



# SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE LYME

Facultad de Farmacia

Manuel de Rojas García





# SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE LYME

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia  
Departamento de Microbiología y Parasitología  
Universidad de Sevilla

Autor: **Manuel de Rojas García**

Lugar y fecha de presentación: **julio de 2018**

Tipología de trabajo: **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Vº. Bº. Tutor: **José Manuel Úbeda Ontiveros**



## RESUMEN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis producida por espiroquetas del grupo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (en sentido amplio) y constituye la enfermedad transmitida por garrapatas con más alta incidencia, la cual incluso ha aumentado en las últimas dos décadas. Su distribución geográfica se extiende por zonas templadas de Europa, América y algunas zonas de Asia.

El complejo de especies *B. burgdorferi* incluye distintas genoespecies distribuidas por todo el mundo, presentando diferente patogenicidad, siendo *B. burgdorferi* sensu stricto (en sentido estricto), *Borrelia afzelii* y *B. garinii* las que están implicadas con más frecuencia en la producción de alteraciones patológicas.

La transmisión entre vertebrados se realiza a través de la picadura de garrapatas duras (Ixódidos), siendo diferentes especies del género *Ixodes* las responsables de la infección en distintas localizaciones geográficas. En España, el agente etiológico implicado es la genoespecie *Borrelia garinii* transmitida por la garrapata *Ixodes ricinus*.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse a nivel cutáneo o sistémico, con afección cardiovascular, neurológico y musculoesquelética, variaciones que parecen estar relacionadas con la genoespecie que las producen. Este hecho implica, por tanto, que la diferente distribución geográfica de las genoespecies producirá distintos cuadros clínicos en distintas zonas del planeta.

De forma clásica se aceptan tres etapas en el desarrollo de la enfermedad: Fase inicial o aguda, de días o semanas de evolución. Fase de diseminación temprana, que dura de semanas a meses y fase crónica, que aparece entre meses y años tras la picadura.

El diagnóstico salvo en el caso de eritema migratorio (patognomónico de la enfermedad), se basa en una correcta anamnesis y examen físico, si bien este diagnóstico clínico debe confirmarse mediante pruebas serológicas. No obstante, estas pruebas pueden ser de difícil interpretación.

El tratamiento con antibioticoterapia es muy efectivo en las primeras fases de la infección, de aquí la importancia de un diagnóstico precoz. Como en otras infecciones la mejor actuación es la adopción de las medidas profilácticas adecuadas que incluyen la información de la población por parte del personal sanitario.

Esta revisión pretende proporcionar una visión actual sobre la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento de la enfermedad de Lyme.

**Palabras claves:** Enfermedad de Lyme, Zoonosis, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes*. Garrapatas

---

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	4
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	6
4.1. Agente etiológico.....	6
4.2. Vectores.....	8
4.3. Ciclo biológico.....	10
4.4. Epidemiología .....	11
4.5. Enfermedad de Lyme .....	15
4.5.1. Patogenia   15	
4.5.2. Patología   16	
4.5.3. Manifestaciones clínicas.....	17
4.5.4. Diagnóstico  22	
4.5.5. Tratamiento  25	
4.5.6. Profilaxis y control .....	27
4.5.7. Vacunas .....	29
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	33



## 1.-INTRODUCCIÓN

El origen de la enfermedad de Lyme (EL) parece ser muy antiguo ya que existen estudios de artritis crónica juvenil en una población de indios norteamericanos 500 a.C.-300 a.C, procedentes de una zona de EE.UU. que en la actualidad es endémica de enfermedad de Lyme (Lewis, 1994; Caride, 2002).

A principios del siglo XX, ya se conocía una alteración dérmica que aparecía tras la picadura de garrapatas y que, en muchas ocasiones, cursaba con brotes de artritis. La sintomatología asociada a estos cuadros eran fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, fatiga y linfadenopatía. Con posterioridad podían aparecer artromialgias monoarticulares. A veces de forma simultánea podía aparecer una parálisis facial, meningitis o radiculoneuritis. Con menor incidencia podía diagnosticarse un bloqueo aurículoventricular o pancarditis (Telford y Fikrig, 1995).

La etimología de la enfermedad proviene de una epidemia de artritis que tuvo lugar a mediados de la década de los años 70 en Old Lyme, Connecticut, USA (Steere *et al.*, 1977).

Si bien el agente etiológico se desconocía, se sospechaba que podría tener un origen infeccioso. Se estudiaban entonces a las garrapatas como posibles transmisores de enfermedades y algunos de estos estudios concluyeron que una nueva especie de garrapata descrita, *Ixodes dammini* (sinónimo *I. scapularis*), parecía estar implicada en los episodios de artritis de Lyme. Posteriormente, se describió el ciclo biológico de este ácaro, que fue fundamental para explicar la epidemiología de la enfermedad de Lyme, así como los orígenes de la epidemia (Spielman *et al.*, 1985).

Finalmente, Willy Burgdorfer (Figura 1), trabajando con ejemplares de *I. dammini* propuso que una espiroqueta era el agente etiológico de la enfermedad de Lyme, y dos años más tarde, Johnson *et al.* (1984) ratifican esta observación y describen la nueva especie *Borrelia burgdorferi*. Desde entonces, el estudio de muestras procedentes de humanos y de animales (roedores, aves, reptiles y garrapatas) en Norteamérica, Europa y, en menor medida, Asia, han permitido identificar distintos aislados. En España, Uría *et al.* (1987) citan por primera vez la enfermedad de

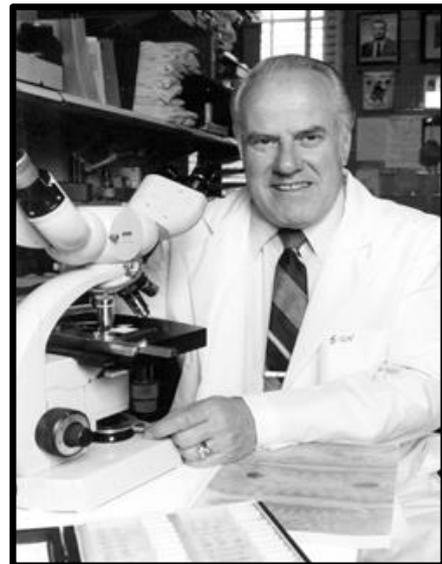


Figura 1: Willy Burgdorfer (NIH History Office, 2017)

Lyme en España. El estudio de estas cepas ha demostrado la existencia de una gran variabilidad genética lo que ha llevado a los investigadores a establecer varios grupos genómicos o genoespecies que han denominado *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido amplio o general)(Wang *et al.*, 1999; Fernández, 2003).

En la actualidad, ha aumentado la incidencia de esta zoonosis en Norteamérica y Europa. Algunos autores justifican este incremento por la expansión de las poblaciones de los artrópodos vectores debido al cambio climático. Asimismo, el incremento del contacto humano con espacios naturales, la dificultad para el control de los hospedadores reservorios y la falta de información de la población sobre la epidemiología de la EL ha contribuido al aumento del número de casos.

## **2.- OBJETIVOS**

El **objetivo general** de este trabajo es conocer la importancia, distribución e incidencia de la enfermedad de Lyme en la actualidad, aportando datos sobre diferentes aspectos que puedan contribuir a su control.

Para alcanzar este objetivo se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

- Conocimiento del agente etiológico de la enfermedad de Lyme y su capacidad patógena.
- Conocimiento de los ciclos biológicos y epidemiológicos de los ixódidos que actúan como vectores, lo cual nos permitirá recomendar actuaciones profilácticas.
- Conocimiento de las manifestaciones clínicas y síntomas patognomónicos para poder contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad.
- Revisión de los métodos de diagnóstico y actualización de los tratamientos.
- Revisión de las principales medidas profilácticas y de control para disminuir la expansión de la enfermedad de Lyme.

### 3.- METODOLOGÍA

El fin último de una búsqueda bibliográfica es obtener la información contenida en libros, artículos, comunicaciones o Tesis doctorales. La habilidad para encontrar información relevante pasará por seguir una serie de pasos.

En primer lugar, se necesita definir nuestra necesidad de información, concretando “qué sabemos sobre el tema” y “qué aspectos nos interesan”. El establecimiento de factores limitantes como el periodo de búsqueda o tipo de documentos requeridos serán determinantes en el rendimiento final.

A continuación, hemos de seleccionar las fuentes de información que mejor se ajusten a nuestro objetivo, siendo conscientes de que el fin último sería el acceso al texto completo de aquellas fuentes primarias que consideramos de interés.

En este trabajo, la búsqueda se ha estructurado en los siguientes pasos:

1.- Localización de fuentes primarias que contengan información general sobre el tema objeto de estudio. Esto nos ha permitido determinar y seleccionar palabras clave que fuesen útiles para la búsqueda de artículos más especializados. Así, partimos de libros de Parasitología o Entomología general como Gállego, 2007; Service, 2012; Longo *et al.*, 2017.

2. En un siguiente paso se procedió a la búsqueda de referencias en fuentes secundarias. En nuestro caso usamos la biblioteca online de la Universidad de Sevilla “Fama”. Con esta plataforma se obtuvieron referencias de monografías y libros especializados en la Enfermedad de Lyme. Estas fuentes no sólo nos permitieron avanzar en el conocimiento, sino seguir determinando criterios de búsqueda para localizar los artículos más recientes.

3. Con toda esta información se diseñó una estrategia de búsqueda, definiendo una serie de palabras clave y sinónimos, en español e inglés, que se ajustaran a los objetivos de nuestra búsqueda. Así, se han usado palabras como Lyme disease, Zoonoses, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes*, ticks entre otras, para la localización de artículos en las bases de datos científicas.

Las bases de datos utilizadas han sido Pubmed, ISI Web of Sciences y Scopus. La primera de ellas de acceso libre y las dos últimas disponibles a través de los recursos electrónicos de la Universidad de Sevilla.

Una vez obtenidos los resultados o durante el proceso de obtención deberemos evaluar la búsqueda, ya que si obtenemos excesiva información debemos añadir conceptos y

eliminar algunas palabras clave y en el caso de obtener una información escasa proceder de forma opuesta.

Así, en una primera búsqueda con la frase “Lyme disease” el número de artículos fue demasiado elevado, de forma que se utilizaron una serie de filtros como: fecha de publicación, especies, idioma y disponibilidad del texto. Con estos filtros, el número de artículos seguía siendo elevado, 1027 artículos, por lo que se utilizaron operadores booleanos como “AND”, “OR” o “NOT” combinando las palabras clave, por ejemplo “Lyme disease AND ticks” o “*Borrelia burgdorferi* AND Ixodes”.

Una vez obtenido un listado de artículos, la lectura del título y resumen debe ser suficiente para incluirlo o no en una posterior lectura y análisis crítico de los contenidos.

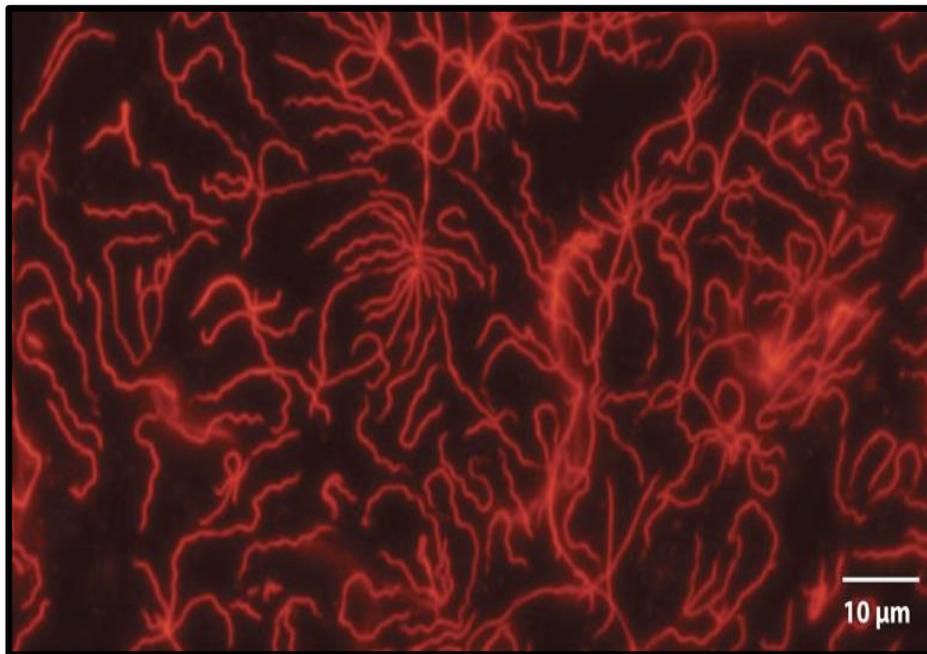
Finalmente hemos seleccionado un total de 45 artículos científicos y se han consultado datos de dos organismos oficiales (Centers for Disease Control and Prevention e Instituto de Salud Carlos III). Además, se han utilizado tres libros generales (Gállego, 2007; Service, 2012; Longo *et al.*, 2017) y cuatro monografías (Caride, 2002; Habelaet *al.*, 2002; Fernández, 2003; Bowman y Nuttall, 2008).

