

# Actualización sobre la enfermedad de Lyme

## Update on Lyme disease

Jarendy Cortes Franco, Andrea Merlín López, Yeritzia Morales Jaimes, Juliana Sared Palafox Hernández,  Jesús G. Rodríguez Diego\*,  Javier L. Olivares Orozco



<https://eqrcode.co/a/OL7Kba>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Agrícola y Animal. Dirección de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco (UAM-X). Calzada del Hueso No. 1100.Col. Villa Quietud, Delegación Coyoacán, México.

**RESUMEN:** Con el objetivo de realizar una actualización sobre la enfermedad de Lyme, se consultaron las fuentes informativas Academic Search Complete (EBSCO), Scopus y Web de la Ciencia entre los años 2000 a 2021. Como estrategia de búsqueda se utilizaron los descriptores: “Enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus* y mordeduras por garrapatas”. La información obtenida evidenció que, en México, se conocen los primeros casos de la enfermedad desde 1991. Actualmente, en el complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) se reconocen 19 genoma-especies: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmani*, *B. bissettii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. andersonii*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. sinica*, *B. californiensis*, *B. yangtze*, *B. carolinensis*, *B. americana*, *B. kurtenbachii* y *B. finlandensis*. Las primeras ocho son consideradas patógenas al hombre. En Norteamérica, *B. burgdorferi* se transmite, fundamentalmente, por *I. scapularis* e *I. pacificus*, mientras que en Europa y Asia *I. ricinus* e *I. persulcatus*, respectivamente, son reconocidos como vectores. Varias especies del género (*I. affinis*, *I. parvicinus*, *I. ricinus* e *I. boliviensis*), así como del género *Amblyomma*, se han descrito en el Perú como vectores. Entre los reservorios de la enfermedad figuran los ratones *Peromyscus leucopus* y *Apodemus leucopus*, así como el venado cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Se reconocen tres etapas de la enfermedad: temprana localizada, temprana diseminada y tardía. El diagnóstico depende de los resultados de las pruebas y de la presencia de manifestaciones clínicas, en tanto la técnica ELISA y el PCR tiempo real son efectivos en el diagnóstico. Los antibióticos amoxicilina, doxiciclina y ceftriaxona son efectivos en el tratamiento. A finales de 2020, se aprobó una vacuna en fase de prueba por Administración de Alimentos y Medicamentos para ser evaluada en personas. El ensayo clínico en fase 1, con 66 personas del estado de Nebraska, comenzó a finales de febrero de 2021.

**Palabras clave:** Enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*, mordeduras por garrapatas.

**ABSTRACT:** With the aim of performing a bibliographic update on Lyme disease, the information sources Academic Search Complete (EBSCO), Scopus and Web of Science were consulted from 2000 to 2021. The following descriptors "Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus* and tick bites" were used as a search strategy. The information obtained showed that the first cases of the disease have been known in Mexico since 1991. Currently within the *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) complex, 19 genome-species are recognized: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbs), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmani*, *B. bissettii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. andersonii*, *B. tanuki*, *B. turdi*, *B. sinica*, *B. californiensis*, *B. yangtze*, *B. carolinensis*, *B. americana*, *B. kurtenbachii*, and *B. finlandensis*. The first eight are considered pathogenic to humans. In North America, *B. burgdorferi* is mainly transmitted by *I. scapularis* and *I. pacificus*, while *I. ricinus* and *I. persulcatus* are recognized as vectors in Europe and Asia. Several species of the genus (*I. affinis*, *I. parvicinus*, *I. ricinus*, and *I. boliviensis*), as well as the genus *Amblyomma* have been described as vectors in Peru. Reservoirs of the disease include mice *Peromyscus leucopus* and *Apodemus leucopus*, as well as white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). Three stages of the disease are recognized: early localized, early disseminated and late. Diagnosis depends on test results and the presence of clinical manifestations; in addition, ELISA and real-time PCR techniques are effective in diagnosis. The antibiotics amoxicillin, doxycycline and ceftriaxone are effective in the treatment. In late 2020, a vaccine in trial phase was approved by the Food and Drug Administration for testing in humans. Phase 1 clinical trial began in late February 2021 in the state of Nebraska using 66 individuals.

**Key words:** Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*, tick bites.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme o borreliosis es una enfermedad infecciosa causada por espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi sensu lato*) (1). Constituye un proceso multisistémico, bien definido, de distribución mundial que se transmite a través de la picadura de garrapatas de la familia Ixodidae;

aunque también *Amblyomma* spp. puede jugar ese papel (2, 3).

La enfermedad puede afectar tanto a diferentes especies animales (caballos, gatos, ovejas, perros, vacas) como al hombre. La característica zoonótica de la enfermedad es importante para implementar las medidas adecuadas encaminadas al tratamiento, la prevención y el control de esta (4).

\*Autor para la correspondencia: Jesús G. Rodríguez Diego. E-mail: [jesus122001mx@yahoo.es](mailto:jesus122001mx@yahoo.es)

Recibido: 17/03/2021

Aceptado: 14/08/2021

La enfermedad de Lyme es de notificación inmediata obligatoria a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), así como a las dependencias oficiales de salud animal y sanidad acuícola (5).

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la enfermedad de Lyme, en el mundo y en México.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la Enfermedad de Lyme en las fuentes informativas Academic Search Complete (EBSCO), Scopus y Web de la Ciencia, entre los años 2000 a 2021, con el fin recabar información acerca de la enfermedad de Lyme en distintas especies domésticas y el hombre. Como estrategia de búsqueda se utilizaron los descriptores: "Enfermedad de Lyme; *Borrelia burgdorferi*; *Ixodes ricinus*; mordeduras por garrapatas".

