



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ACTUALIZACIÓN EN ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE
ENFERMEDAD DE LYME**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: CAMILO ANDRÉS PINO HINOJOSA
PROFESOR GUÍA: TM. MG. CS. PAULINA ABACA CASTILLO**

**TALCA- CHILE
2020**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

ÍNDICE

1	RESUMEN	6
2	INTRODUCCIÓN	7
3	OBJETIVOS	9
3.1	Objetivo General	9
3.2	Objetivos Específicos	9
4	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	10
5	MARCO TEÓRICO	11
5.1	Historia de la Enfermedad de Lyme.....	11
5.2	Epidemiología	12
5.3	Aspectos biológicos.....	16
5.4	Genoespecies de <i>Borrelia burgdorferi</i>	20
5.5	Transmisión	24
5.6	Proteínas de superficie y relación con transmisión de la enfermedad y patogénesis 32	
5.7	Características clínicas	35
5.7.1	Estadio I: infección temprana localizada	37
5.7.2	Estadio II: infección temprana diseminada.....	39
5.7.3	Estadio III: infección tardía.....	44
5.8	Diagnóstico.....	47
5.8.1	Interpretación de resultados de laboratorio	47
5.8.2	Métodos directos: Cultivo	50
5.8.3	Métodos directos: PCR	51
5.8.4	Métodos indirectos: ELISA	52
5.8.5	Métodos indirectos: Western blot	54
5.9	Diagnóstico en situaciones especiales	57

5.9.1	Enfermedad de Lyme temprana	57
5.9.2	Enfermedad de Lyme en SNC	57
5.9.3	Artritis de Lyme	58
5.10	Prevención y profilaxis.....	59
5.11	Tratamiento	60
6	CONCLUSIONES	62
7	REFERENCIAS	63

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figuras:	Pág.
Figura 1: Distribución de casos reportados de enfermedad de Lyme en E.E.U.U. en el año 2018	12
Figura 2: Distribución de casos reportados de enfermedad de Lyme en E.E.U.U. (2005-2018)	13
Figura 3: Estructura celular de espiroquetas	18
Figura 4: Presencia de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> en garrapatas de América del Sur	23
Figura 5: Ciclo de vida enzoótico de <i>B.burgdorferi</i> en garrapata <i>Ixodes</i>	24
Figura 6: Ciclo de vida y características morfológicas de <i>Ixodes scapularis</i>	27
Figura 7: Recopilación de fotografías de estudio microscópico con luz del ciclo de desarrollo de <i>Ixodes scapularis</i>	30
Figura 8: Esquemización de variación antigénica	32
Figura 9: Imágenes de eritema migratorio en diferentes pacientes clínicos	36
Figura 10: Pruebas de detección para la enfermedad de Lyme y principales características asociadas	49
Figura 11: Utilización de prueba estándar de 2 niveles para enfermedad de Lyme	55
Tablas:	
Tabla 1: Comparación de la estructura celular y los flagelos periplásmicos entre tres especies de espiroquetas	19
Tabla 2: Especies clínicamente relevantes del complejo <i>B. burgdorferi sensu lato</i> , con referencia a su distribución, vectores y huéspedes	20
Tabla 3: Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio I	37
Tabla 4: Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio II	40
Tabla 5: Principales manifestaciones dermatológicas de la enfermedad de Lyme	44
Tabla 6: Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio III	46

Tabla 7: Causas de falsos positivos en ensayos de ELISA para la enfermedad de Lyme	52
Tabla 8: Interpretación de la técnica de Western blot en el diagnóstico de enfermedad de Lyme	53
Tabla 9: Principales limitaciones de las pruebas serológicas para la enfermedad de Lyme	55
Tabla 10: Pruebas recomendadas en diferentes etapas de infección	57

1 RESUMEN

La enfermedad de Lyme es una infección emergente causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Actualmente, es la enfermedad que se transmite por vectores más común en E.E.U.U y el proceso de transmisión es mediante la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*. Presenta varios reservorios asociados, entre ellos se encuentran el venado cola blanca, ratón de patas blancas, aves y otros mamíferos pequeños como ardillas y conejos. El objetivo de la revisión es actualizar aspectos fundamentales de esta patología con información obtenida de diversas bases de datos que cumplan con un consistente criterio de calidad.

Presenta tres estadios principales: enfermedad temprana localizada, temprana diseminada y tardía. Se describe también una cuarta etapa conocida como síndrome post – Lyme. Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden comprometer desde regiones cutáneas a afectaciones cardiovasculares, neurológicas y musculoesqueléticas. Su lesión más característica es el eritema migratorio. El diagnóstico se basa en los signos y síntomas clínicos y es apoyado por el contexto e historial del paciente. La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de serología, empleando técnicas como ELISA y Western blot. Hoy en día, se recomiendan esquemas de tratamiento de 10 a 14 días con antibioticoterapia (doxiciclina y amoxicilina) para la mayoría de los casos y su finalidad primordial es aliviar síntomas y prevenir las secuelas que se manifiestan en etapas tardías de la patología. Evitar la exposición a los vectores es la mejor estrategia de prevención de la enfermedad.

Los estudios llaman a seguir analizando el comportamiento epidemiológico de la enfermedad de manera de controlar, prevenir y medicar oportunamente a los pacientes infectados.

Palabras claves: Enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, garrapatas, eritema migratorio, *Ixodes*.

2 INTRODUCCIÓN

El género *Borrelia* comprende las espiroquetas que se transmiten por artrópodos. Estos microorganismos son responsables de dos afecciones: enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme, que es transmitida por garrapatas duras de la familia *Ixodidae* y, por otro lado, la fiebre recurrente, transmitida por garrapatas blandas de la familia *Argasidae*.(1)

La enfermedad de Lyme (EL) es producida por *Borrelia burgdorferi sensu lato*, originando un mal multisistémico en la que predominan las manifestaciones dermatológicas, reumáticas, neurológicas y cardíacas. Una de las principales características a nivel de piel, es una lesión cutánea denominada eritema migratorio (2). En cambio, la fiebre recurrente se caracteriza por presentar ciclos de fiebre y apirexia. (2)

Al momento de la descripción de los primeros casos, este padecimiento se denominó artritis de Lyme y se han publicado miles de artículos asociados tanto a la enfermedad como a su agente etiológico. No obstante, a pesar de que es una de las infecciones en la que más se ha investigado e invertido en los últimos años, aún quedan aspectos etiopatogénicos sin explicar y algunas discrepancias en los criterios utilizados para el diagnóstico microbiológico.(3) Algunos médicos realizan el diagnóstico de EL con clínica inespecífica, aun cuando los análisis microbiológicos arrojan resultados negativos frente a infección por *B. burgdorferi* solo basándose en la falta de sensibilidad de las técnicas; actuar que alimenta la polémica.(3)

La finalidad de esta revisión bibliográfica es actualizar en aspectos clínicos – epidemiológicos sobre la enfermedad de Lyme, abarcando dentro de esto, agente etiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento de esta afección multiorgánica. Sumado a lo anterior, es importante conocer e interpretar datos epidemiológicos en Chile; búsqueda de la espiroqueta por sospecha, casos clínicos importados, entre otros datos de importancia en clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- a) Desarrollar una actualización en contenidos clínicos y epidemiológicos acerca de la enfermedad de Lyme.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Interpretar datos epidemiológicos nacionales e internacionales de la enfermedad de Lyme durante los últimos diez años.