Con todos estos artículos y consultas se ha elaborado el presente estudio bibliográfico descriptivo.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. AGENTE ETIOLÓGICO

Las borrelias son un grupo de espiroquetas patógenas transmitidas por artrópodos vectores. Dentro de este grupo se incluye *Borrelia burgdorferi* (Figura 2), agente etiológico de la enfermedad de Lyme. Es una bacteria microaerófila trofoespecífica con un genoma muy pequeño y formado por un cromosoma lineal de 950 kb, a la vez que por 17 a 21 plásmidos lineales y circulares. El aspecto más notable del genoma es que incluye secuencias que tienen más de 100 lipoproteínas identificadas, un número mayor que en cualquier otro microorganismo. La espiroqueta tiene pocas proteínas con actividad biosintética y depende de su hospedador para satisfacer gran parte de sus necesidades nutricionales. No posee



**Figura 2.** *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico de la enfermedad de Lyme (Brisson *et al.*, 2012).

secuencias de toxinas reconocibles (Caride, 2002).

Hoy en día, se conoce en conjunto como *Borrelia burgdorferi* *sensu lato* (sl) a una serie de especies del género *Borrelia* muy relacionadas entre sí. La infección en seres humanos, es originada de manera predominante por tres genopecies patógenas: *B. burgdorferi* *sensu stricto* (ss) (*B. burgdorferi* en sentido estricto), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*. *B. burgdorferi* es la única causa de la infección en Estados Unidos; las tres genopecies se identifican en Europa y las dos últimas en Asia. Las cepas de *B. burgdorferi* se subdividen según diversos

esquemas de tipificación: uno basado en las variaciones de secuencia de la proteína de la superficie externa C (OspC), otro en las diferencias en la región espaciadora intergénica entre el 16S-23S rRNA (RST o IGS) y una tercera llamada tipificación de secuencias multilocus. De manera que estas cepas difieren en cuanto a su patogenicidad. Además, parece que las proteínas de superficie externa A y C (OspA y OspC) son determinantes en la patogenicidad e infectividad de estos organismos (García *et al.*, 2014; Longo *et al.*, 2017).

Todas las genoespecies patógenas pueden producir eritema migrans (EM), una de las primeras manifestaciones de la EL. Sin embargo, algunas genoespecies se asocian de forma preferente con alteraciones de la piel o trastornos neurológicos. En España, Portillo *et al.* (2014) consideran a *B. garinii* la especie responsable de los casos de EL.

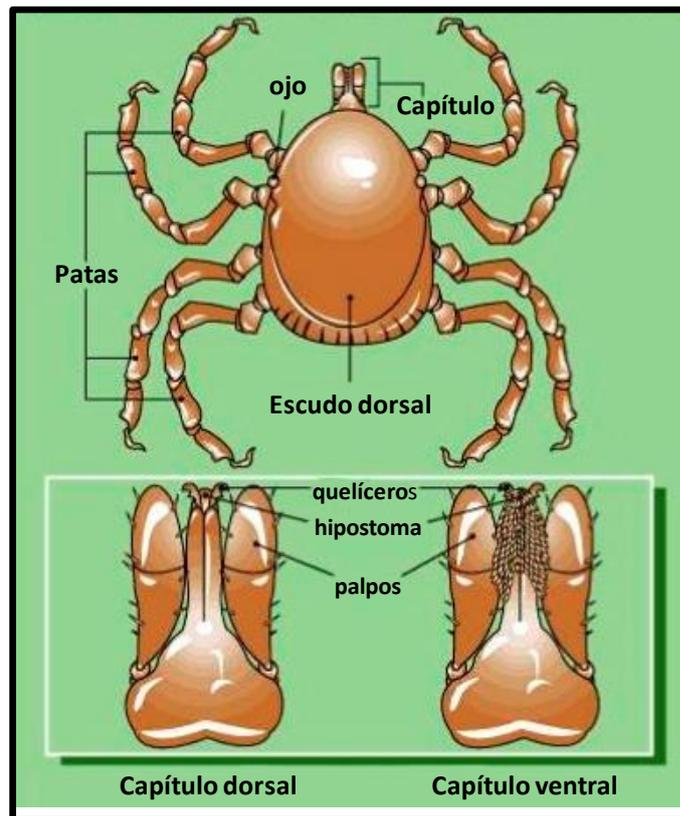
Todas estas genoespecies, con distinta patogenicidad, pueden usar diferentes especies vectoras en América y Europa lo que implica que, si bien el ciclo biológico general es similar, existen diferencias en las características patológicas y epidemiológicas en ambas localizaciones geográficas.

Para completar la dispersión de *Borrelia burgdorferi* si en la naturaleza es imprescindible el concurso de ixódidos (garrapatas duras) del género *Ixodes*. Así, cuando las borrelias, se localizan en el intestino de la garrapata expresan la proteína de superficie A (OspA) que le permite adherirse a la pared intestinal del artrópodo. Pero cuando las larvas, ninfas o adultos se alimentan de sangre de un hospedador vertebrado, las espiroquetas detectan cambios químicos y de temperatura en el microhabitat lo que estimula que se detenga la expresión de la OspA y comience a expresarse la OspC. En ausencia de la OspA, las borrelias se desprenden de la pared del aparato digestivo y favorecidas por la OspC atraviesan el epitelio intestinal y migran a las glándulas salivales vía hemolinfa. Esta migración es lenta y tarda aproximadamente entre dos y tres días hasta que se acumula un número suficiente de bacterias en las glándulas salivales que son capaces de infectar un nuevo hospedador. Por lo tanto, las garrapatas deben alimentarse al menos durante un par de días para poder infectar al hospedador, de aquí la importancia de la rápida extracción del vector una vez detectado (Longo *et al.*, 2017).

No obstante, se han descrito otros artrópodos como vectores de la EL, si bien su papel no es trascendente en la transmisión. Por lo tanto, es fundamental para realizar una correcta anamnesis y para poder recomendar medidas profilácticas, conocer la morfología y el ciclo biológico de los organismos que, normalmente, actúan como vectores: los ixódidos.

## 4.2. VECTORES

Los principales artrópodos responsables de la transmisión de la EL son las garrapatas duras (Ixodidae) o ixódidos. Se han descrito más de 700 especies pertenecientes a 14 géneros, muchos de los cuales presentan gran importancia médica. Desde el punto de vista morfológico, todas presentan un cuerpo aplanado dorsoventralmente, con la zona posterior



**Figura 3:** Morfología general de un ixódido (Modificado de: <https://www.slideshare.net/FelipeLopo1/garrapatas-parasitologia>)

ovalada y un tamaño variable dependiendo de la especie, el sexo, fase del ciclo biológico y si están o no alimentadas con sangre. En la zona lateroventral se localizan un par de estigmas respiratorios por detrás de las patas IV. Su cuerpo puede considerarse dividido en gnatosoma o capítulo (falsa cabeza) donde se localizan los palpos, quelíceros e hipostoma, y el resto del cuerpo al que se denomina idiosoma y donde se localizan cuatro pares de patas (excepto en las larvas en las que sólo hay tres pares), además pueden presentar un par de ojos en los márgenes laterales. Se denominan vulgarmente garrapatas duras porque presentan zonas duras denominadas escudos. Así, los machos presentan un escudo en la zona dorsal que ocupa todo el idiosoma, mientras que en la hembra este escudo ocupa un tercio de su longitud

(Figura 3) (Service, 2012). Todos los estadios de su ciclo biológico (larva, ninfa y adultos machos y hembras) son hematófagos(Figura 4).



**Figura 4:** Fases del ciclo biológico de los ixódidos. A: larva. B: ninfa. C: adulto macho. D: adulto hembra (<https://lookfordiagnosis.com>, consultado en línea).

En el caso del género *Ixodes*, algunas de cuyas especies están implicadas en la transmisión de la EL, la morfología responde a estos patrones generales, si bien la forma del capítulo es alargada, no presentan ojos, el surco anal tiene forma de herradura y el escudo dorsal es más o menos redondeado (Habela *et al.*, 2002). La identificación de las diferentes especies del género *Ixodes* es compleja y se basa en caracteres morfológicos como características de la base del capítulo, forma de las zonas porosas, longitud del hipostoma o presencia de espuelas en las coxas I (Hornok *et al.*, 2017), si bien no es objetivo de esta revisión la diferenciación de las especies de este género (Figuras 5 y 6).



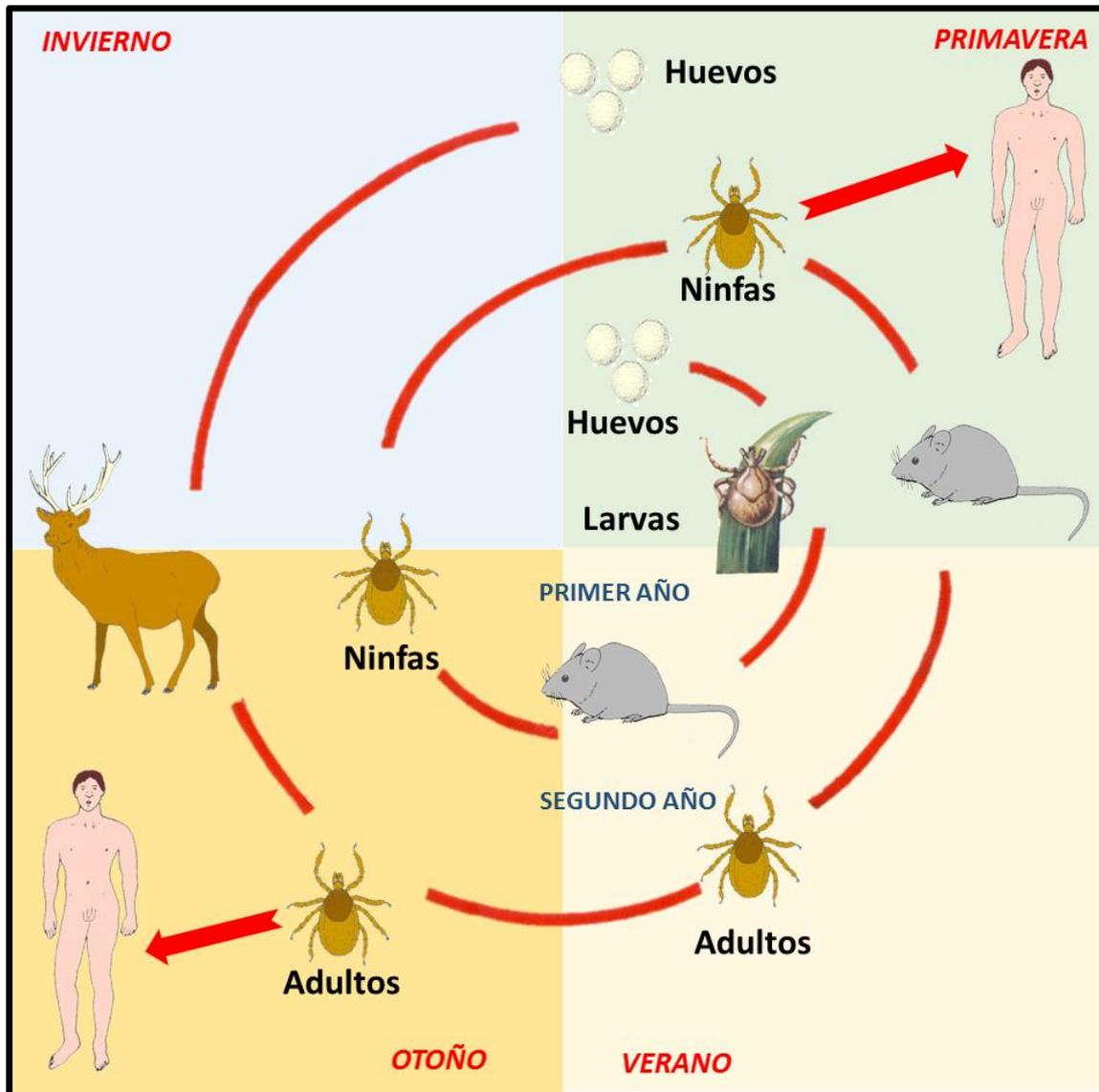
**Figura 5:** *Ixodes scapularis* (<http://www.infectionlandscapes.org>, consultado en línea).