## DESARROLLO

### Antecedentes

La espiroqueta, motivo de revisión, fue hallada en el tubo digestivo de garrapatas del género *Ixodes* por Burgdorfer en 1984 (6), de ahí el nombre *B. burgdorferi*.

En noviembre de 1975, se detectaron dos casos de artritis reumática juvenil en el departamento de salud estatal de Connecticut, Estados Unidos. Posteriormente, se detectaron más casos con los mismos signos, por lo que se pensó que se trataba de alguna epidemia. Esta artritis afectaba a uno de cada 100 000 niños; de 12 000 habitantes del poblado de Old Lyme. Al comienzo del proceso, el 25 % de los afectados presentaban un eritema cutáneo, al menos una o varias semanas antes de observarse síntomas artríticos. El eritema comenzaba como una pápula roja que se expandía hasta generar una lesión con una apariencia de "ojo de buey" de 10 a 50 cm de diámetro, lo que despertó la sospecha de los doctores que se trataba de la picadura de un insecto (7). Posteriormente, se observaron espiroquetas en las muestras de sangre de las personas que presentaron la artritis, confirmando que la enfermedad era causada por este tipo de microorganismo (8).

En México se reconocen los primeros casos desde 1991. En 1999, se realizaron dos encuestas serológicas en el país; la primera en casos humanos con linfocitoma borreial con una prevalencia del 1,1 % y la segunda, en venado cola blanca de los estados de Coahuila y Nuevo León, con una prevalencia del 3 % (8). Uno de los casos positivos fue un paciente que refirió recibir mordeduras por garrapatas 18 meses previos en las piernas y el cuello durante su estancia en Tequesquitengo, en el estado Morelos (9). En dicho paciente, se constató cansancio, mareo, dolores musculares, ar-

tritis, pérdida de peso y alteraciones en la memoria reciente. Se establecieron diagnósticos diferenciales y se realizó estudio de inmunoglobulinas por Western blot para *B. burgdorferi*, con lo que se estableció el diagnóstico de manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme.

Más recientemente, Guevara-Valmaña *et al.* (10) notificaron el caso de una paciente de 29 años, originaria y residente de la Ciudad de México, que inició su padecimiento con dolor en el segundo dedo de la mano izquierda posterior a una visita al bosque de Aragón. Luego de múltiples pruebas negativas, se realizó Western blot y se obtuvo un resultado positivo para *B. burgdorferi*. De esta manera se estableció el diagnóstico definitivo de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México.

### Agente etiológico

En el complejo Bbsl se reconocen actualmente 19 genoma-especies: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbsl), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmani*, *B. bissettii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. andersonii*, *B. tanuki*, *B. turdi*, *B. sinica*, *B. californiensis*, *B. yangtze*, *B. carolinensis*, *B. americana*, *B. kurtenbachii* y *B. finlandensis*. Las primeras ocho se consideran patógenas al hombre (11).

La enfermedad de Lyme es causada en muchos países, principalmente, por la espiroqueta *B. burgdorferi* en Europa y Asia; *B. afzelli* y *B. garinii* pueden ser también agentes causales (11).

El genoma de Bbsl es relativamente pequeño, lo que refleja probablemente su modo de vida como parásito obligado. Este género carece de la maquinaria reconocida convencionalmente para la síntesis de nucleótidos, aminoácidos, ácidos grasos y cofactores enzimáticos, los que tienen que obtener del hospedero (12).

El ciclo de transmisión involucra garrapatas, ácaros hematófagos como vectores y roedores, móridos y cricétidos como reservorios. La garrapata del género *Ixodes* es el principal vector involucrado en los casos de borreliosis; dicha garrapata es infectada cuando se alimenta de la sangre de un animal infectado (13). La enfermedad de Lyme puede ser transmitida durante cualquier estadio de la garrapata, desde larvas hasta adultos; sin embargo, no todas las garrapatas que ingieren sangre acabarán siendo infectadas (13).

El tiempo necesario para la transmisión de los microorganismos por las garrapatas, una vez que comienzan a alimentarse sobre el hospedero, varía según el genoma-especie. *B. afzelli* se transmite durante las primeras 24 horas (h), mientras que *B. burgdorferi sensu stricto* requiere más de 48 h (12,24). La saliva de la garrapata contiene numerosas sustancias, entre las que se encuentran anticoagulantes y otras que modulan la respuesta inmune del hospedero y actúan como anestésicos que hacen indolora la mordedura, por lo que solo 50 a 70 % de los pacientes las recuerdan (12).

## Vector y reservorios

*Borrelia* spp. existe en la naturaleza en un ciclo enzoótico, en garrapatas, mayormente del género *Ixodes*. En Norteamérica, se transmite fundamentalmente por *I. scapularis* e *I. pacificus*, mientras que en Europa y Asia *I. ricinus* e *I. persulcatus*, respectivamente, son reconocidos como vectores. Varias especies del género (*I. affinis*, *I. parvicinus*, *I. ricinus* e *I. boliviensis*), así como del género *Amblyomma*, se describen como vectores en el Perú (3).

En Argentina se refiere que una fracción de la población de *I. parvicinus* está infectada con Bbsl. Esa especie se encuentra distribuida en todo Sudamérica (3).

En México, la garrapata *I. scapularis* está distribuida en el Noreste del país (Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí), en el Centro (Hidalgo, Durango), Golfo (Veracruz), Península de Yucatán (Campeche y Quintana Roo) e *I. pacificus* en Baja California, Baja California Sur, Sinaloa, Nayarit y Jalisco (4).