- b) Analizar manifestaciones clínicas en pacientes con borreliosis y su evolución en el tiempo.

- c) Explicar los aspectos más relevantes relacionados a la enfermedad de Lyme, su agente causal y las estrategias terapéuticas post – diagnóstico.

4 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para efectuar esta revisión bibliográfica se ejecutaron búsquedas en la información disponible acerca de aspectos clínicos y epidemiológicos sobre la enfermedad de Lyme. Para la obtención del material se analizaron revistas indexadas con la finalidad de asegurar que cumplan con criterios de calidad, los cuales les han otorgado presencia en datos internacionales y / o nacionales.

Las bases de datos *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus* y *Scielo* fueron las principales consultadas; analizando artículos de la última década y, especialmente estudios recientes de los dos últimos años. La información recopilada y, considerada fundamental para comprender el tema de la revisión, se presenta a continuación.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 Historia de la Enfermedad de Lyme

Para estimar los primeros acercamientos a la enfermedad de Lyme, hay que remontar a finales del siglo XIX. La primera descripción de EL es realizada en el año 1883 por Alfred Buchwald; quien observó manifestaciones dermatológicas en un grupo de pacientes, lo que en la actualidad se conoce como acrodermatitis crónica atrófica (ACA), similares descubrimientos a los de Karl Herxheimer y Kuno Hartmann en 1902. Varios años después, Arvid Afzelius evidencia una erupción en expansión en un paciente, luego de una picadura de garrapata de oveja y, en 1913, Benjamin Lipschutz describe la lesión como eritema crónico migratorio (ECM) en Europa. Prácticamente 70 años después, se reconoce la artritis de Lyme en un grupo de 51 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide juvenil en tres comunidades cercanas en la ciudad de Connecticut, en EE. UU. (Old Lyme, Lyme y East Haddam)(4, 5)

En el año 1982, Willy Burgdorfer, logra aislar el microorganismo causal de la enfermedad de Lyme, que se encontraba en el tracto gastrointestinal de una garrapata *Ixodes*, llegando a concluir que este microorganismo es una espiroqueta. La secuenciación genómica de esta bacteria ocurre en el año 1997, y basándose en sus características ultraestructurales y el análisis de ADN, se reconoce como miembro del género *Borrelia*, y se le otorga el nombre de *Borrelia burgdorferi* en honor al investigador.(4, 5)

Por lo tanto, desde que se reconoce la enfermedad en 1976, se ha convertido en la infección transmitida por vectores más común en América del Norte, con cerca de 30.000 casos notificados anualmente en Estados Unidos.(6)

5.2 Epidemiología

En el territorio europeo la infección es endémica. La prevalencia en países como Alemania, Holanda y Suecia alcanza valores de 8-27% en trabajadores forestales, mientras que en la población general es cercana a un 4% (4).

Entre los años 2007 – 2013 se constata un aumento de la tasa de incidencia de la enfermedad de Lyme en el noroeste de España, zona donde abundan los vectores de esta infección, debiendo considerarse un área endémica. Se cree que la relación de este aumento se asocia a un mayor contacto del hombre con la naturaleza o al aumento de la población de vectores por cambios ambientales, estableciéndose con esto, un mayor riesgo de picadura de garrapata. (7)

En E.E.U.U. la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se reportan en los estados del noreste (82%), como se aprecia en la Figura 1.(4, 8). De acuerdo con reportes del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) entre los años 2003 – 2005 se notificaron un total de 64.382 casos de enfermedad de Lyme en 46 estados de Estados Unidos. Luego, en los años 2008 – 2009 hubo un crecimiento de un 3,6% en el número de casos confirmados y una elevación de un 35,6% de casos probables. (4)

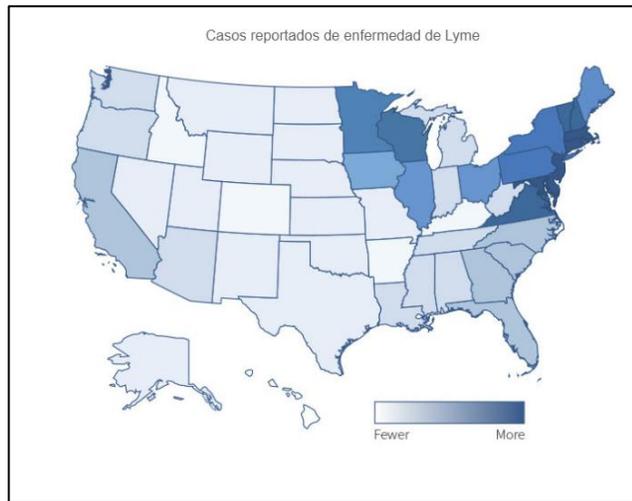


Figura 1. Distribución de casos reportados de enfermedad de Lyme en E.E.U.U. en el año 2018.(9) Tomado de Bay Area Lyme Foundation (2018)

La enfermedad de Lyme es una de las enfermedades infecciosas de más rápido crecimiento en E.E.U.U. y Europa occidental. En septiembre de 2015, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) revisaron sus estimaciones, encontrando más de 329.000 casos nuevos cada año en el país; un aumento de más de 10 veces de lo que se creía.(9)

En California, se encontraron garrapatas infectadas en 42 de 58 condados. En la costa oeste, el portador principal es la garrapata occidental de patas negras, o *Ixodes pacificus*, y su principal anfitrión es la ardilla gris. (Esto difiere de la costa este, donde la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis*, es el portador principal y el ratón de patas blancas es su principal anfitrión). (9)

Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en 2018 se registraron 33.666 casos confirmados y probables de enfermedad de Lyme, cerca de un 21% menos que en 2017. A pesar de esto, durante los años 2005 – 2018 la distribución geográfica de las áreas con alta incidencia pareciera expandirse de acuerdo con los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Notificación (10) (NNDSS, por sus siglas en inglés), tal como se muestra en la Figura 2. Cada punto observado muestra un caso de enfermedad de Lyme y se coloca de manera aleatoria en el condado de residencia del paciente. Ahora bien, la presencia de un punto en un estado específico no representa necesariamente que la enfermedad se haya adquirido al interior de ese estado, se debe considerar que las personas viajan, y el lugar de residencia a veces es diferente del lugar donde el paciente se infectó. (10, 11)