**Figura 6:** *Ixodes ricinus* (<http://www.bristoluniversitytickid.uk>, consultado en línea).

### 4.3. CICLO BIOLÓGICO

En general, la duración del ciclo biológico de los ixódidos (Figura 7) es de 1 y 4 años. Así, por ejemplo, el de *Ixodes ricinus* dura dos años, aunque en alguna especie como *Ixodes persulcatus* llega a 3 años (Grigoryeva y Stanyukovich, 2016), si bien depende en gran medida de la temperatura y humedad (Service, 2012).



**Figura 7.** Ciclo biológico de los ixódidos. (Elaboración para presente trabajo modificado de Piesman y Gern, 2008; Hayes y Piesman, 2003).

En todos los casos, el desarrollo se lleva a cabo a través de las fases de huevo, larva, ninfa y adultos machos y hembras, siendo todos estos estadios hematófagos. Así, los adultos permanecen adheridos a sus hospedadores, normalmente mamíferos, aunque también pueden ser aves o reptiles (López-Hortas *et al.*, 2008), sobre los que se alimentan entre 1 y 4

semanas. Durante este período las hembras fecundadas ingieren una gran cantidad de sangre y distienden su idiosoma. Una vez alimentada, se desprenden del hospedador y entre 3 y 6 días comienzan la ovoposición. A los 10 o 20 días, los huevos eclosionan y emergen larvas hexápodos que necesitan alimentarse sobre un hospedador, para lo que se sitúan en zonas altas de la vegetación con el fin de localizarlo. Al alimentarse sobre ellos, si el hospedador estaba infectado con *B. burgdorferi* si, las espiroquetas se multiplican rápidamente durante 6 días, para disminuir hasta el día 15, momento en el que el número estable de bacterias es más alto. Las larvas permanecen 6 o 7 días sobre el hospedador antes de desprenderse del mismo y mudar a ninfa en el suelo. Las ninfas buscan un nuevo hospedador de forma análoga a como lo hicieron las larvas. En este período el nivel de espiroquetas decrece en el vector y a los 75 días después de que las ninfas se alimenten, alcanzan un nuevo máximo. Las ninfas se desprenden y permanecen varias semanas en el suelo digiriendo la sangre ingerida hasta que mudan a adultos. Los adultos permanecen en el suelo durante una semana y, al igual que las fases inmaduras, vuelven a buscar un hospedador para alimentarse. La fecundación tiene lugar normalmente sobre el hospedador excepto en las especies de *Ixodes* (Service, 2012). Este tipo de ciclo que necesita tres hospedadores de la misma o de diferentes especies para completarse se denomina trihospitálico (Gállego, 2007).

Respecto a la densidad de las borrelias en la evolución del ciclo de los ixódidos, según la literatura consultada, se desprende que disminuyen durante la muda, del orden de 5 veces de larva a ninfa y de 10 veces de ninfa a adulto (Piesman *et al.*, 1990). Por tanto, se deduce que el periodo de riesgo para el hombre es el de la actividad de las ninfas, que sería la primavera y, dependiendo del grado de humedad, el verano.

#### 4.4. EPIDEMIOLOGÍA

En las consideraciones epidemiológicas sobre la enfermedad de Lyme conviene tener en cuenta los vectores implicados y su biología y distribución, las genoespecies patógenas y las incidencias y prevalencias en Europa y Norteamérica, donde esta infección se considera la más frecuente de las transmitidas por garrapatas.

Así, consideraremos algunos aspectos sobre el agente etiológico (*B. burgdorferi*), sobre los vectores y los reservorios en Europa y Norteamérica.

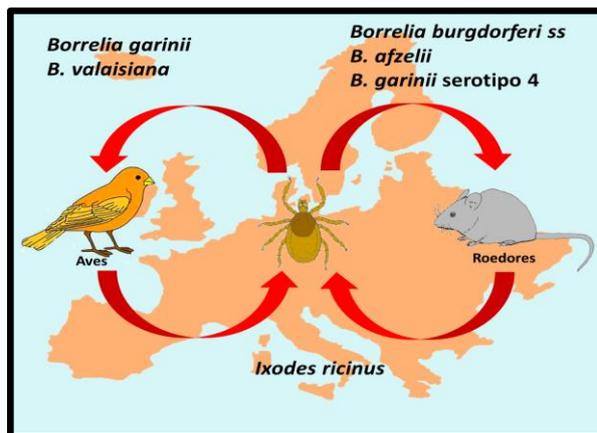
## EUROPA

Distintas especies de *Borrelia burgdorferi* (Tabla 1) han sido descritas en 26 países europeos transmitidas por *Ixodes ricinus*, principal vector de la EL en nuestro continente. Hasta siete genoespecies de borrelias transmitidas por *Ixodes ricinus* se han encontrado en Europa, produciéndose en algunos casos distintas combinaciones de infecciones mixtas en *Ixodes ricinus*.

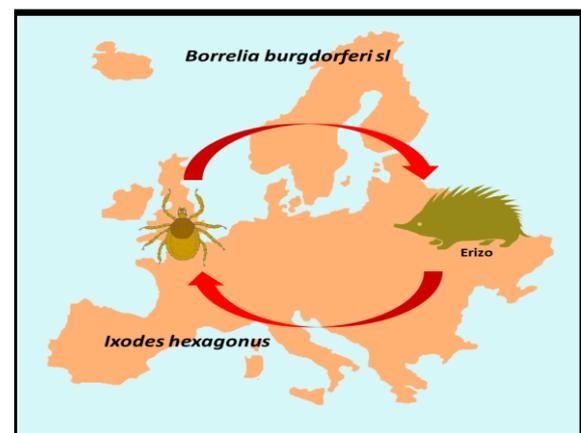
En cuanto a los **vectores**, además de *I. ricinus* otras dos especies del género *Ixodes*, *I. hexagonus* e *I. uriae*, pueden transmitir la EL (Figuras 8 y 9). Estas tres especies de ixódidos tienen una ecología diferente. Así, según sus hábitats pueden considerarse nidícolas (*I. hexagonus* e *I. uriae*) que conviven con su hospedador en sus cuevas o nidos, y no nidícolas (*I. ricinus*) que espera alcanzar sus hospedadores en la vegetación.

**Tabla 1.** Distribución geográfica de las distintas genoespecies de borrelias (García *et al.*, 2014).

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. lusitanae</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



**Figura 8.** Ciclo enzoótico en Europa. Genoespecies de *Borrelia*, vectores y reservorios frecuentes (Elaboración para presente trabajo, inspirado en Piesman y Gern, 2008)



**Figura 9.** Ciclo enzoótico en Europa. Genoespecies de *Borrelia*, vectores y reservorios frecuentes (Elaboración para presente trabajo, inspirado en Piesman y Gern, 2008)

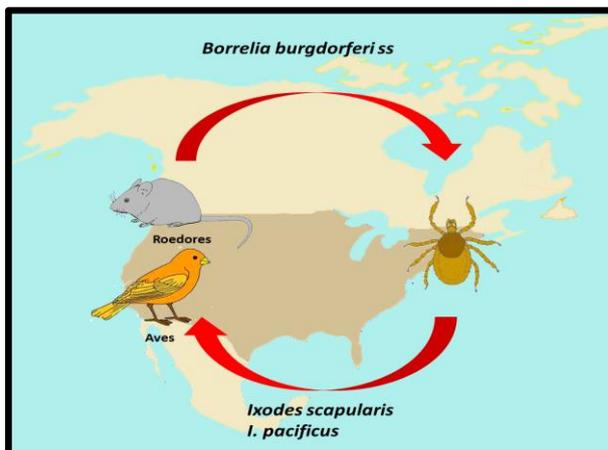
Este hecho implica que el contacto entre las garrapatas nidícolas y el hombre es más difícil que el de *I. ricinus* que es no nidícola. A vista de esta etología, se deduce que *I. hexagonus* e *I. uriae* no se ven tan afectados por el clima, mientras que *I. ricinus* sólo sobrevive donde la humedad relativa es mayor del 80% ya que son sensibles a la desecación, además de

alimentarse sobre un rango más amplio de hospedadores, pequeños, medios y grandes mamíferos hasta incluso aves y reptiles (Figura 8).

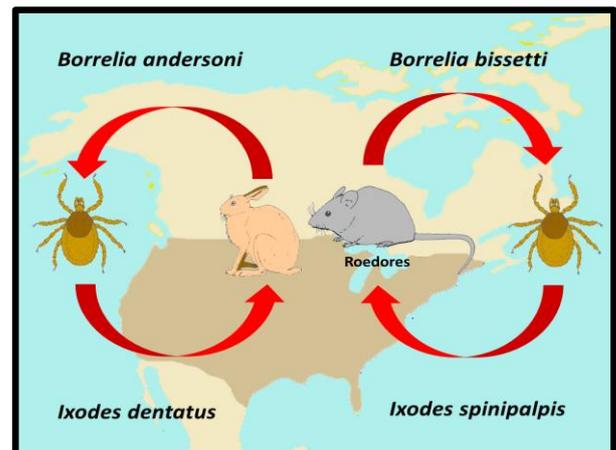
En cuanto a los **reservorios**, los pequeños mamíferos son frecuentes hospedadores. Así, varias especies de ratones y ratas son reconocidas como reservorios (Figura 8). Otros micromamíferos, como distintas especies de ardillas en el Reino Unido y Suiza pueden actuar como reservorios. Los erizos parecen también reservorios adecuados y mantienen el ciclo de las borrelias en la naturaleza a través de *I. hexagonus*. Finalmente, algunas aves marinas también intervienen en los ciclos zoonóticos a través de *I. uriae*.

### NORTEAMÉRICA

En Norteamérica la única especie que ha sido aislada en infecciones humanas es *Borrelia burgdorferi* transmitida por *Ixodes scapularis* (Figura 10). Sin embargo, otras especies de *Borrelia* descritas son *B. bissetti* descrita de *I. pacificus* y de *I. spinipalpis*. Los conejos, a través de las garrapatas *I. dentatus* pueden también contribuir al mantenimiento de los ciclos



**Figura 10.** Ciclo enzoótico en América. Genoespecies de *Borrelia*, vectores y reservorios frecuentes (Elaboración para presente trabajo, inspirado en Piesman y Gern, 2008)



**Figura 11.** Ciclo enzoótico en América. Genoespecies de *Borrelia*, vectores y reservorios frecuentes (Elaboración para presente trabajo, inspirado en Piesman y Gern, 2008)

de borrelias (Figura 11).

Los dos principales **vectores** de la EL en Norteamérica son *Ixodes scapularis* en la mitad oriental de EE.UU. e *Ixodes pacificus* en la mitad occidental del continente. En la mayoría de los casos la enfermedad se adquiere por la picadura de las ninfas de *I. scapularis*.