Los ácaros pertenecientes a la especie *Trombicula autumnalis*, endémicos de la selva peruana y en Argentina, donde se les conoce como “isangos” o “bichos colorados”, se considera que puedan servir como vectores de *B. burgdorferi*, como se ha demostrado en otras partes del mundo (3).

Existen otros vectores en los que se han demostrado la presencia de Bbsl en sus intestinos, pero no se ha constatado la transmisión a humanos o animales. Entre estos se encuentran mosquitos de los géneros *Aedes*, *Culex* y *Anopheles*, y las moscas del caballo y del venado (12).

Los mamíferos constituyen los reservorios principales. Un reservorio bastante importante en la patología de la enfermedad de Lyme es el ratón *Peromyscus leucopus* (12) y el de patas blancas *Apodemus leucopus*, que es el principal hospedero competente en Estados Unidos. En Europa, *Apodemus flaviculus* es el principal reservorio (4).

Por otro lado, el venado cola blanca (*Odocoileus virginianus*) también suele ser importante en el ciclo de *Borrelia*, al ser un hospedero de la garrapata *I. ricinus*. Es que sin la presencia del venado desciende notablemente el número de garrapatas, y de esa manera disminuyen los riesgos de propagación de garrapatas infectadas y, por ende, menos casos de Enfermedad de Lyme (4).

En Sudamérica, varias especies de aves, roedores y lagomorfos, como la liebre, se han propuesto como reservorios (3). También se reportan como reservorios reptiles (lagartijas) y aves, fundamentalmente las migratorias, que tienen un papel importante en la diseminación de garrapatas hacia otras regiones. La presencia de Bbsl o la respuesta de anticuerpos contra esta también se ha documentado en animales domésticos como perros, caballos, ganado bovino y gatos, los que pueden desarrollar la enfermedad (12).

No hay reportes de transmisión transovárica en el ixodido, sin embargo, los animales domésticos resultan ser un gran riesgo al portar a las garrapatas infectadas con *Borrelia* (14).

## Epidemiología

La borreliosis de Lyme está distribuida en la mayor parte de los países europeos, algunos países de Asia y Estados Unidos. En Estados Unidos, durante 2015, el 95 % de los casos confirmados de enfermedad de Lyme fueron reportados en el noreste del país, predominantemente en los estados Vermont (incidencia del 78,4 %), Maine (74,7 %), Pennsylvania (57,4 %), Rhode Island (53,4 %), Connecticut (52,2 %), New Jersey (43,9 %), entre otros estados (15).

Existe evidencia de la presencia del agente microbiano en Uruguay y Argentina (16, 17). En México, en 2007, se reportaron los primeros casos de enfermedad de Lyme en los parques cercanos a la Ciudad de México: la Marquesa y el Nevado de Toluca. Además, en 2009 se confirmó la zona noreste de México como endémica de la enfermedad al reportar garrapatas infectadas con *B. burgdorferi* (10).

En los últimos años, en México se realizó una encuesta de garrapatas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para confirmar la identificación de especies vectores de *Borellia* spp. No obstante, los resultados no revelaron presencia del agente causal de la enfermedad de Lyme. En tanto, *Anaplasma phagocytophilum* fue el patógeno más comúnmente detectado, seguido por *Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*, *E. chaffeensis* y *R. amblyommii*. *Rhipicephalus sanguineus* fue la garrapata más frecuentemente positiva para los patógenos mencionados (18).

En México, queda por esclarecerse la situación a pesar de los distintos estudios realizados sobre la distribución de la garrapata *Ixodes*, en los estados del noreste mexicano incluyendo la zona transfronteriza de Texas y México, así como a lo largo del centro y sureste del país (2). Aún no hay evidencias que demuestran que la fauna de la capital mexicana juegue papel como hospedero intermediario, toda vez que la distribución y presencia de geno-especies patógenas de *B. burgdorferi* en perros y sus garrapatas no se ha investigado en detalle (10).

## Patogenia y manifestaciones clínicas

Para mantener su ciclo enzoótico, *B. burgdorferi* tiene que adaptarse a diferentes ambientes. Las proteínas Osp, OspA se expresan fundamentalmente durante el otoño, invierno y comienzo de la primavera, cuando la garrapata permanece inactiva (19). Cuando esta comienza a alimentarse a finales de primavera y verano, *Borrelia* expresa esencialmente OspC. De igual manera, *B. hermsii* aumenta la síntesis de otra lipoproteína,

Vsp33 (también llamada VmpC), homóloga de OspC, lo que sugiere una función, común para estas proteínas, relacionada con la transmisión de las espiroquetas de la garrapata al hospedador vertebrado (20).

Los estudios más recientes realizados por Davis *et al.* (21) señalan que el peptidoglicano (PG) se intercala entre el interior y el exterior de los didermos en la membrana de la envoltura celular y, con el uso de un enfoque proteómico, encontraron evidencia de una proteína asociada a peptidoglicanos (PAP) en *B. burgdorferi*. Se trata de la proteína A (NapA) que atrae a neutrófilos y protege el ADN celular del daño durante los momentos de estrés. Se localiza en el periplasma de la bacteria. La microscopía crio-electrónica indica que la NapA actúa como un faro molecular, exacerbando las propiedades patógenas del agente microbiano. Los autores afirman que la proteína bacteriana puede evolucionar mecánicamente, manteniendo la función biológica.