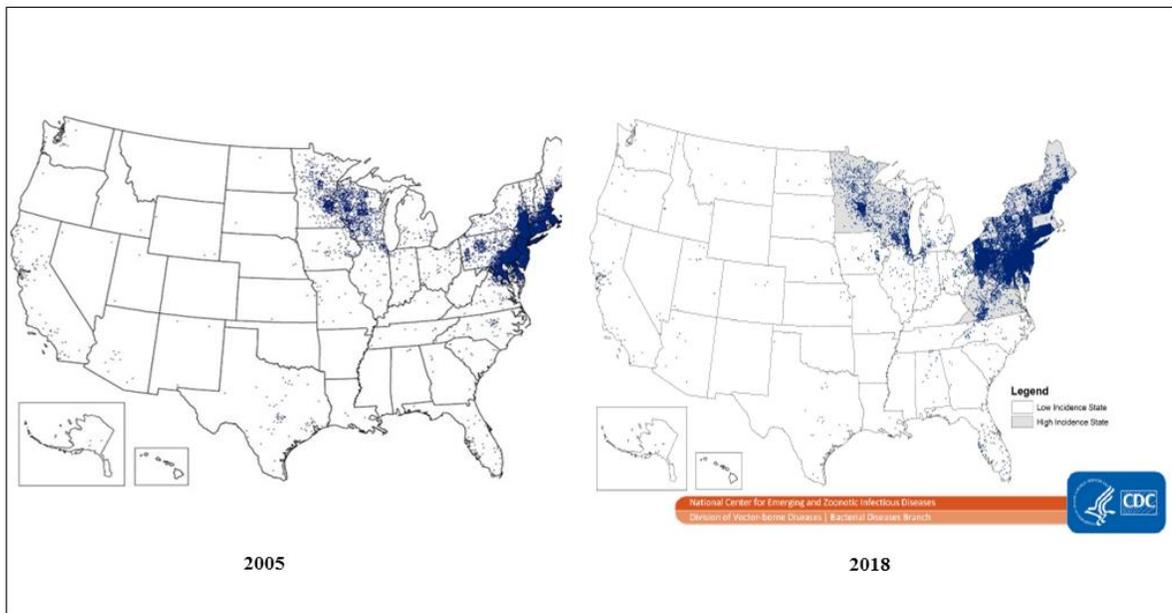


Figura 2. Distribución de casos reportados de enfermedad de Lyme en E.E.U.U. A la izquierda los casos en el año 2005, a la derecha los casos en el año 2018.(9) Tomado y Adaptado de CDC (2019)

Por otro lado, en México se ha logrado identificar al vector en lugares como Baja California, Península de Yucatán y el Golfo de México. En el año 1991, se describieron posibles casos de borreliosis en Sinaloa y Monterrey (12) pero no se logró establecer confirmación etiológica. En 1999, se detectó una prevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* del 1,1% en población general y de un 3% en el venado de cola blanca. (4) Para el año 2003, la seroprevalencia de *B. burgdorferi* en la población general mexicana fue del 6,3%(4, 13)

Hoy, estos datos epidemiológicos no parecen cambiar según la literatura, y la ciudad de México no se ha reportado como zona endémica. En 2007, Gordillo y su grupo de colaboradores comenzaron a reportar los primeros casos de enfermedad de Lyme, los que probablemente se adquirieron en los parques cercanos a la ciudad de México: El Nevado de Toluca y la Marquesa. Luego, en el año 2009 se confirmó a la zona noreste de México como endémica al reportar garrapatas infectadas con *B. burgdorferi*. Sin embargo, en el año 2019 se comunica el caso de una paciente diagnosticada con un cuadro característico de borreliosis de Lyme y sin antecedentes de viaje fuera de la Ciudad de México, zona no endémica.(14)

Alrededor de todo el mundo, distintas especies de garrapatas *Ixodes* transmiten diferentes especies de *Borrelia*. Dentro de América Latina ha habido un aumento en el reconocimiento de enfermedades transmitidas por garrapatas; no obstante, la serología no es concluyente en la detección de casos sospechosos de enfermedad de Lyme. Últimamente, se han descrito nuevas cepas de *Borrelia burgdorferi sensu lato (B.b.s.l.)* o nuevas especies relacionadas en países como Brasil, Uruguay y Chile. Esto podría declarar la falta de pruebas confirmatorias, como Western blots o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para la detección óptima de casos sospechosos de enfermedad de Lyme en esta zona del mundo. Se ha planteado que la existencia de estas nuevas especies genómicas de *Borrelia* deberían impulsar un desarrollo con enfoques diagnósticos y clínicos innovadores. (15)

La garrapata neotropical llamada *Ixodes pararicinus* se encuentra a lo largo de Argentina, Colombia y Uruguay, pero seguramente se encuentre establecida en países como Bolivia, Brasil, Chile y Perú. Un fenómeno asociado a la dispersión de las garrapatas infectadas es la migración de las aves. Las garrapatas de esta especie se han encontrado en artiodáctilos domésticos; las larvas y ninfas de *I. pararicinus* se han visto en roedores sigmodontinos y aves passeriformes. (15) El ave de la región sudamericana alberga diferentes garrapatas de la familia *Ixodidae* como lo son *Haemaphysalis juxtakochi* y especies del género *Amblyomma*; género de garrapatas asociado a la fiebre de las montañas rocosas causado por *Rickettsia rickettsii*. (16) Aunque *I. pararicinus* es miembro del complejo *I. ricinus*, que contiene los principales vectores de *Borrelia burgdorferi sensu lato*, actualmente son escasos los estudios con potencial sobre transmisión de patógenos en América del sur. (15)

En Chile, se han comunicado casos de enfermedad de Lyme, pero el país no es considerado un área endémica, ya que *Borrelia burgdorferi sensu lato* no ha sido aislado de pacientes. Fue descrita por primera vez en este país el año 1989, a partir de 25 pacientes con patología neurológica de causa desconocida; sin embargo, no se aisló el microorganismo y, además, no se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Lyme. Más adelante se han encontrado casos sugerentes de borreliosis pero de igual manera, no se ha aislado el microorganismo causal de la enfermedad. Todos estos reportes, concluyen en la carencia de evidencia suficiente para confirmar la enfermedad en nuestro país. El último caso en Chile fue el año 2017 y se trataba de una mujer norteamericana con enfermedad de Lyme y que cumplía con todos los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio necesarios para el diagnóstico. (17)

5.3 Aspectos biológicos

Las espiroquetas se clasifican dentro de tres familias filogenéticas: *Spiroquetaceae*, *Braquispiraceae* y *Leptospiraceae*. La primera contiene tres géneros: *Borrelia*, *Leptospira* y

Treponema. El término general utilizado es el de *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que a su vez se divide en múltiples genoespecies; *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, y *Borrelia afzelii*, bacterias con un rol importante en la patogenia humana en la región de Europa. (4, 18)

B. burgdorferi es un microorganismo emergente Gram negativo, helicoidal, microaerófilo, que mide $0,33 \times 10 - 20 \mu\text{m}$ de diámetro. Al contrario del resto de las bacterias Gram negativo, *B. burgdorferi* carece de lipopolisacáridos, y posee numerosas lipoproteínas de superficie. Otra particularidad que presenta esta bacteria es que sus flagelos son los que determinan la forma de la espiroqueta, producto de la escasa rigidez de la membrana externa. Su genoma bacteriano fue publicado en 1997 en el *Institute of Genome Research* (TIGR) como *B. burgdorferi* cepa B31 por el grupo de Fraser, et al., y fue completado por Casjens, et al. en el año 2000.(4)

El cromosoma lineal de *Borrelia* es relativamente pequeño comparado con otros cromosomas bacterianos; además, consta de múltiples plásmidos circulares y lineales. La bacteria no posee genes para reacciones de biosíntesis celular, pero puede sobrevivir a pesar de sus capacidades metabólicas limitadas. El cromosoma transporta los genes esenciales para mantener la supervivencia y replicación en la garrapata y el huésped vertebrado. La bacteria no presenta genes que le permitan codificar enzimas para la síntesis de novo de aminoácidos, ácidos grasos, cofactores enzimáticos y ácidos nucleicos. A través de la vía de recuperación de purinas, *Borrelia burgdorferi* puede recuperar bases de purina, nucleósidos y desoxinucleósidos del entorno del huésped e incorporar los nucleótidos en el ARN bacteriano y los desoxinucleótidos en el ADN después de conversión enzimática. (18)