En cuanto a los hospedadores **reservorios** existen dudas de si los ciervos de cola blanca pueden actuar como tales, debido a su resistencia a la infección frente a las borrelias. De cualquier forma, otros animales de tamaño medio como perros y gatos están a menudo infectados con adultos de *I. scapularis*, pero no justifican las altas poblaciones de garrapatas en

su entorno. Las aves también juegan un papel importante en la distribución de la enfermedad. Pero de nuevo, los roedores son el reservorio principal de *Borrelia burgdorferi* en las regiones endémicas de Norteamérica.

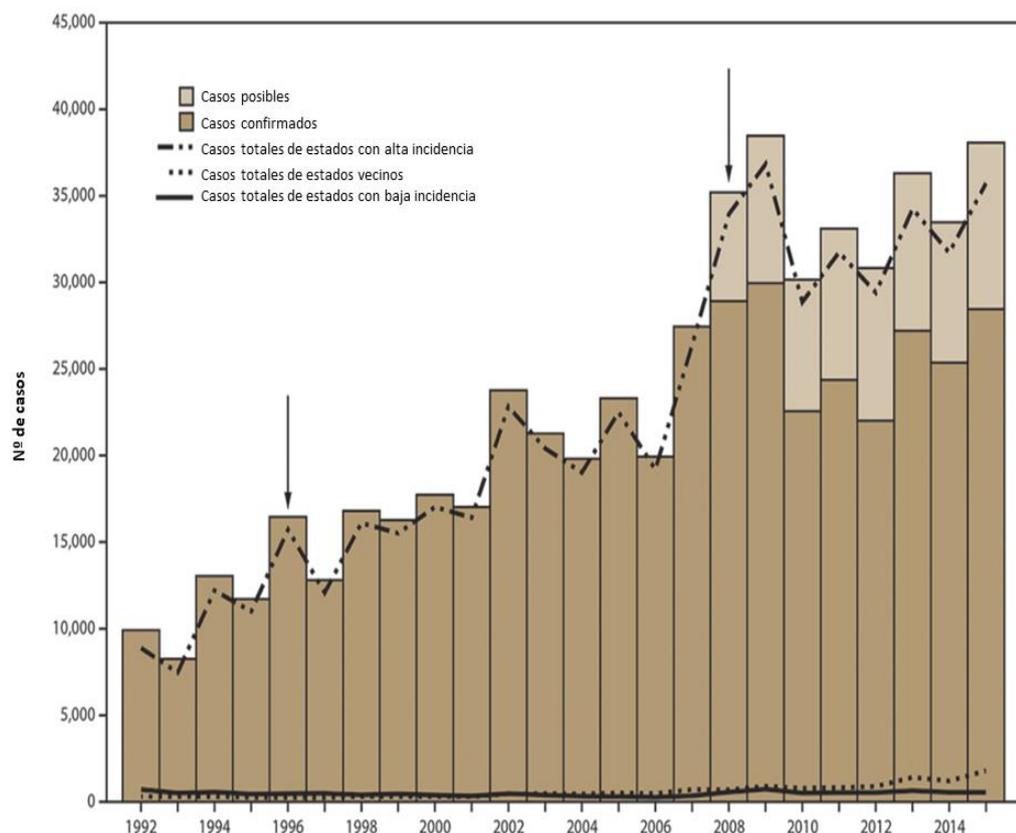
Estos hechos hacen que las manifestaciones clínicas, como se verá en el apartado correspondiente puedan variar entre Europa y Norteamérica.

#### Algunos datos de incidencia, prevalencia y distribución

La EL es una zoonosis endémica en Europa y en amplias zonas de EE.UU., principalmente el noreste, zona atlántica y zonas septentrionales del medio oeste. En menor medida se da en algunas zonas de Asia (Schwartz *et al.*, 2017). Dado que no es una enfermedad de declaración obligatoria en Europa, la mayoría de países, incluido el nuestro, no disponen de registros ni datos nacionales acerca de esta infección. Sin embargo, diversos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto una tendencia ascendente de esta enfermedad en diversas zonas y países de Europa. (Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas, 2014).

Así, en los últimos veinte años la incidencia de la EL se ha incrementado tres veces en Europa. En 2010, se describieron alrededor de 35.000 casos en nuestro continente, siendo Europa Central la zona con más alta incidencia (D'Alessandro, 2017).

La prevalencia en trabajadores forestales en Alemania, Holanda y Suecia oscila entre el 8 y el 27%, mientras que en la población general es del 4% (Fahrer *et al.*, 1991; Rath *et al.*,



Trabaj

**Figura 12.** Número de casos probables y confirmados de Enfermedad de Lyme en Estados Unidos en el periodo comprendido entre 1992 y 2015 (Schwartz *et al.*, 2017).

1996; García *et al.*, 2014).

En EE.UU. el número de casos de EL ha crecido desde los 10.000 casos anuales en 1991 a más de 25.000 en 2014 (Nathan y Kraus, 2017) (Figura 12).

Todos los estados han citado más de 1000 casos cada uno en 2014(D'Alessandro, 2017).

En España, la EL sigue el mismo patrón, mostrando una tasa de incidencia total ascendente con el tiempo, siendo superior en zonas de montaña y en el hábitat rural (Vázquez-López *et al.*, 2015). Según los datos de los informes generales del Sistema de Información Microbiológica del Instituto de Salud Carlos III se han contabilizado un total de 196 casos confirmados de EL desde los años 2000-2016, dándose la mayoría de ellos en el norte de España, concretamente en las comunidades autónomas de Aragón y País Vasco. En el sur de España se comunicaron casos en la comunidad autónoma de Andalucía y casos esporádicos en la ciudad autónoma de Ceuta (<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml>).

La seroprevalencia humana es, globalmente, más baja que en otros países europeos: entre el 3,3% y el 7,3% frente al 21,8% en Eslovaquia o al 15,2% en Francia(Fernández, 2003).

Además, conviene señalar que la distribución temporal de ingresos hospitalarios por enfermedad de Lyme ha seguido una correlación con los períodos de mayor actividad de la garrapata es decir desde final de la primavera hasta finales del verano-otoño (Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas, 2014).

## **4.5. LA ENFERMEDAD DE LYME**

### **4.5.1. PATOGENIA**

A lo largo de su ciclo biológico, las borrelias han de adaptarse a su paso por el intestino de las garrapatas, sus glándulas salivales y penetrar en el torrente sanguíneo del mamífero hospedador, evadiendo la respuesta inmunológica de éste para diseminarse. Para poder completar este ciclo es necesario el concurso de algunas proteínas de superficie de la bacteria, que sufren alteraciones en este recorrido(Gordillo-Pérez *et al.*, 2003; Xu *et al.*, 2008; Coumou *et al.*, 2011; García *et al.*, 2014).

Así, estas espiroquetas expresan la proteína A de superficie externa (OspA, outer-surface protein A) en el intestino de la garrapata, mientras que la OspC se presenta cuando las

bacterias se localizan en la glándula salival del artrópodo, ya que juega un papel importante en la infección del mamífero. Para que esto suceda, el artrópodo debe permanecer adherido durante un día aproximadamente. Posteriormente, la OspC disminuye si bien sufre variaciones antigénicas para poder evadir el sistema inmune del hospedador. Estas proteínas son los únicos factores conocidos que juegan un papel importante en la virulencia de estos microorganismos.

Después de varios días o semanas, las espiroquetas se dirigen a la piel y pueden producir el típico EM. En ocasiones, se diseminan por vía hemática o ganglionar y pueden afectar a otros órganos (García *et al.*, 2014; Longo *et al.*, 2017).

En cualquier caso, parece que la secuencia del gen OspC está relacionada con los diferentes tipos de lesiones que se pueden producir, aunque no se ha descrito el mecanismo molecular que pueda estar implicado en las diferentes manifestaciones clínicas. Además, la variabilidad de la OspA entre aislados de distintos pacientes también se ha relacionado con diferencias en la sintomatología de los mismos.

Por otra parte, parece que los fenómenos de autoinmunidad están implicados en la artritis crónica resistente al tratamiento con antibióticos. Así, recientemente se ha identificado un autoantígeno humano nuevo, factor de crecimiento de células endoteliales, como destinatario de las respuestas de los linfocitos T y B en los pacientes con enfermedad de Lyme. Además, es posible que múltiples antígenos de la espiroqueta u otros que todavía se desconocen repercutan en la artritis resistente a los antibióticos (Longo *et al.*, 2017).

De todo lo expuesto se desprende que, el cuadro clínico de la enfermedad de Lyme en humanos es muy variable y que no sólo va a depender de la genoespecie que lo produce sino también de la respuesta inmunológica del paciente que estará determinada por su genética y su estado general.

#### 4.5.2. PATOLOGÍA

En la bibliografía consultada, apenas se han encontrado estudios acerca de la anatomía patológica de la enfermedad de Lyme en humanos. En los casos consultados, las alteraciones se habían producido por picaduras de *Ixodes* y se detectaba el eritema típico del estadio temprano (Burgdorfer, 1984). Se presentaba inflamación aguda, severa, que se caracteriza por exudado de neutrófilos, eosinófilos, fibrina y necrosis dérmica. La lesión más importante fue vasculitis aguda en capilares, arteriolas y vénulas, con trombosis.

Algunas alteraciones importantes en el sitio de la picadura son producidas por las toxinas inoculadas por los ixódidos durante la picadura y no están necesariamente

relacionadas con la borreliosis (Fernández, 2003). En el estadio de infección diseminada, se produce una fase hemática, de unas dos semanas, durante la cual las borrelias llegan a distintos órganos y tejidos, en especial el SNC, piel, articulaciones y sistema de conducción cardíaco (Steere, 2001). Los tejidos afectados muestran una infiltración linfocitaria. En las fases más avanzadas de la enfermedad también las articulaciones y otros tejidos afectados muestran un infiltrado linfocitario rico en plasmocitos con vasculitis (Fernández, 2003). En humanos, *Borrelia* spp. se ha encontrado en piel, corazón, retina, hígado, músculo esquelético, hueso y membrana sinovial (Fajardo y Fajardo, 1994).

#### 4.5.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Lyme es una infección multisistémica que, en humanos, puede diseminarse por distintos órganos y tejidos, dando lugar a manifestaciones clínicas que varían de unos pacientes a otros, incluso entre los pertenecientes a una determinada localización geográfica.

Actualmente, se reconoce una clara asociación entre la localización geográfica de las diferentes genoespecies y los síntomas que se presentan (Figura 13).

**Figura 13:** Distribución de las diferentes genoespecies de *Borrelia* spp. que producen la Enfermedad de Lyme (<http://laenfermedadde Lyme24.blogspot.com>, consultado en línea).



De aquí, las diferencias clínicas entre pacientes americanos y euroasiáticos ya que la distribución de las genoespecies patógenas son diferentes en estos dos continentes (Ryffel *et al.*, 1999; Baranton *et al.*, 2001; Steere, 2001).

Si bien en ambos continentes se han descrito casi todos los síntomas, algunos con una frecuencia similar, en Norteamérica son más frecuentes las manifestaciones articulares y algunos tipos de neuroborreliosis. Sin embargo, en Europa las manifestaciones cutáneas crónicas y, en general, las manifestaciones neurológicas son más frecuentes (Caride, 2002) (Tabla 2).

### **Fase inicial o aguda (infección localizada)**

En la anamnesis, los pacientes no recuerdan con frecuencia la picadura de los ixódidos, posiblemente debido al escaso tamaño de las ninfas. Después de un periodo de incubación de 3 a 32 días, suele observarse el EM (Tabla 3 y Figura 14) en el sitio de mordedura de la garrapata, que aparece como una mácula o pápula roja que se extiende poco a poco hasta formar una lesión anular grande y que suele ser indoloro.

A medida que el diámetro de la lesión aumenta, suele aparecer un borde externo rojo vivo con palidez central parcial.

A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, se observan varios anillos rojos por dentro del más externo



**Figura 14.** Eritema migratorio característico de la Enfermedad de Lyme (Steere *et al.*, 2016).

o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión.