*B. burgdorferi* penetra en la piel en el sitio de la picadura de la garrapata. Entre tres y 32 días después, el microorganismo migra localmente en la piel cerca de este sitio, se disemina por vía linfática produciendo adenopatías regionales o se disemina en la sangre a otros órganos o a otros sitios de la piel. Inicialmente se produce una reacción inflamatoria (eritema migratorio) antes de que haya una respuesta de anticuerpos significativa frente a la infección (conversión serológica) (22).

La diseminación del microorganismo se facilita por la alta permeabilidad de los vasos sanguíneos y la activa penetración a través de las membranas endoteliales, la invasión de los diferentes tipos de tejido se produce como resultado de la adherencia a distintos tipos de células (fibroblastos y células endoteliales) y estructuras ampliamente distribuidas en el hospedero (8).

La respuesta inmune no suele ser eficaz para erradicar a la bacteria, al contrario, puede contribuir con la enfermedad al desarrollar un proceso reactivo y autoinmunitario y conducir finalmente a un daño neurológico. Dicha reacción antes mencionada se basa en la reactividad cruzada antigénica de epítomos comunes entre el agente y el hospedero, localizadas en las “proteínas de estrés o choque térmico”; estas reacciones van a actuar protegiendo a la bacteria del daño producido por componentes bactericidas como el calor, oxígeno, reactivos, entre otros (8).

Las manifestaciones de la enfermedad son diversas: desde cutáneas, articulares, cardíacas y sistémicas. De Aguinaga-Inurriaga *et al.* (23) reconocen tres etapas:

- Enfermedad temprana localizada: donde la lesión principal y característica de la enfermedad es el eritema migratorio.

- Enfermedad temprana diseminada: eritema migratorio múltiple, parálisis de nervios craneales (especialmente del nervio facial), meningitis y carditis.
- Enfermedad tardía: artritis, encefalopatía o polineuropatía subaguda.

La manifestación clínica más común en la forma temprana lo constituye el eritema migratorio, aunque puede haber manifestaciones neurológicas y cardíacas (9).

En pacientes de recién ingreso se reportan marcadores de inflamación de  $19 \times 10^3$  / $\mu$ L leucocitos y proteína C reactiva de 28 mg/dL (10).

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme se manifiestan desde la fase diseminada temprana hasta la tardía. La meningitis aséptica, las radiculopatías (síndrome de Bannwarth) o la afectación de pares craneales ocurren de manera temprana, mientras que las afecciones neurocognitivas, la encefalopatía y las alteraciones conductuales son típicas de la fase tardía. La tríada clásica de anomalías neurológicas agudas es la meningitis, la neuropatía craneal y la radiculoneuropatía motora o sensorial, aunque cada uno de estos hallazgos puede ocurrir solo (24).

No todos los animales infectados después de la mordedura de una garrapata pueden presentar la enfermedad clínica, ya que cuando *B. burgdorferi* se encuentra dentro del organismo, puede actuar como un patógeno persistente; de hecho, algunos estudios experimentales han sugerido que las espiroquetas pueden encontrarse fuera de las células y evadir la respuesta inmunitaria de una forma que aún no está determinada (14).

Por lo general, para considerar enfermedad de Lyme como un diferencial ante una poliartritis es necesario el antecedente referido de la picadura de garrapata, pero no es completamente imprescindible, debido a que muchos piquetes pasan inadvertidos (10).

## Diagnóstico

Los estudios realizados por Kugeler *et al.* (25) en Estados Unidos, en aproximadamente 476,000 pacientes entre 2010-2018, permitieron detectar y tratar pacientes afectados, lo que llevó a los autores a subrayar la necesidad de mejorar el diagnóstico con vistas a una mejor prevención.

Por lo general, el eritema migratorio se diagnostica clínicamente, ya que se desarrolla antes de que las pruebas serológicas se hagan positivas. En consecuencia, el diagnóstico de la enfermedad de Lyme depende tanto de los resultados de las pruebas como de la presencia de manifestaciones clínicas. Un eritema migratorio clásico es un fuerte indicador de la enfermedad de Lyme, especialmente cuando lo apoyan otros elementos (p. ej., una picadura reciente de garrapatas, la exposición a una zona endémica, síntomas sistémicos típicos) (26).

En las regiones donde la enfermedad de Lyme es endémica, muchos pacientes evidencian artralgias, cansancio, dificultad para concentrarse u otros síntomas inespecíficos. Algunos pacientes que presentan estos síntomas, pero no tienen antecedentes de eritema migratorio u otros síntomas de enfermedad de Lyme localizada temprana o diseminada temprana, tienen en realidad la enfermedad. En estos casos, los títulos de IgG elevados (con títulos normales de IgM) indican exposición en el pasado, no infección en el presente ni persistente, por lo que si se interpretan incorrectamente pueden llevar a tratamientos con antibióticos prolongados e innecesarios. No hay evidencias que vinculen a la infección por *B. burgdorferi* con este síndrome similar a una fibromialgia o a un síndrome de fatiga crónica (27).

Los títulos de anticuerpos agudos (IgM) y en la convalecencia (IgG) con dos semanas de diferencia pueden ser de utilidad; los títulos positivos obtenidos con ensayos de inmunoadsorción ligada a enzimas (C6 ELISA) deben confirmarse con electro transferencias de Western blot. Sin embargo, la seroconversión puede ser tardía (p. ej., > 4 semanas) o estar ausente (p. ej., en pacientes que recibieron terapia antibiótica), y los títulos positivos de IgG solos representan exposiciones previas. Si solo se detectan bandas de IgM en el electro transferencia de Western, especialmente mucho tiempo después de la exposición, los resultados suelen ser falsos positivos. Las pruebas de PCR (polymerase chain reaction, de sus siglas en inglés) de líquido cefalorraquídeo o de líquido sinovial suelen ser positivos cuando estos sitios están afectados (27).