Una proteína recientemente estudiada y con demostrada importancia en este proceso, es la proteína de membrana básica D (BmpD) que es un componente de un sistema transportador de nucleósidos de purina de *B. burgdorferi*, que, además, se expresa durante la infección en humanos. (18)

Las espiroquetas presentan, a diferencia de otras bacterias flageladas, cuerpos celulares largos, delgados, espirales u ondulados y endoflagelos que se establecen dentro del espacio periplásmico, designados como flagelos periplásmicos (FP). Ciertos miembros de las espiroquetas son patógenos en el ser humano, como los agentes causales de la sífilis, leptospirosis o enfermedad de Weil, disentería porcina y, la mencionada enfermedad de Lyme. Debido a estas características morfológicas únicas, es que han atraído la atención de diferentes biólogos estructurales con el fin de elucidar bases moleculares de la invasión de espiroquetas, la motilidad dependiente de viscoelasticidad, interacciones con los huéspedes, entre otras. (19)

El flagelo bacteriano es un orgánulo filamentosos helicoidal responsable de la motilidad. En las especies bacterianas que presentan flagelos al exterior de la célula, el filamento flagelar actúa como un tornillo molecular para generar empuje; es el caso de bacterias como *Escherichia coli* y *Salmonella entérica*. Mientras que, los flagelos de las espiroquetas no solo actúan como citoesqueleto para determinar la helicidad del cuerpo celular, sino que también participan girando el cuerpo celular para la propulsión. Es decir, las bacterias flageladas externamente son impulsadas por la interacción directa de flagelos y fluidos, mientras que las espiroquetas nadan rodando u ondulando su cuerpo celular impulsado por la rotación de los FP debajo de la membrana externa. (19) Ahora bien, la maquinaria rotativa es común, el motor flagelar se encuentra en la base del filamento y está compuesto por un rotor en anillo y múltiples unidades transmembrana; tal como se muestra en la Figura 3. (19, 20)

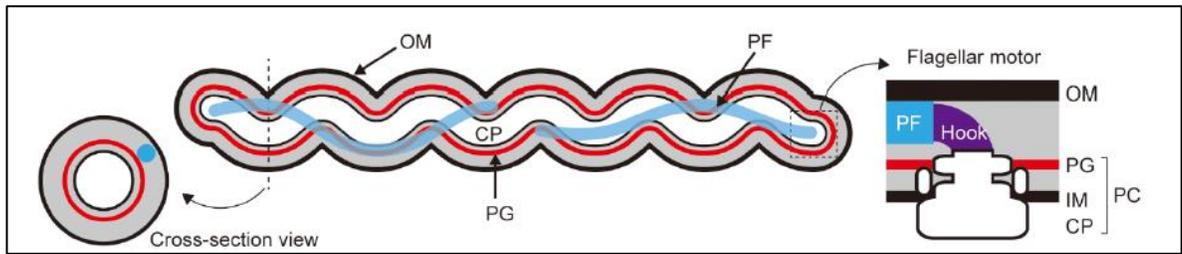


Figura 3. Estructura celular de espiroquetas. Esquemas de las vistas en sección transversal, longitudinal y ampliada de la estructura celular y el motor flagelar compartido por las especies de las espiroquetas. Se muestra membrana externa (OM), flagelo periplásmico (PF), capa de peptidoglucano (PG), membrana interna (IM), citoplasma (CP) y el cilindro protoplásmico (PC). Tomado y Adaptado de Nakamura (2020)

La motilidad adquiere una importancia fundamental en estos microorganismos ya que es un factor de virulencia esencial. Las estructuras que se muestran en la Figura 3, corresponden a una representación esquemática compartida de las especies de espiroquetas. Presentan un cilindro protoplásmico, un citoplasma, luego una capa de peptidoglucano, el cual a su vez es recubierto por una membrana externa. Cada flagelo periplásmico se conecta con un motor basal llamado motor flagelar que se incrusta en la membrana y al peptidoglucano a través de un gancho de unión universal al motor flagelar. (19)

Las morfologías del cuerpo celular y el FP, así como el número de flagelos periplásmicos difieren mucho entre las especies, En la Tabla 1, se muestran tres especies representativas de diferentes géneros de espiroquetas. El cuerpo celular de *Borrelia spp.* presenta una forma de onda plana y contiene 7 - 11 FP lo suficientemente largos como para superponerse con los que se extienden desde el otro extremo en el centro del cuerpo celular. *Brachyspira spp.* parece tener un cuerpo de onda plana debido a su configuración no espiral, casi recta, pero no se ha informado evidencia explícita. Los FP de *Brachyspira* se superponen en el centro celular, y también los de *Borrelia*. La morfología celular de *Leptospira spp.* se distingue de las otras dos espiroquetas por un ancho de celda pequeño y una longitud de onda corta. El

cilindro protoplasmático de *Leptospira* es relativamente rígido, mantiene los parámetros de la hélice incluso durante la natación, mientras que ambos extremos del cuerpo celular se transforman con frecuencia.

Tabla 1. Comparación de la estructura celular y los flagelos periplásmicos (FP) entre tres especies de espiroquetas. Tomado y Adaptado de Nakamura (2020)

Especies (Enfermedad)	Morfología celular	Parámetros del cuerpo celular			Flagelos periplásmicos			
		Longitud	Anchura	Longitud de onda	Número	Forma	Superposición	Proteínas
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Enfermedad de Lyme)	 Onda plana	~ 20 μm	~ 0,3 μm	~ 2,8 μm	14 ~ 22	Hélice hacia la izquierda	Si	FlaA FlaB
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i> (Disentería porcina)	 ¿Onda plana?	~ 10 μm	~ 0,3 μm	~ 4 μm	16 ~ 18	Hélice hacia la izquierda	Si	FlaA FLAB1,2,3
<i>Leptospira interrogans</i> (Leptospirosis)	 Hélice diestra	~ 20 μm	~ 0,15 μm	~ 0,7 μm	2	En espiral	No	FlaA 1,2 FlaB1,2 FcpA, FcpB

5.4 Genoespecies de *Borrelia burgdorferi*

El género *Borrelia* se divide en el grupo de la enfermedad de Lyme (complejo *B. burgdorferi sensu lato*) y, por otro lado, el grupo de *Borrelia* asociado a la fiebre recurrente; entre ellas *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri* y *B. miyamotoi*. En todo el mundo se reconocen 12 genoespecies de *Borrelia* dentro del complejo *B. burgdorferi sensu lato*; sin embargo, no todas ellas causan enfermedades humanas. (21) En algunos estudios más recientes se nombran 15 a 19 genoespecies distintas dentro del mismo complejo. (4, 22) En E.E.U.U, *B. burgdorferi sensu stricto* fue la única especie conocida infectante de humanos hasta el año 2016. En Europa, las principales especies que infectan a los humanos son *B. burgdorferi*, *B. afzelii* y *B. garinii*. (4, 15, 18, 21) Las especies clínicamente relevantes del complejo *B. burgdorferi sensu lato* se exhiben en la Tabla 2.