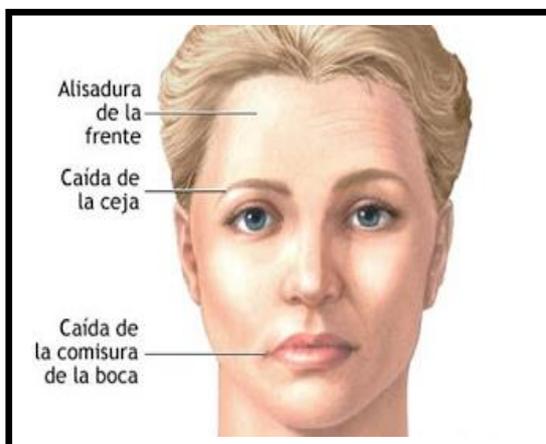
Al ser esta lesión patognomónica, es importante destacar que hasta un 20% de los pacientes carecen de esta manifestación cutánea característica (Wang *et al.*, 1999; Kurtenbach *et al.*, 2002; Longo *et al.*, 2017).

### **Fase de diseminación temprana**

Tras días o semanas después de presentarse el EM, puede haber una diseminación por vía hemática y se presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias parecidas a la lesión inicial. Aparecen a su vez una serie de síntomas inespecíficos como cefaleas intensas, rigidez leve del cuello, fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias, profundo malestar general y fatiga. Con menos frecuencia se han descrito linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis o edema testicular. Excepto la fatiga, que suelen ser constante, estos síntomas tienden a mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en pacientes no tratados.

Varias semanas o meses después, un 15% de los enfermos pueden presentar alteraciones neurológicas importantes, como meningitis, signos leves de encefalitis, neuritis de los pares craneales (como parálisis facial) (Figura 15), radiculoneuropatía sensitiva o motora, neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelosa o mielitis, de manera aislada o en diversas combinaciones.

En Europa, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, al que sigue la aparición de pleocitosis en el LCR aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. Esas anomalías neurológicas tempranas, suelen desaparecer por completo en meses, pero, en casos raros, se presenta después alguna neuropatía crónica (Tabla 2).



**Figura 15:** Parálisis facial  
(<http://laenfermedaddelyme24.blogspot.com>).

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, cerca de un 8% de los enfermos genera un trastorno cardíaco. La alteración más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular. El deterioro cardíaco persiste por unas cuantas semanas en la mayoría de los casos, pero en los pacientes que no reciben tratamiento muchas veces recurre. En Europa, se han observado casos de miocardiopatía crónica

causada por *B. burgdorferi*. En esta fase es frecuente el dolor musculoesquelético. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en articulaciones, tendones, bolsas serosas, músculos o huesos, por lo general sin edema articular, que dura horas o días en una o dos ubicaciones al mismo tiempo (Baranton *et al.*, 2001; Steere, 2001; Skinner Taylor, 2007; Longo *et al.*, 2017) (Tabla 2).

### **Fase crónica**

Unos meses después del comienzo de la infección alrededor del 60% de los pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico presenta artritis importante. La sintomatología típica la constituyen los episodios intermitentes de artritis de grandes articulaciones, en particular las rodillas, que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse unas pocas articulaciones pequeñas o sitios periarticulares, en especial durante los primeros episodios (Tabla 2).

Cuando se ve afectado de forma crónica el SNC la encefalopatía leve que afecta la memoria, el estado de ánimo o el sueño. Sin embargo, la neuropatía periférica más común es la polineuropatía axónica que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular (Longo *et al.*, 2017) (Tabla 2).

La encefalomiелitis, es una alteración rara que parece asociarse con la infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica. La acrodermatitis crónica atrófica, que es la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se relaciona sobre todo con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia (Tabla 3).

Las características básicas de la borreliosis de Lyme son semejantes en todo el mundo, pero se han detectado variaciones regionales, que predominan entre la enfermedad que aparece en Norteamérica, causada de manera exclusiva por *B. burgdorferi* y, la variante de Europa, que se debe en especial a *B. afzelii* y *B. garinii*. Con cada una de las especies de *Borrelia*, la infección suele comenzar con el EM. Sin embargo, las cepas de *B. burgdorferi* suelen diseminarse con amplitud en el este de Estados Unidos; son una especie con singular potencial para la inducción de artritis y puede inducir enfermedad resistente a antibióticos. De modo típico, *B. garinii* muestra una diseminación menos amplia, pero manifiesta gran neurotropismo y puede originar encefalomiелitis por *Borrelia*. Muchas veces, *B. afzelii* sólo infecta la piel, pero puede persistir en la misma y provocar diferentes dermatoborreliosis, entre las cuales se encuentra la acrodermatitis crónica atrófica (Fajardo y Fajardo, 1994; Longo *et al.*, 2017).

Los síntomas crónicos de la enfermedad de Lyme tienden a ser más generalizados o discapacitantes. Éstos incluyen fatiga, cefaleas intensas, mialgias difusas, dolor y rigidez articular, dificultad para la concentración y trastornos del sueño.

En cambio, las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, entre las que se encuentran artritis, encefalopatía y neuropatía, suelen vincularse con síntomas sistémicos mínimos. Actualmente, no hay pruebas de que esta sintomatología subjetiva tras tratamiento

**Tabla 2.** Manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Lyme en Norteamérica y Europa (García *et al.*, 2014). con antibióticos, se deban a una infección activa (Fajardo y Fajardo, 1994; Longo *et al.*, 2017).

Órgano afectado	Manifestaciones en común	Norteamérica ( <i>B. burgdorferi</i> )	Europa ( <i>B. afzelii</i> y <i>B. garinii</i> )
<b>Nervioso</b>			
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, parestias periféricas y radiculoneuritis) <sup>31</sup> 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  Encefalomiелitis grave, espasticidad, alteraciones cognitivas, producción marcada de anticuerpos intratecales (principalmente por <i>B. garinii</i> )
<b>Cardiovascular</b>			
Estadio II	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia, anomalías de la conducción (bloqueo AV), miocarditis y falla del ventrículo izquierdo	Carditis (4-10%) <sup>32</sup>	Carditis (0.3-4.0%)
Estadio III		No se han reportado	Cardiomiopatía dilatada
<b>Reumatológico</b>			
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)
Dorrieia (Estadio I/II)		morfea de garrapata, II: localizada en areola, lóbulo de la oreja, axila y escroto	sarcoidosis, sarcoma de Kaposi, picadura por artrópodos
ACA (Estadio III)	No se reporta	Segunda forma más común de dermatoborreliosis, más en mujeres de edad avanzada	Morfea, esclerodermia localizada
			dermatosis de Lyme, más frecuente en el lóbulo de la oreja y la areola
			Rara vez se reporta

**4.5.4. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico precoz en la enfermedad de Lyme es fundamental, ya que un retraso en la aplicación del tratamiento adecuado puede facilitar la aparición de las formas crónicas y más graves de la enfermedad.

Presentación en meses cálidos
Actividades campestres (posible contacto con garrapatas)
Fiebre
Eritema Migratorio
Parálisis facial
Artromialgia intensa

Por tanto, el diagnóstico de la EL se basa, en primer lugar, en la realización de una exhaustiva anamnesis y una exploración física minuciosa. Pero salvo en el caso de la presencia de eritema migratorio (patognomónico de la enfermedad), el resto de manifestaciones clínicas es muy variable (Longo *et al.*, 2017) (Tabla 4). Esto hace muy difícil un correcto diagnóstico clínico, por lo que la sospecha clínica debe confirmarse mediante diagnósticos directos y/o serológicos (Portillo *et al.*, 2014) (Figura 15).

**Tabla 4.** Aspectos a considerar en la anamnesis para el diagnóstico clínico (Longo *et al.*, 2017)

Los primeros signos de infección se hacen evidentes en pocas semanas o meses después de la picadura del ixódido, pero los tardíos lo hacen meses o incluso años más tarde. Las manifestaciones tempranas suelen responder adecuadamente a un correcto tratamiento antibiótico, mientras que las tardías pueden hacerse crónicas de ahí la importancia del diagnóstico precoz para el éxito del tratamiento (Vázquez-López *et al.*, 2015).

Respecto a los métodos directos, la identificación de *B. burgdorferi* por medio de cultivos es posible, si bien sólo han sido positivos en una fase temprana de la enfermedad (en particular en muestras de biopsia de lesiones cutáneas del eritema migratorio, con menos frecuencia en muestras de plasma y, en ocasiones, en las de LCR).

EL diagnóstico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es mucho mejor que el cultivo, para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial. Sin embargo, el ADN de *B. burgdorferi* muchas veces persiste varias semanas después de su eliminación con antibioticoterapia. Por otra parte, la sensibilidad de la PCR en el LCR de los pacientes con neuroborreliosis es mucho menor que en el líquido articular, mientras que la detección del DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre o de orina parece tener escasa o nula utilidad.

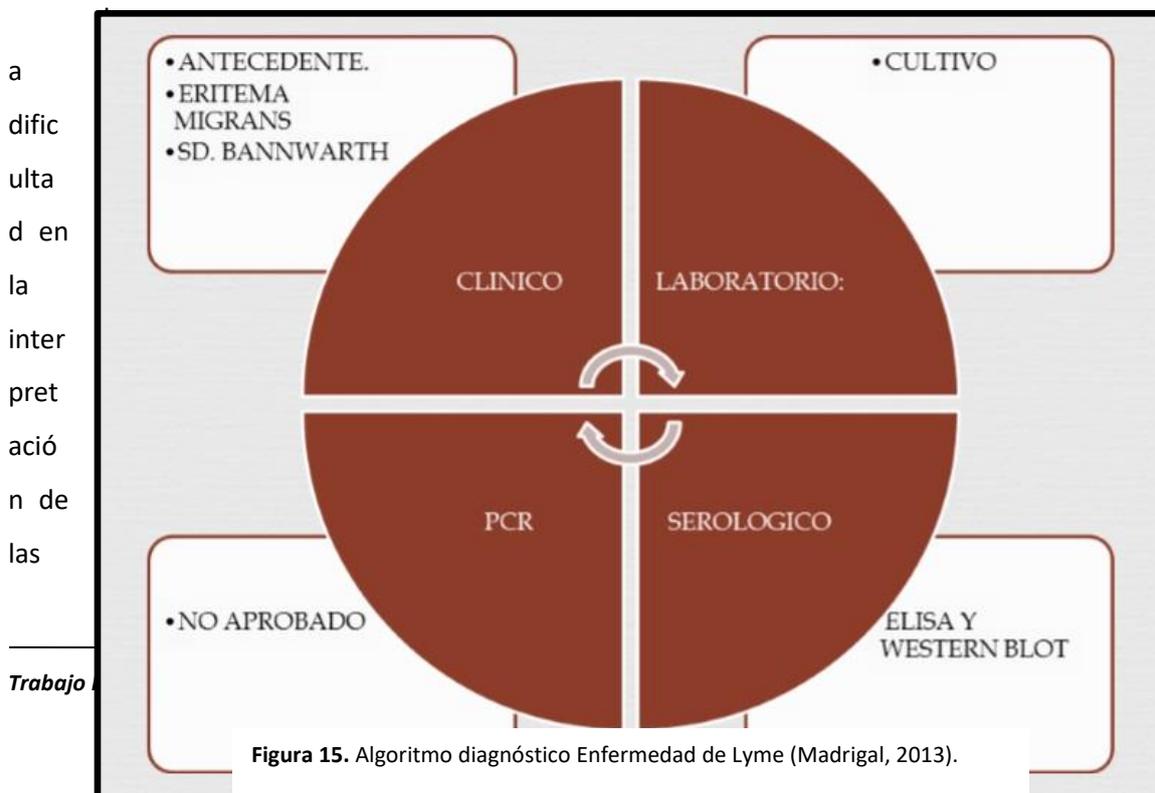
Por lo tanto, se recomienda una primera determinación serológica mediante enzimo inmunoanálisis (ELISA) y posterior confirmación mediante una prueba más específica como es el Western-Blot (en caso de que los resultados sean dudosos o positivos) (Vázquez-López *et al.*, 2015).

En los enzimoimmunoanálisis se detectan las IgM y las IgG séricas frente a *Borrelia* spp. pero se observa el inconveniente de que la IgM no se detecta en las primeras cuatro semanas post infección y la de IgG tras 6 a 8 semanas, por lo que a pesar de la importancia del diagnóstico precoz estos métodos no son muy útiles en las fases tempranas de la enfermedad.