En general, el diagnóstico del agente se basa en la caracterización clínica y pruebas de laboratorio. No obstante, debido a limitaciones en la detección directa de *B. burgdorferi sensu lato* se les ha dado más importancia a los métodos serológicos (28, 29).

La complejidad de la composición antigénica del microorganismo ha planteado desafíos para el serodiagnóstico de este. La diversidad genética y expresión diferencial de los genes del agente en pacientes, así como la heterogeneidad antigénica de las espiroquetas tienen implicaciones para el desarrollo de ensayos diagnósticos de laboratorio (28).

La prueba ELISA (Enzygnost) resulta un buen ensayo para el diagnóstico de pacientes con la enfermedad de Lyme, tanto para la detección de IgG e IgM (29).

Actualmente, el método más efectivo para el diagnóstico es el PCR en tiempo real. Los resultados obtenidos por Schwaiger *et al.* (30) evidenciaron la especificidad de ese ensayo con 48 diferentes cepas clínicamente relevantes del agente en cuestión donde no ocurrió reacción cruzada con las bacterias, los virus y los hongos evaluados. Con una sensibilidad analítica de 10 copias, se observó una excelente precisión dentro de las corridas y entre corridas. La presencia potencial de inhibidores de la ADN Taq polimerasa se monitoreó en cada muestra con un plásmido que con-

tenía la secuencia diana. Entre 56 muestras de líquido cefalorraquídeo tomadas de 54 pacientes con sospecha clínica de neuroborreliosis, una (1,8 %) dio positivo para *B. burgdorferi sensu lato*. También se detectó ácido desoxirribonucleico (ADN) en cinco (17,9 %) de 28 muestras de líquido sinovial y en una (20%) de cinco biopsias sinoviales de la membrana obtenidas a partir de 31 pacientes con artropatías. Con el fin de probar la ausencia de resultados falsos positivos, 84 muestras de 83 pacientes sin evidencia de la enfermedad de Lyme fueron investigados. Ninguna de estas muestras mostró cantidades medibles de ADN del agente.

### Diagnóstico diferencial

La enfermedad diseminada temprana puede asemejarse a una artritis idiopática juvenil en los niños, y a una artritis reactiva o una artritis reumatoide atípica en los adultos. Los hallazgos que suelen estar presentes en la artritis reumatoide pero no en la enfermedad de Lyme incluyen rigidez matutina, nódulos subcutáneos, iridociclitis, lesiones mucosas, factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares. La enfermedad de Lyme en etapas avanzadas no presenta compromiso axial, lo que la distingue de las espondilo artropatías con compromiso de las articulaciones periféricas (26).

Según Sánchez *et al.* (26), en los Estados Unidos la anaplasmosis granulocítica humana (una rickettsiosis) y la babesiosis, así como la fiebre recidivante por *B. miyamotoi* y la encefalitis por el virus de Powassan, también son transmitidas por la garrapata *I. scapularis* y tienen una distribución geográfica común en el noroeste y el norte del Medio Oeste. Los pacientes con cualquiera de estas enfermedades transmitidas por *I. scapularis* pueden tener una infección concomitante por las demás enfermedades que transmite el mismo arácnido; sin embargo, la coinfección clínica con anaplasmosis es inusual.

La fiebre reumática aguda suele ser considerada un diagnóstico posible en algunos pacientes con poliartalgias migrantes y aumento del intervalo PR o corea (como manifestaciones de meningoencefalitis). Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Lyme rara vez tienen soplos o evidencias de una infección estreptocócica anterior (26).

La ehrliquiosis monocitotrópica humana, que es causada por *Ehrlichia chaffeensis* y es transmitida por la garrapata *A. americanum* (garrapata Lone Star), aparece principalmente en las zonas sudeste y sur central de los Estados Unidos, y es poco probable que se confunda con la enfermedad de Lyme. En los estados del sur y del Atlántico medio, las picaduras de la garrapata *A. americanum* pueden causar una erupción cutánea similar al eritema migratorio, acompañada de síntomas y signos sistémicos inespecíficos autolimitados. No se ha identificado aún algún agente infeccioso específico como la causa de este trastorno (llamado enfermedad eruptiva del sur asociada con garrapatas) (25).

La enfermedad de Lyme puede causar parálisis de Bell y, en el verano, puede manifestarse como un síndrome musculoesquelético con meningitis aséptica, que se asemeja a otras causas de meningitis linfocítica o a las neuropatías periféricas (26).

### Tratamiento

La mejor forma de tratar esta enfermedad es implementando medidas profilácticas adecuadas toda vez que es una zoonosis de carácter mundial; además, la abundancia de vectores y hospederos, así como el aumento de las actividades al aire libre, fomentan el contacto del hombre con el medio influyendo así en la prevalencia de la enfermedad (27).

Existen muchas alternativas que varían con la fase de la enfermedad, pero en general el tratamiento incluye amoxicilina, doxiciclina y ceftriaxona (22).

El agente causante de la enfermedad de Lyme es sensible a estos antibióticos, pero el tratamiento de la enfermedad temprana es más exitoso. En los cuadros avanzados, los antibióticos erradican la bacteria y alivian la artritis en la mayoría de las personas. Sin embargo, algunos pacientes con predisposición genética tienen artritis persistente aún después de que la infección haya sido eliminada, debido a que se mantiene la inflamación (23).