Tabla 2. Especies clínicamente relevantes del complejo *B. burgdorferi sensu lato*, con referencia a su distribución, vectores y huéspedes. Se muestran solo las principales áreas de distribución, vectores y huéspedes. Véase las notas a pie de tabla. Tomado y adaptado de Franke (2013)

Especie	Distribución geográfica	Vectores	Huéspedes
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	Norteamérica, Europa	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i>	Pequeños mamíferos, aves
<i>B. garinii</i>	Europa, Rusia, China, Japón	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Aves
<i>B. afzelii</i>	Europa, Rusia, China, Japón	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Pequeños mamíferos
<i>B. japonica</i>	Japón	<i>I. ovatus</i>	Pequeños mamíferos
<i>B. lusitaniae</i>	Europa sudoccidental, Norte de África	<i>I. ricinus</i>	Reptiles
<i>B. valaisiana</i>	Europa	<i>I. ricinus</i>	Aves, reptiles
<i>B. bissetti</i>	Oeste de Estados Unidos	<i>I. scapularis</i>	Pequeños mamíferos
<i>B. spielmanii</i>	Europa Central	<i>I. ricinus</i>	Glíridos, erizos
*Se detectó ADN de <i>B. japonica</i> en un solo paciente (Masuzawa et al., 1996).			
*Hasta ahora, solo las cepas europeas de <i>B. bissetti</i> se consideran patógenas para los humanos.			

Como se ha mencionado, la enfermedad de Lyme presenta un comportamiento endémico; sin embargo, como muchas otras patologías, su distribución en las diferentes regiones del mundo puede variar con el paso de los años. Por lo mismo, diversos investigadores continúan la búsqueda no solo de la bacteria, sino también de vectores y huéspedes asociados en zonas no endémicas; como, por ejemplo, Sudamérica.

En Uruguay, un estudio de la infección en 137 garrapatas *I. ricinus* obtenidas de ciervos, ganado y de vegetación, mostró que probablemente estuvieran infectadas por dos nuevas genoespecies de *B.b.s.l.*, una asociada a *B. bissetti* y la otra más cercana a *B. americana*. (15) Específicamente, se trabajó con *I. pararicinus*, que es la única especie representativa del complejo *I. ricinus* en este país. (23)

Nuevas investigaciones en Uruguay han dejado en evidencia diferentes haplotipos de *Borrelia burgdorferi sensu lato* en *Ixodes spp.* Hasta ahora, la enfermedad de Lyme no se ha diagnosticado en este país y su relevancia médica es incierta. En una reciente indagación se recolectaron 306 garrapatas *Ixodes auritulus* de 392 aves paseriformes y 1.110 garrapatas desde la vegetación. Se analizaron ninfas y hembras para detectar *Borrelia* mediante PCR dirigida al gen flagelina (*fla*) y a una región espaciadora intergénica (IGS) *rrfA – rrfIB*. Luego de llevar a cabo el análisis filogenético de muestras positivas para *Borrelia*, se revelaron cuatro haplotipos *fla* que forman un clado dentro del complejo *B.b.s.l.* (24)

Los estudios iniciales no han sido concluyentes para confirmar la presencia de enfermedad de Lyme en Chile, lo que genera dudas acerca de una posible especie local de *Borrelia* que fuera antigénicamente distinta en comparación con las cepas norteamericanas y, por lo tanto, arrojar un Western blot negativo. Una investigación realizada en Chile en el año 2001 se basaba en la búsqueda por PCR del gen *ospA* de *B.b.s.s.*, en garrapatas recolectadas de roedores salvajes en la región sur de Chile, donde no se detectó la presencia de *Borrelia burgdorferi* a pesar de contar con el reservorio y el vector en el país. (15)

En el año 2014, se recolectaron garrapatas *Ixodes stilesi* endémicas de Chile provenientes de vegetación ambiental y de ratas de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*), encontrando una nueva especie de *Borrelia* denominada *Borrelia chilensis*. Esta especie presenta características propias del género; ADN correspondiente a *Borrelia* y morfología de onda plana. El análisis filogenético inserta a esta espiroqueta como una nueva genoespecie dentro del grupo de borreliosis de Lyme. Asociado a lo anterior, su perfil plasmídico determinado por PCR difiere de la cepa *B. burgdorferi* B31; por lo que se propone en el estudio, nombrar a esta bacteria como *Borrelia chilensis* VA1 en honor a su país de origen. (25, 26)

Dadas las diferencias genéticas con la cepa estadounidense B31 de *Borrelia burgdorferi*, (26) es probable que la presencia de nuevas especies pueda explicar la falta de una prueba confirmatoria, en casos sospechosos de enfermedad de Lyme en América del Sur. Los estudios futuros deberán determinar la prevalencia de la infección por *Borrelia* (*B.b.s.l.* y *B. chilensis*) en las garrapatas de este territorio del mundo. (15)

I. stilesi también infecta a un ciervo nativo, el pudu del sur (*Pudu puda*). Un estudio del año 2017 detectó espiroquetas de *Borrelia* en dos (6,45%) de las garrapatas *I. stilesi* examinadas. Los análisis filogenéticos de las secuencias de genes 16S y *flaB* posicionaron estas muestras en el mismo clado de *Borrelia chilensis* VA1 descrita previamente en Chile. Esto sugiere que *I. stilesi* puede desempeñar un papel en la persistencia local de *B. chilensis*. (27)

Aun así, parece ser que *B. chilensis* y potenciales nuevas cepas o especies se encuentran extendidas por toda América del Sur. Se ha buscado por PCR el gen flagelina (*fla*) y se ha demostrado que garrapatas como *I. sigelos*, *I. neuquenensis* e *I. pararicinus* están infectadas con *B.b.s.l.*, relacionadas con *B. chilensis* en las regiones patagónicas y del noroeste de Argentina. (15, 28, 29) En Brasil se ha descrito a *I. longiscutatus* infectada por una especie de *Borrelia* haplotipo Pampa. (15) En la Figura 4 se aprecia la presencia de *Borrelia burgdorferi sensu lato* en garrapatas de América del sur.

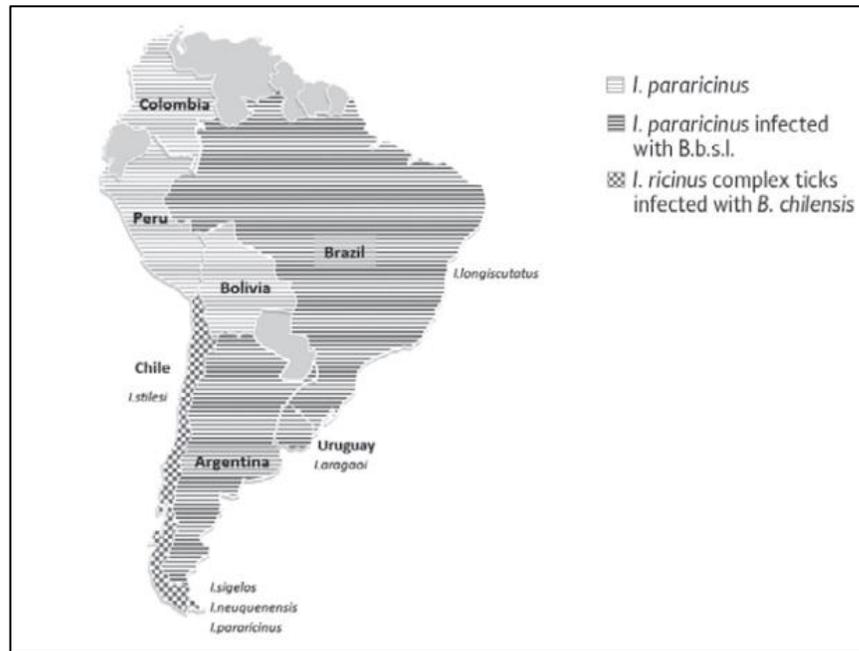


Figura 4. Presencia de *Borrelia burgdorferi sensu lato* en garrapatas de América del sur.
Tomado de Robles (2018)