Así, sólo del 20 al 30% de los pacientes tiene una respuesta positiva detectable en muestras de suero en fase aguda, en tanto que alrededor del 70 al 80% presentan esta respuesta durante la convalecencia (dos a cuatro semanas postinfección). Transcurridas de cuatro a ocho semanas tras la infección, periodo tras el cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG contra las espiroquetas (99%), según se ha establecido mediante la doble estrategia con ELISA y técnica de inmunotransferencia (Caride, 2002).

Además, la interpretación de estas pruebas sin apoyos clínicos ha de realizarse con precaución debido a la posibilidad de falsos positivos por reacciones cruzadas con otros microorganismos incluso con enfermedades autoinmunitarias. También se pueden producir falsos negativos en etapas tempranas de la enfermedad. Por último, pueden persistir concentraciones altas de IgG incluso tras un tratamiento exitoso y sin presencia de sintomatología (Steere *et al.*, 1997; Blaauw *et al.*, 1999; Skinner Tayloret *et al.*, 2007).

De todo lo expuesto se deduce que la limitación que tienen los métodos serológicos es que no permiten distinguir con claridad entre la infección activa y la inactiva. Por este motivo, según el American College of Physicians, se recomienda usar los métodos serológicos para detección de la enfermedad de Lyme sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de padecerla (Longo *et al.*, 2017).



pruebas serológicas, hace que los criterios de positividad no sean uniformes. Así, los criterios actuales adoptados por el CDC, consideran que el método de inmunotransferencia de IgM es positivo si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, incluso la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa podría representar un falso resultado positivo. Además, el uso o la interpretación inadecuados de la inmunotransferencia para IgM han influido en el diagnóstico incorrecto de la enfermedad de Lyme en pacientes con otras anomalías. Por otra parte, en la determinación de IgG se considera positiva una prueba de inmunotransferencia si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa.

En los casos de Europa, no hay un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia que genere niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

La prueba serológica de segunda generación más prometedora es el ELISA para IgG contra el péptido C6, de *B. burgdorferi*. Los resultados que se obtienen con esta prueba son similares a los que derivan de la estrategia estándar con dos pruebas (IgM y ELISA para IgG con inmunotransferencia). La ventaja principal del ELISA para péptido C6 es la detección temprana de una respuesta mediada por IgG, que hace innecesaria la prueba de IgM. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad de Lyme en fase avanzada tienen una respuesta contra el péptido C6 y esta prueba no es tan específica como la técnica de inmunotransferencia. Por eso, hoy en día sigue recomendándose una estrategia dual que incluya dicha técnica. (Kirby y Stafford, 2004; Longo *et al.*, 2017).

#### 4.5.5. TRATAMIENTO

En general, las distintas manifestaciones clínicas de la EL responden bien a la administración de antibióticos por vía oral. No obstante, hay casos en que es necesaria la administración intravenosa como en el caso de alteraciones neurológicas, en el bloqueo auriculoventricular o en determinados casos de artritis resistente al tratamiento por vía oral.

La elección del antibiótico va a depender en gran medida de la fase de la enfermedad y de los órganos que se vean afectados.

Así, en la fase inicial de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en varones y en mujeres no embarazadas. La amoxicilina, la acetil cefuroxima y la eritromicina (u otros macrólidos) constituyen alternativas de segunda, tercera o cuarta elección, respectivamente (Longo *et al.*, 2017).

Sin embargo, en la fase de diseminación o crónica, y cuando se ven afectadas las articulaciones (artritis de Lyme) y siempre que no exista afectación neurológica simultánea, se recomienda doxiciclina o amoxicilina durante 30 días.

En sujetos con artritis que no mejora con los antibióticos orales, conviene administrar un tratamiento con ceftriaxona intravenosa durante 28 días (Longo *et al.*, 2017). En los pacientes con artritis cuya inflamación articular persiste durante varios meses o incluso años después de recibir antibióticos orales e intravenosos quizá tenga resultado el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o antirreumáticos.

Cuando se presentan anomalías neurológicas objetivas (con la posible excepción de la parálisis facial aislada), en Estados Unidos suele utilizarse la administración parenteral de antibióticos. La ceftriaxona intravenosa, administrada durante 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima intravenosa o la penicilina G intravenosa también pueden ser eficaces. En Europa, se obtienen resultados similares con la doxiciclina oral y los antibióticos intravenosos en el tratamiento de la neuroborreliosis aguda.

En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado se recomienda el tratamiento intravenoso, y vigilancia cardíaca, pero no es necesario colocar un marcapasos permanente.

Respecto a la duración del tratamiento, en el caso de personas con infección limitada a la piel, casi siempre basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con

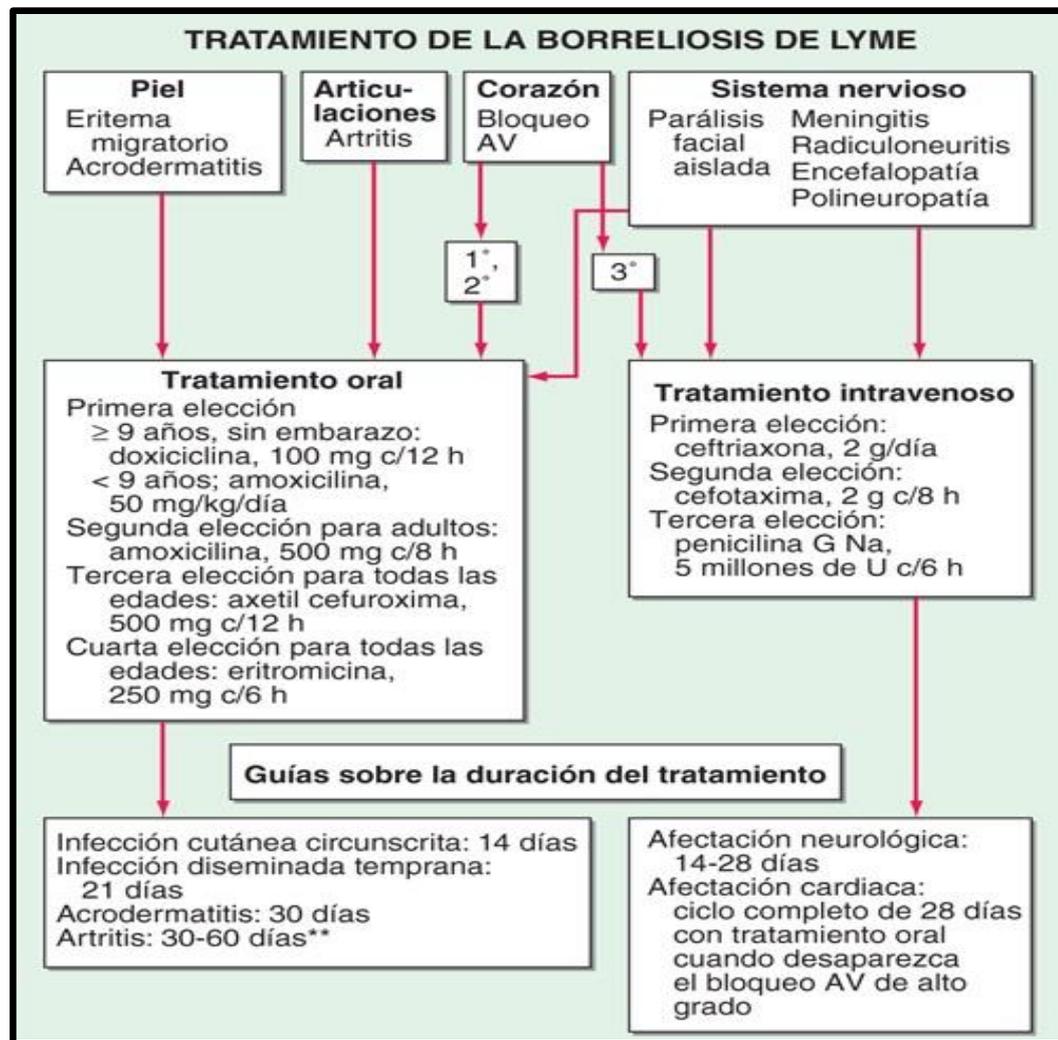


Figura 16. Algoritmo para el tratamiento de la Enfermedad de Lyme (Longo *et al.*, 2017).

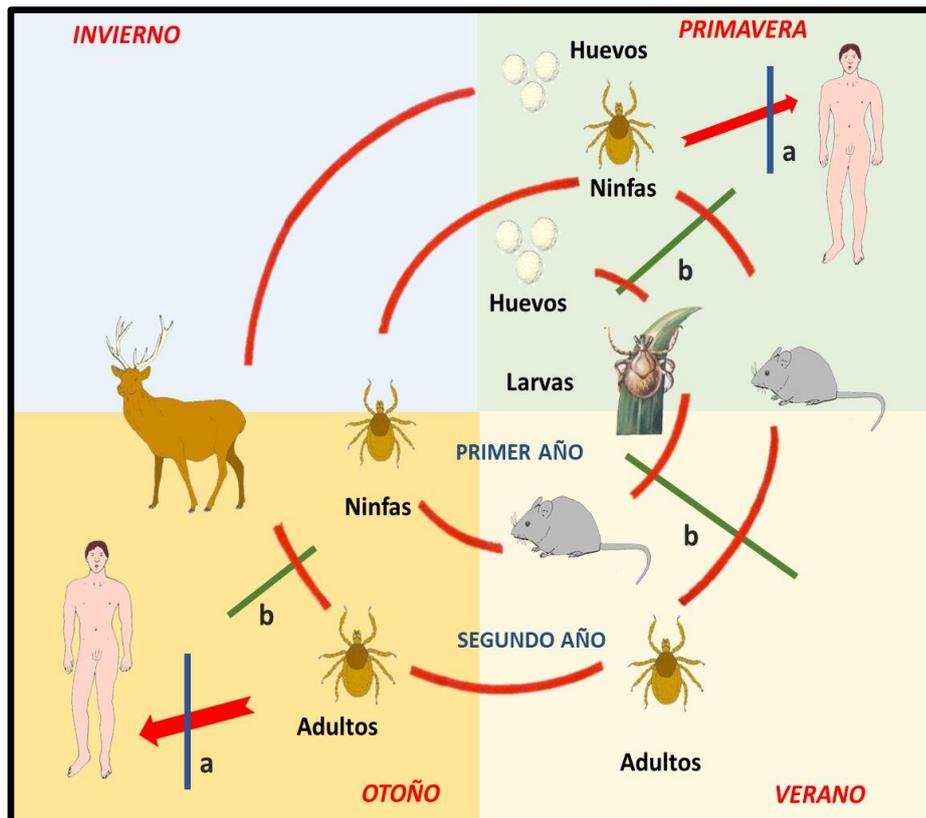
infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días.

En las infecciones asintomáticas, no hay consenso sobre la necesidad del tratamiento ni sobre la forma de hacerlo, pero normalmente se administra un ciclo de antibioticoterapia por vía oral. El 90% de los pacientes en fase temprana de la enfermedad de Lyme tratada con estas pautas posológicas tuvieron resultados satisfactorios. Algunos individuos indicaron haber tenido síntomas después del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recurrencia de la infección y casi nunca fue necesario emprender de nuevo el tratamiento. Normalmente no hay recidivas. No obstante, en alguna ocasión un paciente tal vez requiera un segundo ciclo antibiótico. En la Figura 16 se presenta un algoritmo del tratamiento

a seguir según los órganos afectados, incluyendo el antibiótico de elección, posología, vía de administración y duración del mismo.

#### 4.5.6. PROFILAXIS Y CONTROL

Las condiciones ecológicas favorables en determinadas zonas del planeta, el incremento en el número de casos de esta enfermedad y la dificultad para la prevención de la misma, hacen que actualmente la enfermedad de Lyme continúe siendo una infección que



**Figura 17.** Control y profilaxis de la Enfermedad de Lyme y sus vectores. a) En esta etapa del ciclo el reservorio humano puede utilizar repelentes y métodos físicos de barrera. b) En esta etapa del ciclo se pueden usar acaricidas contra el vector y eliminación de la vegetación. (Elaboración para presente trabajo: modificado de Piesman y Gern, 2008; Hayes y Piesman, 2003.)

preocupa a las autoridades sanitarias europeas y americanas.