Para el alivio de los síntomas pueden utilizarse medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. El bloqueo cardíaco completo requiere del uso de un marcapasos temporario. La tensión de las articulaciones de la rodilla, debido al derrame, exige su aspiración. Algunos pacientes con predisposición genética manifiestan artritis de la rodilla que persiste a pesar de la terapia con antibióticos y pueden mejorar con una sinovectomía artroscópica (22).

De acuerdo con Wagner *et al.* (31), los antibióticos son apropiados para todos los perros que presentan signos de la enfermedad de Lyme. Los perros que experimentan los signos clásicos de sinovitis / artritis responden bien a la doxiciclina (10 mg / kg SID) o amoxicilina (22 mg/kg cada 12 horas, vía oral, durante 21-28 días). El periodo de tiempo de tratamiento tradicionalmente es de 30 días; se ha propuesto la minociclina como una alternativa viable para perros a una dosis oral de 10 mg/Kg dos veces al día. También la cefovecina administrada en dos inyecciones subcutánea 8 mg/kg de peso corporal con 14 días de diferencia proporciona una reducción significativa y sostenida en caninos.

En humanos, las evaluaciones de ceftriaxona/doxiciclina, ceftriaxona/claritromicina-hidroxicloroquina brindaron muy buenos resultados. Los pacientes recibieron ceftriaxona intravenosa de etiqueta abierta durante dos semanas antes del régimen de antibióticos orales cegados aleatorizados de 12 semanas (doxiciclina, claritromicina más hidroxicloroquina (32).

Companion Animal Parasite Council (CAPC) (33) hace énfasis en que no se recomienda el uso profiláctico de antibióticos después de una picadura de garrapata en perros, dada la alta frecuencia de exposición ante una incidencia relativamente baja de enfermedad clínica. Sin embargo, se puede justificar la monitorización continua de dichos perros para detectar signos futuros de infección o enfermedad.

### Control

Una de las principales medidas que pueden efectuar las personas es la protección con ropas que cubran toda la piel, con botas altas que permitan introducir el pantalón y de colores claros para detectar las garrapatas oscuras (9); además, tratar de evitar zonas infestadas por garrapatas. No obstante, muchas veces esto no se puede llevar a cabo, por lo que se recomienda bañarse lo antes posible y realizar una inspección exhaustiva de algunas zonas del cuerpo como el cabello, detrás de la rodilla, axilas e ingle, que es donde estos artrópodos pueden localizarse. En caso de picadura, es necesario extraer lo antes posible y de manera correcta la garrapata para evitar la transmisión del agente patógeno. Asimismo, es necesario tratar de eliminar los vectores en el ambiente para evitar reinfestaciones o nuevos casos por medio de acaricidas (33).

Las garrapatas adheridas que se encuentran en las mascotas deben eliminarse rápidamente para evitar la transmisión de *B. burgdorferi* o cualquier otro patógeno que puedan albergar. Para evitar tanto la infección zoonótica como la inoculación accidental de patógenos en la mascota durante el proceso de remoción, las garrapatas deben retraerse con fórceps o un dispositivo comercial de extracción de garrapatas, teniendo cuidado para evitar el contacto con el contenido de las garrapatas utilizando guantes. También se recomienda prestar especial atención al lavado de manos después de la eliminación de las garrapatas (33).

### Vacunas

Existen vacunas para limitar la borreliosis de Lyme en perros con probada eficacia. La decisión de vacunar contra el agente causante debe basarse en la evaluación de riesgo del animal que incluya información sobre dónde vive el perro y con qué frecuencia frecuenta un área infestada de garrapatas. La vacunación de rutina en perros contra la enfermedad de Lyme no está justificada en áreas de los Estados Unidos donde la infección por *B. burgdorferi* no es endémica. Se debe tener en cuenta que la vacunación no reemplaza la necesidad de programas estrictos de control de garrapatas en las mascotas (33).

Es posible que las vacunas no protegen contra todas las cepas del microorganismo. Por esta razón, CAPC recomienda que todas las mascotas se mantengan durante todo el año con acaricidas altamente efectivos con actividad residual contra las garrapatas (33).

Vogt *et al.* (34) informaron que los perros vacunados contra la enfermedad de Lyme tienen menos probabilidades de desarrollar signos clínicos que los perros no vacunados, según estudios experimentales con exposición deliberada a la enfermedad. Esta investigación fue de tipo bibliográfica y encontraron una serie de limitaciones con respecto a estos estudios que incluyeron tamaños de muestra pequeños, sesgo potencial relacionado con la generación de secuencias aleatorias y el cegamiento, y una suposición no verificada de exposición de todos los perros a garrapatas infectadas. Los autores reconocen que existen muchos desafíos asociados con el estudio de la enfermedad de Lyme en perros, desde la falta de un modelo de enfermedad reproducible y un método estándar de oro para determinar el estado de infección, hasta la baja frecuencia de signos clínicos en perros infectados.