5.5 Transmisión

La transmisión de *B. burgdorferi* a los humanos se da por la mordedura de las garrapatas del género *Ixodes*.(4) Sin embargo, la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis*, es un conocido vector de varias enfermedades emergentes transmitidas por garrapatas, incluidas la anaplasmosis granulocítica humana y animal causada por *Anaplasma phagocytophilum*; babesiosis de roedores y humanos causada por *Babesia microti*; babesiosis cérvida causada por *Babesia odocoilei*; y el virus de la encefalitis Powassan (PWE). (30, 31)

Ixodes scapularis e *Ixodes pacificus* priman en el continente norteamericano reportando más de 30.000 casos anualmente (32), mientras que *Ixodes persulcatus* e *Ixodes ricinus* se encuentran principalmente en Europa, Asia y África. (4)

Para que se genere infección en humanos se requiere de un reservorio animal, principalmente mamíferos pequeños y aves, donde *Borrelia* pueda permanecer viable durante periodos largos. Los venados de cola blanca son portadores del estado adulto de las garrapatas y, a partir de estos, se infectan otros mamíferos menores, entre ellos, ratones y liebres. El ciclo de vida de *I. scapularis* abarca dos años donde se distinguen cuatro estadios de desarrollo: huevo, larva, ninfa y adulto. (Figura 5) En general, las larvas son incapaces de transmitir la infección. Cuando las larvas se alimentan de un huésped infectado, estas podrían adquirir la espiroqueta, conservar la infección y transmitirla a hospederos venideros una vez avance el ciclo biológico. (4)

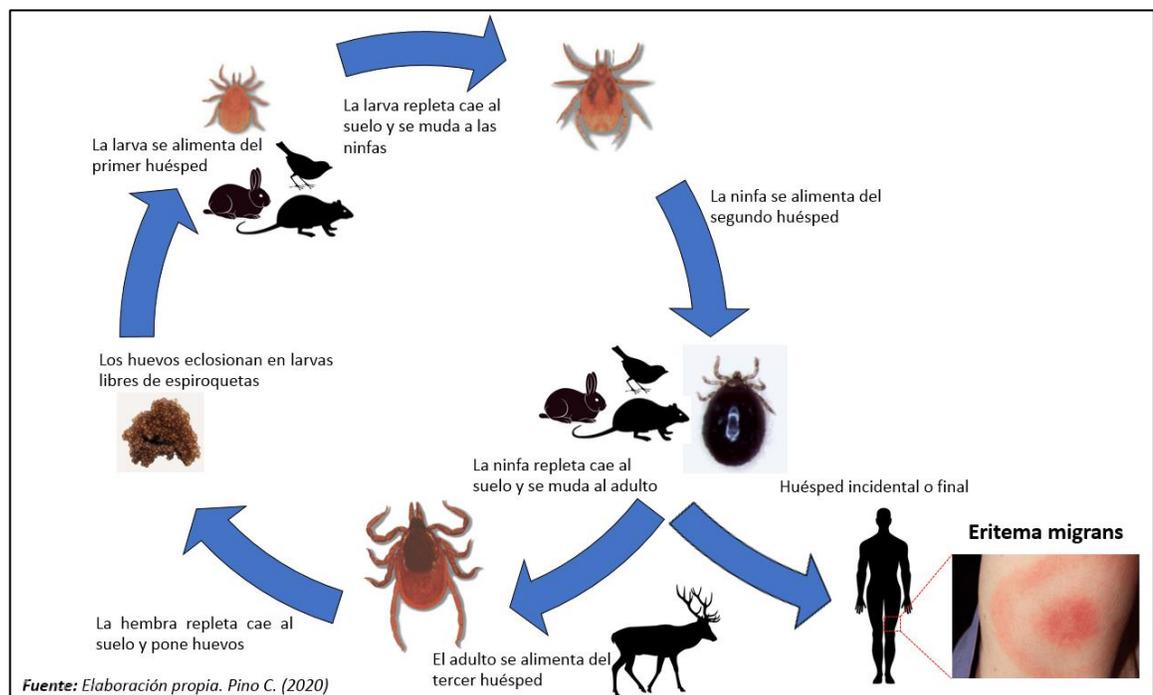


Figura 5. Ciclo de vida enzoótico de *Borrelia burgdorferi* en garrapatas *Ixodes*. Fuente original.

El estadio de ninfa es el más perjudicial para los humanos por dos motivos: en primer lugar, las ninfas son diminutas (miden aproximadamente 1mm de diámetro) y difíciles de detectar, y, en segundo lugar, son mayormente activas durante los meses de verano; (4) aunque la infección puede darse en cualquier momento del año, su incidencia máxima es de mayo a fines de septiembre, coincidiendo con el aumento de la actividad recreativa al aire libre en las zonas donde habitan las garrapatas. El típico hábitat de las garrapatas consiste en

bosques caducifolios con humedad suficiente y bien proporcionada de vegetación en descomposición. A pesar de esto, las personas pueden contraer la enfermedad en su propio patio trasero. (32)

En E.E.U.U., el número de ninfas infectadas de *I. scapularis* e *I. pacificus* se correlaciona con el reporte de la enfermedad y es más que la incidencia por garrapatas adultas. Debido a esto, su pequeño tamaño y su rápida velocidad de alimentación se consideran factores que aumentan la transmisión de espiroquetas a los humanos por parte de las ninfas. (33) Antes bien, las garrapatas adultas, aunque tienen mayor riesgo de estar infectadas, son más grandes y, por lo tanto, se detectan fácilmente. La prevalencia de infección en poblaciones de ninfas *Ixodes* en E.E.U.U. y Europa es del 1 – 5 % y el 40% respectivamente, por lo que el riesgo de exposición a la enfermedad de Lyme tiene un alto grado de variación geográfica. (4)

Es necesario conocer y describir el ciclo de vida donde se encuentra inserta la garrapata *Ixodes scapularis*: para comprender en totalidad el proceso de transmisión de la enfermedad, así como también las interacciones entre artrópodos y microorganismos que pueden ser relevantes en el ámbito clínico.

Luego de la eclosión del huevo, *Ixodes scapularis* debe pasar por tres etapas de desarrollo: larva, ninfa y adulto (Figura 6, panel izquierdo), durante un periodo aproximado de 2 años. Para progresar a través del ciclo de vida de esta garrapata, es fundamental la realización de hematofagia en las etapas de desarrollo. *Peromyscus leucopus*, conocido como el ratón de patas blancas, es una especie huésped primaria tanto para las larvas como para las ninfas; mientras que *Odocoileus virginianus*, conocido como el venado de cola blanca, es el huésped para los adultos. No obstante, *Ixodes scapularis* se alimenta de una gran variedad de

vertebrados, entre ellos pájaros, lagartos y mamíferos; (34) tal cual se mencionó en la Tabla 1.

