los criterios (Tabla 5). En embarazadas y niños o en pacientes en que está contraindicada la doxiciclina, las guías de la IDSA no recomiendan dar un antibiótico alterno. Independientemente de que cumplan o no con los criterios para el tratamiento profiláctico, se recomienda que todos los pacientes que se hayan removido una garrapata adherida al cuerpo se mantengan en vigilancia durante 30 días e inicien el tratamiento si desarrollan síntomas o signos de enfermedad de Lyme, babesiosis y/o erlichiosis. Dado que la enfermedad de Lyme es un diagnóstico principalmente clínico, se recomienda iniciar el tratamiento en todos los pacientes con sospecha clínica.

Tratamiento

El manejo de pacientes adultos con enfermedad de Lyme localizada temprana o diseminada temprana, en presencia de EM y ausencia de manifestaciones neurológicas y/o bloqueo auriculo-ventricular (AV) completo, puede realizarse con 10-21 días de doxiciclina oral 100 mg dos veces al día, 14-21 días de amoxicilina oral 500 mg tres veces al día o 14-21 días de cefuroxima oral 500 mg dos veces al día. En caso de alergia, intolerancia o presencia de otras contraindicaciones para el uso de doxiciclina, se recomienda azitromicina oral 500 mg al día durante 7-10 días, claritromicina oral 500 mg dos veces al día durante 14-21 días o eritromicina oral 500 mg cuatro veces al día durante 14-21 días⁴⁸.

Aunque el tratamiento con antibióticos para la enfermedad de Lyme temprana se considera eficaz, existe una proporción significativa de pacientes que continúan con manifestaciones clínicas a pesar del tratamiento. No obstante, hasta la fecha no hay ninguna evidencia que sugiera resistencia adquirida de *Borrelia* a los antibióticos que comúnmente se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Lyme. Se ha reportado evidencia circunstancial de desarrollo de resistencia, principalmente a eritromicina, en cepas de *B. burgdorferi* aisladas de pacientes con exposición previa a eritromicina⁴⁹. Para los niños menores de ocho años de edad en quienes está contraindicado el uso de tetraciclinas, el tratamiento recomendado en enfermedad de Lyme temprana localizada o diseminada es amoxicilina oral a dosis de 50 mg/kg/día, dividida en tres dosis al día, o cefuroxima oral 30 mg/kg/día en dos dosis al día. Los pacientes que presentan involucro del SNC requieren tratamiento con ceftriaxona intravenosa durante un máximo de 28 días para asegurar una penetración adecuada del medicamento a través de la barrera hematoencefálica⁴⁸. Los pacientes que desarrollan manifestaciones cardíacas como bloqueo auriculoventricular o miopericarditis se pueden tratar con esquemas de antibióticos parenterales o por vía oral (v.o.) durante un periodo de 14 días. Se recomienda el tratamiento intrahospitalario con monitorización cardíaca continua en aquellos pacientes que presentan disnea, síncope o dolor retroesternal, así como en aquellos con bloqueo AV de segundo y tercer grados y para los que se presentan con bloqueo AV de primer grado asociado a un intervalo PR prolongado (> 300 ms). El tratamiento intrahospitalario deberá realizarse con ceftriaxona intravenosa 2 g al día y posteriormente continuarse con doxiciclina oral como mantenimiento. Los pacientes con artritis de Lyme pueden ser tratados con antibióticos por v.o. o intravenosos; la mayoría de ellos presentan mejoría durante el primer mes de tratamiento. Se recomienda doxiciclina oral 100 mg dos veces al día, amoxicilina oral 500 mg tres veces al día o cefuroxima oral 500 mg dos veces al día durante 28 días en pacientes adultos en ausencia de