Para la adopción de medidas profilácticas y de control, es imprescindible el conocimiento del ciclo biológico de los vectores, así como de la ecología y etología de los mismos.

Así, en la transmisión de la EL intervienen distintos eslabones en la denominada cadena epidemiológica como a) el hospedador humano, b) los vectores y c) los reservorios de

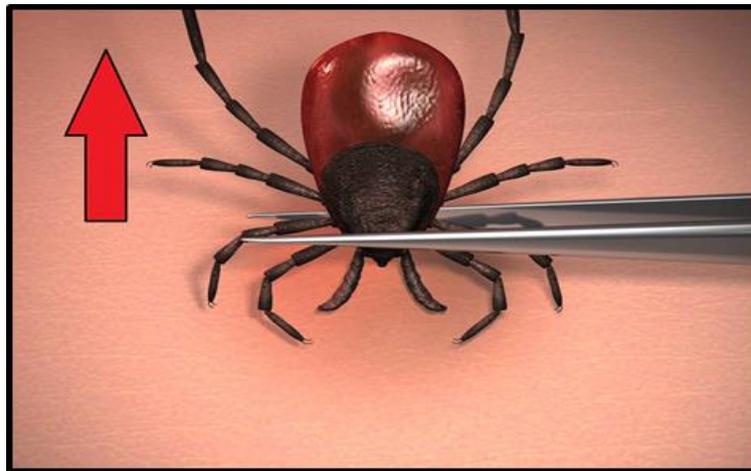
la infección en la naturaleza, así como una serie de factores abióticos. Podemos actuar por tanto sobre los distintos eslabones de esta cadena para impedir la transmisión (Figura 17).

#### Hospedador humano

Una de las principales medidas a adoptar es la protección con ropas que cubran toda la piel, con botas altas que permitan introducir el pantalón y de colores que nos permitan detectar las garrapatas oscuras sobre un fondo claro (no blanco a poder ser). Si además estas ropas se tratan con insecticidas, como permetrina, la protección será más segura (Hayes y Piesman, 2003; Eisen *et al.*, 2017). En las zonas desnudas se usarán repelentes como N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET) (Figura 17).

Otras medidas protectoras para prevenir la enfermedad de Lyme son evitar las zonas infestadas por garrapatas. Si no puede evitarse, conviene ducharse lo antes posible cuando se retorna de esos lugares, realizando una inspección exhaustiva de algunas zonas del cuerpo (cabello, zonas detrás de la rodilla, axilas, ingle) donde estos artrópodos pueden localizarse.

Si la picadura ya se ha producido, conviene extraer el ixódido lo antes posible



**Figura 18.** Método de extracción correcta de una garrapata (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

(preferiblemente antes de 24 horas) para evitar la posible transmisión de un agente patógeno.

Finalmente, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, se puede administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la cual se evita de manera eficaz la enfermedad de Lyme si se administra en las siguientes 72 horas de ocurrida la picadura (Kahl *et al.*, 1998; Crippa *et al.*, 2002). Una vez detectadas las garrapatas en la piel, es importante proceder a su extracción de forma correcta (Figura 18) para no inducir la entrada de patógenos e impedir, asimismo, que las piezas bucales del artrópodo queden

introducidas bajo la piel. Así, debe sujetarse con firmeza, con ayuda de unas pinzas, la zona del gnatosoma, sin presionar en el idiosoma, para a continuación tirar verticalmente sin girar ni doblar las pinzas. Actualmente, también se pueden adquirir instrumentos para la eliminación de garrapatas.

Toda esta información debe ser transmitida a la población en riesgo bien a través de los profesionales sanitarios o con la ayuda de folletos informativos como los que están disponibles en CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

#### Los vectores (garrapatas duras)

La actuación sobre los ixódidos implica el conocimiento de la biología y etología de los mismos para saber dónde y cuándo realizar las actividades de control.

Así, y puesto que en las garrapatas no nidícolas éstas se encuentran en muchas ocasiones en la vegetación, una de las acciones consiste en la eliminación de hierbas, hojas secas, quema de rastrojos, establecimiento de barreras sin vegetación etc, alrededor de las viviendas para impedir el acceso de los vectores a zonas habitadas (Figura 17).

Estas medidas domésticas se pueden completar con actividades desarrolladas por empresas especializadas y que combinan diferentes métodos como: a) Uso de bacterias, virus, hongos o nematodos parásitos contra las garrapatas (Stafford *et al.*, 1996; Samish *et al.*, 2008) y b) Uso de acaricidas sobre vegetación o zonas ajardinadas o en el interior de viviendas (George *et al.*, 2008).

#### Los reservorios

Los intentos por controlar las poblaciones de reservorios pueden ser efectivas, pero a la vez complicados. Esta actuación implica también un conocimiento de cuáles son las especies que actúan como reservorio en distintas zonas geográficas. Así, actuaciones contra roedores en localizaciones donde no son el reservorio principal pueden llevar a un fracaso en la medida adoptada (Figura 17).

Una de estas medidas es el uso general de acaricidas para la eliminación de las poblaciones de garrapatas sobre cualquier hospedador. Sin embargo, estas medidas no han sido muy aceptadas por la población debido a la toxicidad (Hayes y Piesman, 2003). Los nuevos métodos tratan de realizar una acción acaricida selectiva contra los reservorios frecuentes en cada localización de forma directa o mediante la utilización de cebos con acaricidas (George *et al.*, 2008).

#### **4.5.7. VACUNAS**

Como en otras enfermedades infecciosas, la búsqueda de la inmunización de la población susceptible que evite la transmisión del agente etiológico es la mejor manera de luchar contra la EL. Puesto que por seguridad no han de usarse las bacterias enteras, deben identificarse moléculas con capacidad antigénica para la elaboración de vacunas. Sin embargo, en el caso de la EL, esto es muy difícil debido a que son muchas las cepas causales y muy alta la capacidad de las bacterias para modificar sus proteínas de membrana.

En la década de los años noventa del pasado siglo, se diseñó una vacuna basada en la elaboración de productos Osp A por técnicas de ADN recombinante (Skinner Taylore *et al.*, 2007). Si bien, se comercializó, no tuvo aceptación ni por parte de los médicos ni de la población debido a que necesitaba varias dosis inyectadas para inmunizar y no obtenía una protección frente a todas las genoespecies (Steere *et al.*, 2004).

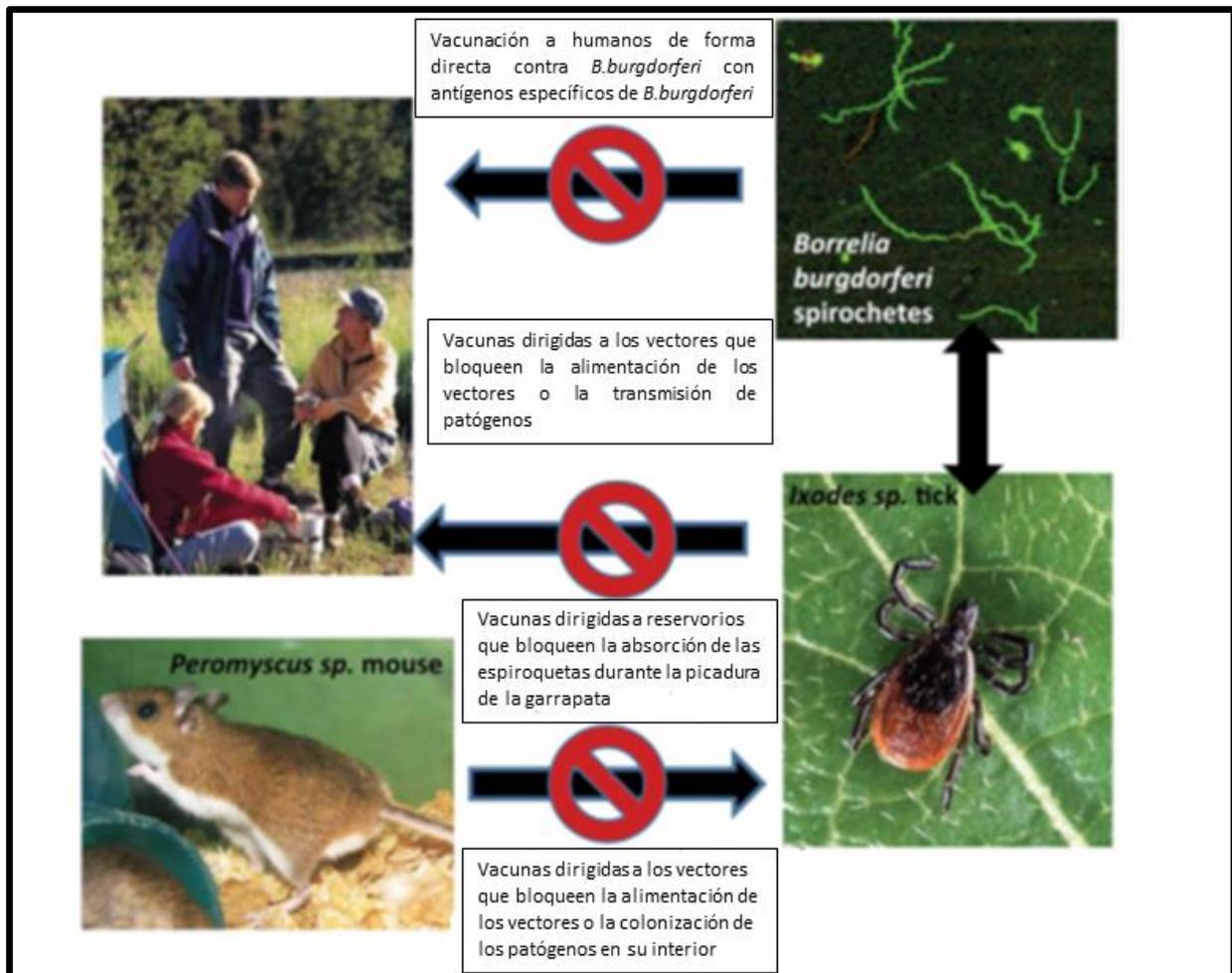
En la actualidad, el aumento en el número de casos de la EL ha hecho que resurja el interés por obtener la inmunización frente a *B. burgdorferi* sl. En este sentido las proteínas de superficie externas (OspA, OspB, OspC, DbpA) siguen siendo los antígenos ensayados para inducir la síntesis de anticuerpos.

Sin embargo, aunque se sigue investigando aquellas moléculas que pueden ser efectivas en el hospedador humano, los esfuerzos se dirigen también a conseguir la inmunidad de los reservorios frente a las borrelias o frente a las picaduras de las garrapatas. Además, se intentan diseñar vacunas dirigidas a los vectores que impidan su infección o que bloqueen las proteínas que facilitan la transmisión de los agentes patógenos a los vertebrados (Embers y Narasimhan, 2013) (Figura 19).

Así, para la inmunización de los reservorios (roedores, por ejemplo) la estrategia se dirige hacia la obtención de antígenos que sean efectivos por vía oral y la vacuna pueda ser administrada en cebos a los vertebrados que puedan participar en ciclos enzoóticos. Para el bloqueo de la transmisión también se han identificado diferentes moléculas antigénicas procedentes de las garrapatas con el fin de impedir las picaduras (Embers y Narasimhan 2013).

Para el diseño de vacunas que impidan las picaduras de los vectores y/o la transmisión del agente patógeno por parte de la garrapata, es conveniente tener en cuenta que las glándulas salivales de los ixódidos, secretan moléculas farmacológicamente activas que actúan como inhibidores del complemento, anticoagulantes, antihistamínicos e inhibidores de distintas proteínas. De todas ellas, algunas han sido ensayadas por su potencial para bloquear la alimentación de los estados de ninfa y adultos (principales fases responsables de la infección de humanos) con resultados prometedores.