A pesar de que la hematofagia es una particularidad compartida por muchas especies de artrópodos, las garrapatas desarrollaron un sistema de alimentación único que merece descripción. Como no presentan mandíbulas para morder, *I. scapularis* utiliza sus quelíceros en forma de sierra (Figura 6, panel derecho) para rasgar la piel del huésped y cortar pequeños vasos sanguíneos, generando una acumulación de sangre en la zona de la mordedura. Mientras absorbe sangre, descarga saliva en la lesión, lo que genera múltiples efectos perjudiciales en el huésped; esto debido a que los elementos salivales incorporan proteínas inmunomoduladoras y componentes que inhiben coagulación, dolor e inflamación y, además, puede asistir como ruta de transmisión microbiana desde la garrapata hacia el anfitrión. Una vez incorporada la sangre en la garrapata, los eritrocitos se lisan, pero los componentes restantes se absorben y se digieren intracelularmente en el intestino medio durante un periodo de tiempo considerable. (34)

Esta manera de digerir los nutrientes genera un ambiente en el intestino medio relativamente acogedor para los microorganismos, producto de su pH neutro y la ausencia de enzimas digestivas. (35) Sin embargo, *Ixodes scapularis* presenta limitaciones que los organismos deben superar para establecer una relación simbiótica estable con la misma. La membrana peritrófica es una limitación diseñada por varias especies de artrópodos para separar la sangre ingerida de las células epiteliales del intestino medio donde se realiza la absorción. Su función principal es proteger las células del intestino medio de partículas nocivas y restringir la diseminación de organismos parásitos que podrían ingresar durante la alimentación y que generan infección en órganos distales de la garrapata. (34) Esta estructura se ha observado durante todas las etapas de vida tanto de *Ixodes scapularis* como de *Ixodes ricinus*; la formación inicial de la membrana peritrófica se detecta dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la alimentación. (36) *Babesia microti*, es el único organismo con

capacidad demostrada capaz de atravesar la barrera completamente formada usando un orgánulo altamente especializado. (34) Estudios recientes sugieren que tanto *Borrelia burgdorferi* como *Anaplasma phagocytophilum* también pueden penetrar en la membrana peritrófica por mecanismos desconocidos. (37, 38)

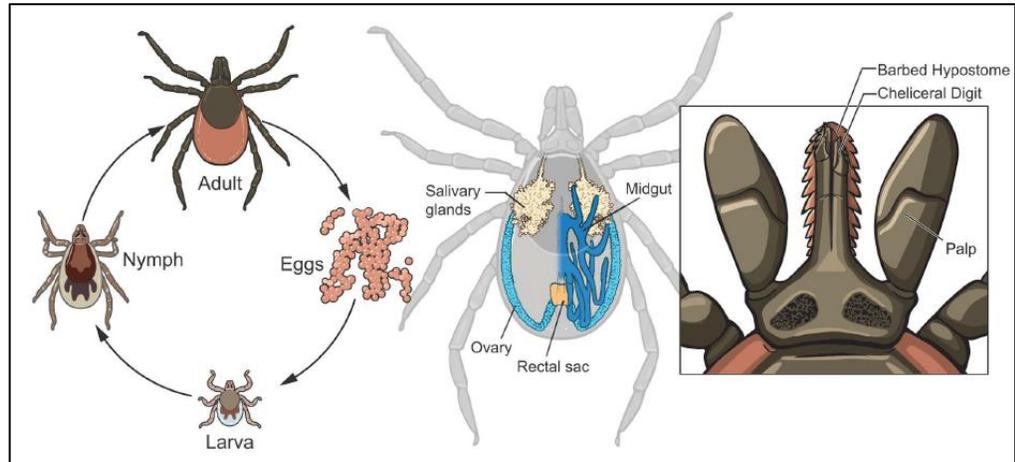


Figura 6. Ciclo de vida y características morfológicas de *Ixodes scapularis*. Después de la eclosión de los huevos, el ciclo progresa a través de tres etapas de desarrollo: larva, ninfa y adultos (panel izquierdo). En la muda larval – ninfa se obtienen un par adicional de patas. El intestino medio se muestra azul oscuro con la mitad derecha representada solamente (panel central). Se muestran las glándulas salivales (color beige), ovarios (azul claro). La anatomía de los sitios bucales (panel derecho) destacando estructura de quelícero en forma de sierra. Tomado de Stewart (2020)

Por lo mismo, las espiroquetas de *Borrelia burgdorferi* que residen en el intestino medio actúan como una población que, durante la próxima hematofagia de la garrapata, infecta las glándulas salivales para una posible transmisión a un huésped como el ser humano. (34)

El apareamiento se genera fuera del huésped donde los machos no requieren de alimentación sanguínea. (31) *Ixodes scapularis* logra desarrollarse sexualmente durante la muda de la ninfa, y para la fecundidad la hembra necesita haber realizado hematofagia. (34) En el proceso sexual, los machos adultos insertan el hipostoma (estructura de fijación) y los quelíceros (estructuras para cortar y perforar piel) en la abertura genital de la hembra para transferir los espermátóforos. Durante el periodo de alimentación, los machos permanecen unidos a la hembra durante 6 – 11 días. (Figura 7A - C) El apareamiento debe ser exitoso para generar la oviposición de la hembra. (31)

La oviposición ocurre dentro de 14 días; los huevos multicelulares son expulsados desde la abertura genital en el lado ventral de la hembra. (31) Una vez liberados, la hembra muere. (34) Los huevos son recubiertos con cera la cual los protege del secado y los une sin apretarlos en una gran masa de huevos. (Figura 7D) Dentro de 35 días, se evidencian huevos embrionados y se distinguen cuerpo y piernas de las ninfas en desarrollo a través de la delgada cáscara del huevo. (Figura 7E) (31)

Posterior a esto, a medida que la cáscara del huevo se rompe, las larvas emergen rápidamente. Se observan patas y zonas bucales transparentes. (Figura 7F) Las larvas buscarán hospedadores mamíferos pequeños, adhiriéndose y alimentándose durante 6 días para luego realizar su muda. (31)

La eliminación del exoesqueleto (muda o ecdisis) dura aproximadamente 28 días para las ninfas. El exoesqueleto se abre en una línea, y a medida que emergen las ninfas, las patas son las últimas en separarse del exoesqueleto (flechas rojas en Figura 7G). Las patas y zonas bucales que eran transparentes se convierten en zonas oscurecidas a medida que se genera la

esclerotización durante el periodo de maduración de 14 días. Muchas de las ninfas no pueden completar la muda y mueren. (Figura 7G) (31)

Las ninfas se alimentan por 4 – 6 días, se desprenden del huésped y, dentro de 4 – 5 semanas, vuelven a mudar para generar la etapa adulta (machos y hembras). La muda consiste en un proceso lento durante el cual los adultos emergentes respiran a través de tubos conectando los espiráculos del adulto con el exoesqueleto. (flecha roja en Figura 7H) Luego de 14 días, las garrapatas pueden aparearse, unirse y alimentarse de mamíferos grandes, completando así el ciclo de vida. (Figura 7H) (31)