Klouwens *et al.* (2021) (35) valoraron que, siendo el agente infeccioso un patógeno extracelular y que su membrana externa contiene varias lipoproteínas expuestas, estas pueden constituir un reto al sistema inmunitario del hospedero (36). Por tal motivo, los investigadores se centraron en el estudio de la proteína BBSL0405, que forma parte de la membrana externa y es única para *B. burgdorferi* *sl.* La misma tiene 78 a 90 % de identidad con proteínas de *B. afzelii* y *B. garinii*, los tres geno-especies principales causantes de la borreliosis de Lyme. Los investigadores abundaron en la vacunación con Bbsl0405 recombinante o a través de ADN intradérmico Bbsl0405. Luego de inmunizar ratones con el plásmido pVAC e inmunizado a los correspondientes grupos de control ratones con adyuvantes, sometieron a los animales inmunizados a un desafío de garrapata con ninfas de *I. ricinus* infectadas con *B. afzelii* CB43. Posteriormente a la vacunación, el recombinante BBSL0405 indujo una respuesta total de IgG, pero la vacunación contra el ADN Bbsl0405 no provocó respuestas de anticuerpos. Ambas formulaciones no proporcionaron protección contra *B. afzelii* cepa CB43 después del desafío.

A finales de 2020, se aprobó una vacuna en fase de prueba por Administración de Alimentos y Medicamentos para ser evaluada en personas a finales de 2020. El ensayo clínico en fase 1 con 66 personas del estado de Nebraska, comenzó a finales de febrero (37).

De la revisión realizada se puede concluir que se reconocen 19 genoma-especies 19 genoma-especies: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitanae*, *B. spielmani*, *B. bissettii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. andersonii*, *B. tanuki*, *B. turdi*, *B. sinica*, *B. californiensis*, *B. yangtze*, *B. carolinensis*, *B. americana*, *B. kurtenbachii* y *B. finlandensis*. Las primeras ocho son consideradas patógenas al hombre. En México se reportó la enfermedad en 1999, sin hallazgos posteriores; solo en 2019 se reconoce su presencia en la Ciudad de México. Los vectores más reconocidos son *I. scapularis*, *I.*

*pacificus*, *I. ricinus* e *I. persulcatus*; no obstante, el género *Amblyomma* ha sido descrito como tal en el Perú. Entre los reservorios de la enfermedad figuran los ratones *Peromyscus leucopus* y *Apodemus leucopus*, además el venado cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Se reconocen, actualmente, tres etapas de la enfermedad: temprana localizada, temprana diseminada y tardía. Las pruebas diagnósticas recomendadas son el ELISA y el PCR tiempo real son efectivos en el diagnóstico. Los antibióticos amoxicilina, doxiciclina y ceftriaxona son efectivos en el tratamiento. Los ensayos de una vacuna para humanos, aprobada a finales de 2020 por Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, comenzó su fase 1 con 66 personas del estado de Nebraska, a finales de febrero de 2021.

## REFERENCIAS

1. De Aguinaga-Inurriaga A, Nazaret Salas-Núñez L, López-Gutiérrez A, Cervantes Ramírez R E, Lissette Sotelo-García B. Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada *Dermatol Rev Mex.* 2020;64(5):630-634.
2. Solís A, Rodríguez R, Estévez M, Luz S. Detección de *Borrelia burgdorferi* *sensu lato* en perros y sus garrapatas en comunidades rurales de Yucatán, México. *Rev. Biol trop.* 2018;66(1):428-437.
3. Cervantes J. Enfermedad de Lyme en el Perú. Una revisión clínica y epidemiológica *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2018; 35(2): 292-296.
4. Herrera L, Orestes I, Ferrer J, Ramírez C, Lavastida H. Enfermedad de Lyme: historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Rev Cub Hig Epidemiol.* 2012;50(2):231-244.
5. SAGARPA. Acuerdo mediante el cual se enlistan las enfermedades y plagas de los animales, exóticas y endémicas de notificación obligatoria en los Estados Unidos Mexicanos. *Diario Oficial de la Federación* Miércoles 4 de mayo de 2016; Primera Sección.
6. Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale J Biol Med.* 1984;57(4):515-20.
7. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun.* 2015;57:82-115.
8. Enfermedad de Lyme: zoonosis emergente en México <https://saberimas.umich.mx/secciones/articulos/824-enfermedad-de-lyme> (consultado 22/06/2021).
9. García Frade-Ruiz LF. Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos. *Med Int .* 2018;34(2):342-348.
10. Guevara-Valmaña OI, Martínez-Jiménez A, Mendoza-García J G. Enfermedad de Lyme en la