Por lo tanto, la vacunación de los hospedadores humanos o de las poblaciones de reservorios frente a las espiroquetas y/o frente a determinadas proteínas de la saliva de las garrapatas, no son excluyentes y su combinación puede ayudar a conseguir el control de la EL (Tsao *et al.*,2012;Embers y Narasimhan, 2013).



**Figura 19.** Puntos en los se puede interrumpir la transmisión de *B. burgdorferi* a los humanos mediante la vacunación (Modificada de Embers y Narasimhan, 2013).

## **5.- CONCLUSIONES**

1. La enfermedad de Lyme es endémica en Europa, amplias zonas de Norteamérica y en menor medida en Asia y es, probablemente, la infección bacteriana más frecuente transmitida por garrapatas en el mundo.
2. La incidencia en las dos últimas décadas ha crecido, debido según algunos autores, a la expansión en la distribución de los ixódidos vectores y al aumento de las actividades humanas al aire libre. Este incremento en la incidencia puede ser incluso mayor del descrito, ya que por una parte la EL no es una enfermedad de declaración obligatoria y el diagnóstico puede no confirmar todos los casos.
3. El elevado número de genoespecies con diferentes tropismos y capacidad patógena hace que la sintomatología sea diferente en distintas localizaciones geográficas.
4. La biología y distribución de los vectores es diferente en distintas zonas del planeta por lo que los ciclos epidemiológicos, incluyendo los hospedadores reservorios, van a ser también variables.
5. El diagnóstico se basa en un examen físico minucioso seguido de tests serológicos confirmativos. No obstante, la interpretación de los resultados puede resultar, en algunos casos, complicada.
6. El tratamiento de elección es la antibioterapia, si bien, en función de la sintomatología que presente el paciente, se seleccionará un antibiótico concreto y una vía de administración.
7. La mejor forma de lucha contra la enfermedad es la adopción de las medidas profilácticas adecuadas.
8. A pesar de que, en su momento, se comercializó una vacuna para la EL, ésta fue retirada y actualmente no existe ningún tipo de vacuna eficaz. No obstante, continúan las investigaciones con el fin de conseguir la inmunización de la población en riesgo y/o los reservorios de la EL.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

Baranton G, Seinost G, Theodore G, Postic D, Dykhuizen D. Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity. Res Microbiol. 2001; 152: 149-156.

Blaauw AA, van Loon AM, Schellekens JF, Bijlsma JW. Clinical evaluation of guidelines and two-test approach for Lyme disease. Rheumatology (Oxford). 1999; 38:1121-6.

Bowman AS, Nuttall PA. Ticks Biology, Disease and Control. 1ª ed. New York: Cambridge University Press; 2008.

Brisson D, Drecktrah D, Eggers CH, Samuels DS. Genetics of *Borrelia burgdorferi*. Annu Rev Genet. 2012; 46: 10.

Burgdorfer W. Discovery of the Lyme Disease Spirochete and Its Relation to Tick Vectors. Yale J Biol Med. 1984; 57:515-20.

Caride E. Epidemiología de “*Borrelia burgdorferi* s l” (enfermedad de Lyme) en un ecosistema de pinar de montaña supramediterráneo[Tesis doctoral]. Madrid. 2002. ISBN: 84-669-2154-0.

Centers for Disease Control and Prevention. 2015 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/lyme/resources/toolkit/factsheets/Hooks\\_Ticks-and-Lyme-Disease\\_Spanish-508.pdf](https://www.cdc.gov/lyme/resources/toolkit/factsheets/Hooks_Ticks-and-Lyme-Disease_Spanish-508.pdf)

Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease. Tick removal and testing. 2015 [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/lyme/removal/index.html>

Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR. Tired of Lyme borreliosis. Neth J Med. 2011; 69(3):101-11.

Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. Vector Borne Zoonotic Dis. 2002; 2(1):3-9.

D’Alessandro M, Loy A, Castagnola E. Management of Lyme Disease in European Children: a Review for Practical Purpose. Curr Infect Dis Rep. 2017; 19(8):27. doi: 10.1007/s11908-017-0582-9.

Eisen L, Rose D, Prose R, Breuner NE, Dolan MC, Thompson K *et al.* Bioassays to evaluate non-contact spatial repellency, contact irritancy, and acute toxicity of permethrin-treated clothing against nymphal *Ixodes scapularis* ticks. Ticks Tick Borne Dis. 2017; 8(6):837-849.

Embers ME, Narasimhan S. Vaccination against Lyme disease: past, present, and future. Front Cell Infect Microbiol. 2013; 3(6):1-15.

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.

- Fajardo M, Fajardo L. La enfermedad de Lyme. Acta Med Colomb. 1994; 19(4):193-98.
- Fernández P. Garrapatas que parasitan a las personas en Castilla y León, determinación por serología de su parasitismo y detección molecular de los patógenos que albergan[tesis doctoral]. Salamanca. 2003.
- Gállego J. Manual de parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. 3ª ed. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2007.
- García ME, Skinner C, Salas JC, Ocampo J. Enfermedad de Lyme: actualizaciones. Gac Med Mex. 2014; 150:84-95.
- George JE, Pound JM, Davey RB. Acaricides for controlling ticks on cattle and the problem of acaricide resistance. En\*: Bowman AS, Nuttall PA. Ticks Biology, Disease and Control. 1ª ed. New York: Cambridge University Press; 2008. 408-23.
- Gordillo-Pérez MG, Solórzano F, Velazquez E, Estrada G, Muñoz O, 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.
- Grigoryeva LA, Stanyukovich MK. Life cycle of the taiga tick *Ixodes persulcatus* (Acari: Ixodidae) in the North-West of Russia. Exp Appl Acarol. 2016; 69(3):347–357.
- Guerrero A. Borreliosis de Lyme en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001; 19(5):244-246.
- Habela M, Peña J, Corchero E, Sevilla RG. Garrapatas y Hemoparásitos transmitidos de interés veterinario en España manual práctico para su identificación.1ª ed. España: Schering Plough Animal Health; 2002.
- Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? N Engl J Med. 2003; 348:2424-30.
- Hornok S, Sándor AD, Beck R, Farkas R, Beati L, Kontschán J *et al.* Contributions to the phylogeny of *Ixodes (Pholeoixodes) canisuga*, *I. (Ph.) kaiseri*, *I. (Ph.) hexagonus* and a simple pictorial key for the identification of their females. Parasit Vectors. 2017; 10:545. DOI 10.1186/s13071-017-2424-x.
- <http://laenfermedaddelyme24.blogspot.com.es/p/reporte-de-algunos-estudios.html>. [en línea]. [Consultado en Mayo 2018].
- [https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=ixodes&lang=2](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=ixodes&lang=2). [en línea]. [Consultado en Mayo 2018].
- <http://www.bristoluniversitytickid.uk/page/Ixodes+ricinus/26/#.WxWI5kiFNPZ>. Disponible en: Bristol University Tick ID online photographic guide to ticks. [en línea]. [Consultado en Mayo 2018].
- <http://www.infectionlandscapes.org/2011/02/lyme-disease.html>. [en línea]. [Consultado en Mayo 2018].
- <https://www.slideshare.net/FelipeLopo1/garrapatas-parasitologia>. [en línea]. [Consultado en Mayo 2018].

Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. Int J Syst Bacteriol. 1984; 34: 496-497.

Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. Zentralbl Bakteriol. 1998; 287(1-2):41-52.

Kurtenbach K, De Michelis S, Etti S, Schäfer SM, Sewell HS, Brade V *et al.* Host association of *Borrelia burgdorferi* sensu lato the key role of host complement. Trends Microbiol. 2002; 10(2): 74-79.

Lewis B. Treponimatosi and Lyme borreliosis connections: explanation for Tchefuncte disease syndromes?. Am J Phys Anthropol. 1994; 93: 455-475.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ª ed. Madrid: McGraw-Hill España; 2017.

López-Hortasa R, Castro-Torradob R, Poblador-Holguínc D y Calvo-Rivera C. Enfermedad de Lyme: la gran imitadora. SEMERGEN. 2008; 34(4):201-4.

Madrigal DC. Borreliosis de Lyme. Enfermedad de Lyme. 2013 [en línea]. [Consultado marzo 2018]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/carolinamadrira/borreliosis-de-lyme>.

Nathan DA, Kraus CK. Lyme Disease: Emergency Department Considerations. J Emerg Med. 2017; 52(6):815–824.

NIH History Office. Willy Burgdorfer. Flickr. 2017 [en línea]. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/historyatnih/33713226946/>.

Piesman J, Gern L. Lyme borreliosis in Europe and North America J. En\*: Bowman AS, Nuttall PA. Ticks Biology, Disease and Control. 1ª ed. New York: Cambridge University Press; 2008. 220-252.

Piesman J, Oliver JR, Sinsky RJ. Growth kinetics of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*) in vector ticks (*Ixodes dammini*). Am J Trop Med Hyg. 1990; 42(4): 352-357.

Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. Enfermedad de Lyme. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32(1):37-42.

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.

Ryffel K, Peter O, Rutti B, Suard A, Dayer E. Scored antibody reactivity determined by immunoblotting shows an association between clinical manifestations and presence of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. valaisiana* in humans. Journal of Clinical Microbiology. 1999; 37: 4086-4092.

Samish M, Ginsberg H, Glazer I. Anti-tick biological control agents: assessment and future perspectives. En\*: Bowman AS, Nuttall PA. Ticks Biology, Disease and Control. 1ª ed. New York: Cambridge University Press; 2008. 447-69.

Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease United States, 2008-2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017; 66(22):1-12.

Service M. *Medical entomology for students.* 5ª ed. New York: Cambridge University Press; 2012.

Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas. Borreliosis de Lyme. Características clínico epidemiológicas de la infección en el principado de Asturias. Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General De Salud Pública, Consejería De Sanidad. Asturias: 2014 [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <file:///E:/TFG%20ENFERMEDAD%20DE%20LYME/NUEVO%206%20ENFERMEDAD%20LYME.pdf>.

Sistema de Información Microbiológica. Informe anual del sistema de información microbiológica 2000-2016. [en línea]. [Consultada en mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml>.

Skinner Taylor CM, Flores González MS, Colunga Pedraza IJ, Salinas Palacios CK, Garza Elizondo MA. Enfermedad de Lyme. *Medicina Universitaria.* 2007; 9(34):24-32.

Spielman A, Wilson ML, Levine J, Piesman J. Ecology of *Ixodes dammini* borne human babesiosis and Lyme disease. *Annu Rev Entomol.* 1985; 30: 439-460.

Stafford KC, Denicola AJ, Magnarelli LA. Presence of *Ixodiphagus hookeri* (Hymenoptera: Encyrtidae) in two Connecticut populations of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 1996; 33(1):183-8.

Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(8):1093–1101.

Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Med Clin North Am.* 1997; 81:179-94.

Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 115-125.

Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Andymann WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Reu.* 1977; 20: 7-17.

Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR *et al.* Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16090.

Telford III SR, Fikrig E. Progress towards a vaccine for Lyme Disease. *Clin Immunother.* 1995; 4 (1): 49-60.

Tsao K, Fish D, Galvani AP. Predicted outcomes of vaccinating wildlife to reduce human risk of Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; 12(7): 544-51.

Uría DF, Calatayud M, Mongelos JM, Miguel MD, Cobos A, Suárez T. Meningopolineuritis como manifestación de la enfermedad de Lyme. *Med Clín.* 1987; 89: 381-383.

Van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Simões M, Rood E, van Pelt W, Zeller H, Van Bortel W. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill.* 2017;22(27):1-9. pii=30569.

Vázquez-López ME, Pego-Reigosa R, Díez-Morrondo C, Castro-Gago M, Díaz P, Fernández G *et al.* Epidemiología de la enfermedad de Lyme en un área sanitaria del noroeste de España. *Gac Sanit.* 2015; 29(3):213-216.

Wang G, Van dam AP, Schwartz I, Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 633-653.

Xu Q, McShan K, Liang FT. Modification of *Borrelia burgdorferi* to overproduce OspA or VlsE alters its infectious behavior. *Microbiology.* 2008; 154(11):3420-9.