manifestaciones neurológicas. Para los pacientes que persisten con manifestaciones reumatológicas después del primer mes de tratamiento, se recomienda un segundo esquema de cuatro semanas con doxiciclina oral, o bien un curso de 2-4 semanas de ceftriaxona intravenosa (IV). La aplicación de esteroides intraarticulares y los fármacos modificadores de enfermedad (FARME) se reservan para aquellos pacientes que no presentan resolución de los síntomas a pesar de la administración de antibióticos intravenosos y con resultados de PCR negativos para *B. burgdorferi* en muestras de líquido sinovial⁴⁸. Aproximadamente un 15% de los pacientes experimentan una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h de empezar el tratamiento. Esta reacción está caracterizada por una exacerbación de los síntomas sistémicos y un aumento del tamaño y número de lesiones cutáneas existentes. Es importante recordar a los pacientes que pueden seguir sintomáticos una vez terminado el tratamiento y que, en la mayor parte de casos, continuarán presentando mejoría con el tiempo⁵⁰. El tratamiento del síndrome pos-Lyme es controversial, ya que su fisiopatología aún no se conoce por completo. El síndrome pos-Lyme ocurre en aquellos pacientes que ya han sido tratados de forma adecuada por enfermedad de Lyme, pero que continúan con síntomas residuales, principalmente artralgias, fatiga y dificultades cognitivas. Existe controversia acerca de si el síndrome pos-Lyme representa una infección crónica o únicamente un estado no-infeccioso de fatiga crónica. Esto ha llevado a que se generen opiniones opuestas en cuanto al tratamiento: algunos abogan por el manejo prolongado con antibióticos, mientras que otros se oponen a él⁵⁰. Klempner, et al. condujeron dos estudios clínicos aleatorizados que compararon el tratamiento con antibioticoterapia (ceftriaxona IV seguida de doxiciclina v.o.) y con placebo en pacientes con síndrome pos-Lyme. Concluyeron que los antibióticos no mejoran la calidad de vida en cuestiones de salud en pacientes con síndrome pos-Lyme y que se requieren más estudios con diferentes esquemas y cursos más prolongados de antibióticos en busca de resultados distintos⁵¹. Los dos grandes paneles de expertos, IDSA y Sociedad Internacional de Lyme y Enfermedades Asociadas ([ILADS] *International Lyme and Associated Diseases Society*), son incapaces de llegar a un acuerdo sobre el tratamiento del síndrome pos-Lyme. Un aspecto crucial es el desarrollo de una definición universal del síndrome pos-Lyme, a partir de la cual se podría establecer una línea de investigación y trabajo.

Conclusiones

B. burgdorferi es un agente muy complejo que posee mecanismos únicos que favorecen su supervivencia en ambientes adversos. En México, se conoce poco acerca de la enfermedad de Lyme y su ciclo de transmisión. Sin embargo, el conocimiento que se tiene de la borreliosis de Lyme ha aumentado en los últimos 30 años y continuará incrementándose. Es la enfermedad transmitida por vector más común en EE.UU., y es considerada endémica en algunos países europeos. Actualmente se está haciendo un esfuerzo para difundir el conocimiento sobre la enfermedad de Lyme entre la comunidad médica. El objetivo principal es reconocer la sintomatología aguda de la enfermedad de Lyme, para iniciar el tratamiento ante los síntomas más tempranos, disminuyendo el riesgo de enfermedad tardía. Aún quedan preguntas sin responder sobre la definición del síndrome pos-Lyme y su fisiopatología. Se requieren más estudios para entender la persistencia de los síntomas en algunos pacientes, aun después de un tratamiento efectivo con antibioticoterapia. Sin lugar a dudas, la educación de nuestros pacientes en estrategias preventivas es fundamental para disminuir la incidencia anual de la enfermedad de Lyme.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Sergio González González y al Dr. Kristian Eichelmann por su contribución con las iconografías y por su apoyo durante la redacción de este trabajo.

Bibliografía

1. Barbour AG. The Biological and Social Phenomenon of Lyme Disease. *Science*. 1993;260:1610-6.
2. Steere AC. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest*. 2004;113:1093-101.
3. Duray PH. Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 6:S1487-93.
4. Bhathe C, Schwartz RA. Lyme disease Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(4):619-36.
5. Steere AC. Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:625-33.
6. Marques A. Lyme Disease: An Update. *Curr Allergy Asthm R*. 2001;1:541-9.
7. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Rudoy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema Chronicum Migrans and Lyme Arthritis The Enlarging Clinical Spectrum. *Ann Intern Med*. 1977;86:685-98.
8. Burgdorfer W. Discovery of the Lyme Disease Spirochete and Its Relation to Tick Vectors. *Yale J Biol Med*. 1984;57:515-20.
9. Andriole VT. Lyme Disease and Other Spirochetal Diseases Introduction. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 6:1433-4.
10. Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J. Seroprevalence of Lyme Borreliosis in Forestry Workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:372-7.
11. Fahrer H, Van der LSM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschliman A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis*. 1991;163:305-10.