- Ciudad de México. Med Int Mex. 2019;35(3):435-440.
11. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH. *Borrelia carolinensis* sp. nov., a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex from the Southeastern region of the United States. J Clin Microbiol. 2009;47(1):134-141.
  12. Rodríguez González I. Actualización acerca de *Borrelia burgdorferi* sensu lato y enfermedad de Lyme. Rev Cub Med Trop. 2013;65(2): 49-165.
  13. Eisen R, Rebecca J, Eisen L. The Blacklegged Tick, *Ixodes scapularis*: An Increasing Public Health Concern. Trends Parasitol. 2018;34(4):295-309.
  14. Boria B. Enfermedad de Lyme: presentación de casos clínicos y conocimiento de la enfermedad entre veterinarios y estudiantes en los municipios de Veracruz y Boca del Río. [Tesina para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista], Universidad Veracruzana. Veracruz 2012, Veracruz, México.
  15. Mead PS. Epidemiología de la enfermedad de Lyme. Infect Dis Clin North Am. 2015;29(2):187-210.
  16. Barbieri AM, Venzal JM, Marcili A, Almeida AP, Gonzalez EM, Labruna B. *Borrelia burgdorferi* sensu lato infecting ticks of the *Ixodes ricinus* complex in Uruguay: first report for the Southern Hemisphere. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013;13(3):147-153.
  17. Saracho Bottero MN, Sebastian PS, Carvalho LA, Claps LG, Mastropaolo M, Mangold AJ, et al. Presence of *Borrelia* in different populations of *Ixodes parvicinus* from northwestern Argentina. Ticks Tick Borne Dis. 2017;8(4):488-493.
  18. Sosa Gutiérrez C, Vargas-Sandoval M, Torres J, Gordillo-Pérez G. Patógenos rickettsiales transmitidos por garrapatas en garrapatas, eliminados de humanos y animales en México J Vet Sci. 2016;17(3):353-60.
  19. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest. 2004;113:1093-1101.
  20. Stevenson B, Porcella SF, Oie KL, Fitzpatrick CA, Raffer SJ, Lubke L, et al. The relapsing fever spirochete *Borrelia hermsii* contains multiple, antigen-encoding circular plasmids that are homologous to the cp32 plasmids of Lyme disease spirochetes. Infect Immun. 2000;68:3900-3908.
  21. Davis MM, Aaron M, Brock ID, Tanner G, DeHart ID, Brittany PD, et al. The peptidoglycan-associated protein NapA plays an important role in the envelope integrity and in the pathogenesis of the Lyme disease spirochetes. PLoS Pathogens. 2021;17(5):1-28.
  22. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Enfermedad de Lyme. Manual MSD para profesionales 2019 <https://www.msdmanuals.com/.../espiroquetas/enfermedad-de-lyme> (consultado 12/03/2021).
  23. De Aguinaga-Inurriaga A, Salas-Núñez LN, López-Gutiérrez A, Cervantes Ramírez RE, Sotelo-García BL. Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada. Dermatol Rev Mex. 2020;64(5):630-634.
  24. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, et al. Course and outcome of early European Lyme neuroborreliosis (Bannwarth syndrome): clinical and laboratory findings. Clin Infect Dis. 2016;63:346.
  25. Kugeler KJ, Schwartz MA, Delorey MJ, Mead PS, Alison F, Hinckley AJ. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010-2018. Emerg Infect Dis. 2021;27(2):616-619.
  26. Sánchez E, Vannier E, Wormser GP. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis. JAVMA. 2016;315(16):1767-1777.
  27. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. Dis Mon. 2018; 64(5):195-212.
  28. Vázquez M, Fernández G, Diaz P, Díez C, Pego R, Coira A. Utilidad de los estudios serológicos en los centros de Atención Primaria para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Lyme. Atención Primaria. 2017;50(1):16-22.
  29. Marangoni A, Moroni S, Accardo C, Cevenini R. *Borrelia burgdorferi* VlsE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:349-354.
  30. Schwaiger M, Péter O, Cassinott P. Routine diagnosis of *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) infections using a real-time PCR assay. Clin Microbiol Infect. 2001;7:461-469.
  31. Wagner B, Johnson J, Garcia-Tapia D, Honsberger N, King V, Strietzel C, et al. Comparison of effectiveness of cefovecin, doxycycline, and amoxicillin for the treatment of experimentally induced early Lyme borreliosis in dogs. Vet Res. 2015;11:163-170.
  32. Berende A, Nieuwenhuis L, ter Hofstede HJM, Vos FJL, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Cost-effectiveness of longer-term versus shorter-term provision of antibiotics in patients with persistent symptoms attributed to Lyme disease. PLoS ONE. 2018;13(4):1-11.
  33. CAPC. Companion Animal Parasite Council. Lyme Disease. United States of America. 2021; <https://capcvet.org/guidelines/lyme-disease/> (consultado 12/03/2021).
  34. Vogt N, Sargeant J, MacKinnon M, Versluis A. Efficacy of *Borrelia burgdorferi* vaccine in dogs in North America: A systematic review and meta-analysis. J Vet Intern Med. 2019;33(1):23-36.
  35. Klouwens MJ, Trentelman JJ, Ersoz JI, Marques Porto FN, Sima R, Hajdusek O, et al. Investigating



- BBSL0405 as a novel *Borrelia afzelii* vaccination candidate in Lyme borreliosis. *Sci Reports*. 2021;11:4775-4785.
36. Pulzova L. Bhide M. Outer surface proteins of *Borrelia*: Peerless immune evasion tools. *Curr Protein Pept Sci*. 2014;15:75-88.
37. Desarrollan una vacuna contra la temida enfermedad de Lyme <https://revistajaraysedal.es/desarrollan-vacuna-contra-enfermedad-de...07/03/2021> (consultado 12/03/2021)

**Conflicto de intereses:** Los autores de este trabajo declaran no presentar conflicto de intereses.

**Contribución de los autores:** **Jarendy Cortes Franco:** realizó investigaciones sobre el tema en Argentina, realizó parte de la revisión bibliográfica, participó en el análisis, en la corrección y redacción del informe final. **Andrea Merlin López:** realizó investigaciones sobre el tema en Argentina, realizó parte de la revisión bibliográfica, participó en el análisis de los resultados y en la aprobación final. **YeriEia Morales Jaimes:** realizó parte de la revisión bibliográfica, participó en el análisis de los resultados y en la aprobación final. **Juliana Sared Palafox Hernández:** participó en redacción del borrador del artículo, así como en la revisión crítica de su contenido y en la aprobación final. **Jesús G. Rodríguez Diego:** concibió la idea de investigación y revisó el documento, así como en la revisión crítica de su contenido y en la aprobación final. **Javier Lorenzo Olivares Orozco:** concibió la idea de investigación y revisó el documento, así como en la revisión crítica de su contenido y en la aprobación final. Todos los autores revisaron y aceptaron la versión final del manuscrito.

Este artículo se encuentra bajo licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional \(CC BY-NC 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)