12. Brisson D, Vandermause MF, Meece JK, Reed KD, Dykhuizen DE. Evolution of Northeastern and Midwestern *Borrelia burgdorferi*, United States. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(6):911-7.
13. Bacon RM, Kugeler KJ, Griffith KS, Mead PS. Lyme Disease United States 2003-2005. *CDC MMWR Weekly*. 2007;56(23):573-6.
14. Hall-Baker PA, Groseclose SL, Jajosky RA, et al. Summary of Notifiable Diseases United States 2009: Lyme Disease. *CDC MMWR Weekly*. 2011;58(53):14.
15. Gordillo-Pérez MG, Solórzano-Santos F. Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67:164-76.
16. Vargas M, Gordillo-Pérez MG, Solórzano SF. Evidencias de *Borrelia burgdorferi* Sensu Stricto en garrapatas del Noreste de México. *Entomología Mexicana*. 2007;6(2):830-5.
17. Krupka M, Raska M, Belakova J, Horynova M, Novotny R, Weigl E. Biological Aspects of Lyme Disease Spirochetes: Unique bacteria of the *Borrelia burgdorferi* Species group. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007;151(2):175-86.
18. Gordillo-Pérez MG, Solórzano F, Velazquez E, Estrada G, Muñoz Onofre, Torres J. Caracterización molecular de *Borrelia burgdorferi* adquirida en la República Mexicana y la respuesta inmune a antígenos de diferentes especies de *Borrelia* en pacientes con borreliosis de Lyme. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2003;23(3):67.
19. Motaleb MA, Corum L, Bono JL, et al. *Borrelia burgdorferi* periplasmic flagella have both skeletal and motility functions. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(20):10899-904.
20. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):484-509.
21. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*. 1997;390:580-6.
22. Margos G, Vollmer SA, Ogden NH, Fish D. Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infect Genet Evol*. 2011;11(7):1545-63.
23. Ostfeld RS, Keesing F. Biodiversity and Disease Risk: The case of Lyme Disease. *Conservation Biology*. 2000;14(03):722-8.
24. Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR. Tired of Lyme borreliosis. *Neth J Med*. 2011;69(3):101-11.
25. Xu Q, McShan K, Liang FT. Modification of *Borrelia burgdorferi* to overproduce OspA or VisE alters its infectious behavior. *Microbiology*. 2008;154(Pt 11):3420-9.
26. Müllegger R, Glatz M. Skin Manifestations of Lyme Borreliosis: Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(6):355-68.
27. Steere AC. Medical Progress: Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):115-25.
28. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. Clinical spectrum of Early Lyme Borreliosis in Patients with Culture-confirmed Erythema Migrans. *Am J Med*. 1996;100:502-8.
29. Toledo-Alberola F, Betloch-Mas I. Eritemas anulares en la infancia: Revisión. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(6):473-84.
30. Skinner-Taylor CM, Flores-Gonzalez MS, Colunga-Pedraza IJ, Salinas-Palacios CK, Garza-Elizondo MA. Enfermedad de Lyme: Artículo de Revisión. *Medicina Universitaria*. 2007;(9)34:24-32.
31. Pfister H-W, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol*. 2006;296 Suppl 40:11-6.
32. Pinto DS. Cardiac Manifestations of Lyme Disease. *Med Clin North Am*. 2002;85(2):285-96.
33. Marques A. Chronic Lyme Disease: A Review. *Infect Dis Clin N Am*. 2008;22:341-60.
34. Moguellet P. Histopathology of Lyme borreliosis. *Médecine et maladies infectieuses*. 2007;37:S189-93.
35. Müllegger R. Dermatological Manifestations of Lyme Borreliosis. *Eur J Dermatol*. 2004;14:296-309.
36. Jelić S, Filipović-Lješković I. Positive serology for Lyme disease *Borrelia* in primary cutaneous B-cell Lymphoma: a study in 22 patients; is it a Fortuitous finding? *Hematol Oncol*. 1999;17:107-16.
37. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Burrascano J. The International Lyme and Associated Diseases Society: Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(1):1-13.
38. Blaauw AAM, Schuwirth LWT, van der Vleuten CPM, de Rooij MJM, van der Linden S. Do General Practitioners Recognize Cases of Lyme Borreliosis in the Netherlands? *Journal of Spirochetal Tickborne disease*. 1994;3:68-73.
39. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R. *Borrelia burgdorferi* VisE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:349-54.
40. Wilske B. Diagnosis of Lyme Borreliosis in Europe: Review. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2003;3(4):215-27.
41. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(5):736-45.
42. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic Value of PCR for Detection of *Borrelia burgdorferi* in Skin Biopsy and Urine Samples from Patients with Skin Borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2658-65.
43. Lebeck AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic Value of PCR for Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in Clinical Specimens from Patients with Erythema Migrans and Lyme Neuroborreliosis. *Mol Diagn*. 2000;5(2):139-50.
44. Blaauw AAM, Rijpkema SGT, Kuiper H, Bijlsma JWJ. Lyme disease: who should be tested and treated, and how? *Neth J Med*. 1997;51:154-62.
45. Bhate C, Schwartz RA. Lyme Disease Part II: Management and Prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(4):639-53.
46. Masters EJ, Grigory CN, Masters RW. STARI, or Masters Disease: Lone Star Tick-Vectored Lyme-like Illness. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22:361-76.
47. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345(2):79-84.
48. Lantos PM, Charini WA, Medoff G, et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):1-5.
49. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(21-22):659-68.
50. Corapi KM, Gupta S, Liang MH. Management of Lyme disease: Expert Reviews. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(2):241-50.
51. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2): 85-92.