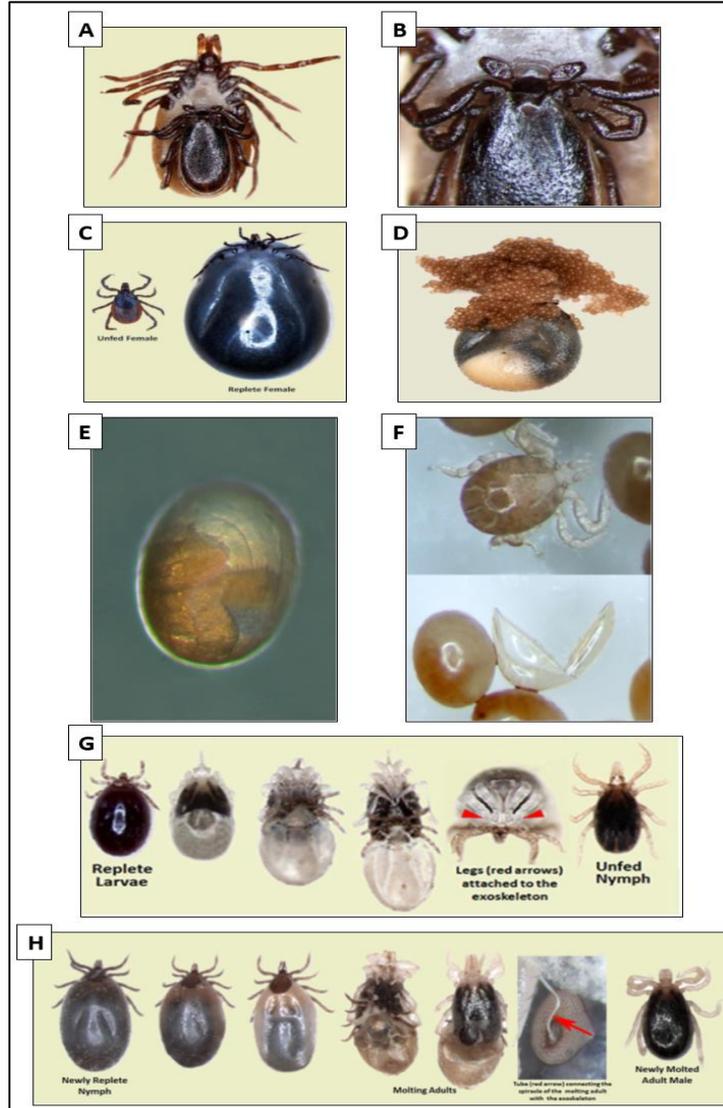


Figura 7. Recopilación de fotografías de estudio microscópico con luz del ciclo de desarrollo de *Ixodes scapularis*. Tomado y Adaptado de Kocan (2017)

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

Durante su periodo de vida, *Borrelia burgdorferi* debe adaptarse a las condiciones inconstantes del ambiente, mantenerse viable en el ciclo biológico de las garrapatas para, eventualmente, producir infección en el humano donde también debe impedir la acción inmunitaria. Uno de los mecanismos patógenos más comunes dentro de los microorganismos bacterianos, protozoarios y fúngicos es la variación antigénica. (39)

La variación antigénica involucra cambios en determinados antígenos de superficie de manera que no sean reconocidos por la respuesta inmune adquirida del huésped. (Figura 8) Una vez el anfitrión reúne y produce los anticuerpos para eliminar el microorganismo, ya se han producido nuevas variantes que pasan desprevenidas en términos de vigilancia epidemiológica. Proceso que se repite una vez se generan los anticuerpos para la eliminación de las patógenas variantes; el transcurso puede ser de largo plazo lo que resulta en una infección persistente. Algunos ejemplos de infecciones persistentes son: *Plasmodium falciparum* (malaria), *Trypanosoma brucei* (enfermedad africana del sueño), *Giardia lamblia* (giardiasis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea), *Treponema pallidum* (sífilis), *Pneumocystis carinii* (neumonía difusa), *Borrelia* relacionadas a fiebre recurrente y *Borrelia* asociadas a enfermedad de Lyme. (39)

Una de las particularidades que posee este patógeno, corresponde a un sistema elaborado para la variación antigénica, mediante el cual la secuencia de la lipoproteína unida a la superficie *vlsE* sufre modificaciones de manera continua a través de eventos de conversión de genes segmentarios. Por lo tanto, este cambio perpetuo genera que *B. burgdorferi* permanezca un paso delante de la respuesta inmune adquirida del huésped. (39)

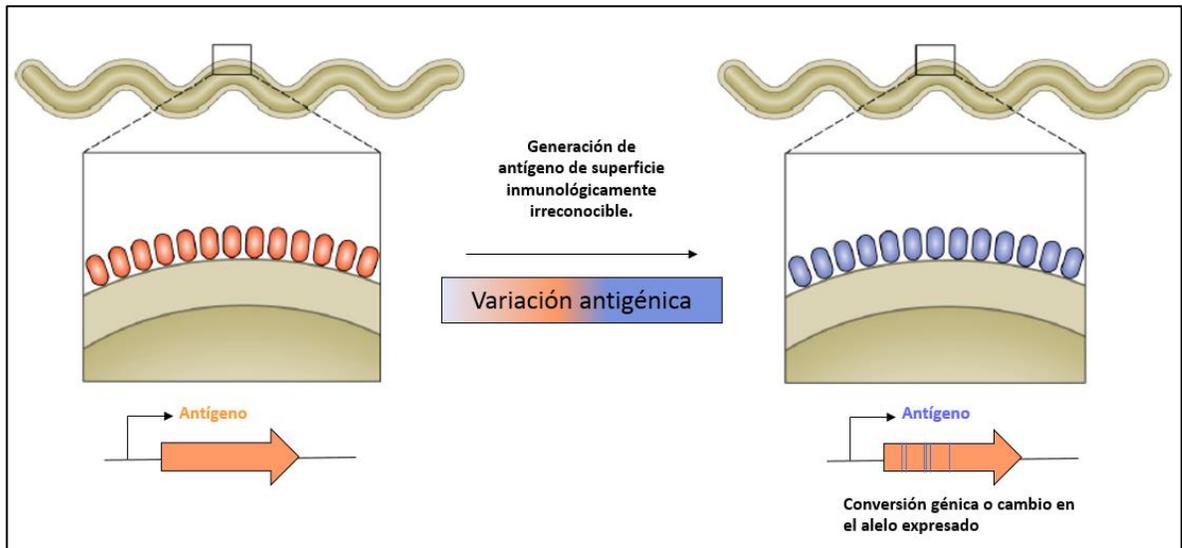


Figura 8. Esquematización de variación antigénica. Algunos patógenos impiden su reconocimiento por parte del sistema inmunitario del huésped al cambiar continuamente un antígeno de superficie mediante cambios en la expresión de alelos o eventos de conversión génica para modificar el alelo expresado. En el cuadro, los óvalos rojo y azul representan el antígeno de superficie cambiante de la superficie de un patógeno. Tomado y Adaptado de Chaconas (2020)

El locus *vls* es el elemento genético más evolutivamente diverso de las especies de *Borrelia* que ocasionan enfermedad de Lyme. Ciertos tramos de información se transfieren desde una serie de casetes silenciosos en el locus *vls* para generar una versión del gen *vlsE* expresado en mosaico y que contiene información de varios casetes silenciosos diferentes, generando 1.040 posibles secuencias *vlsE* y, por lo tanto, numerosas proteínas diferentes. (39)

Durante la ingesta de sangre de las garrapatas *Ixodes* infectadas, las espiroquetas que se ubican en el intestino medio de las garrapatas modifican la expresión de muchos genes en respuesta a variados factores ambientales tales como temperatura, pH, nivel de nutrientes y señales específicas del huésped mamífero. Ciertas proteínas, especialmente lipoproteínas de la superficie externa (Osps), como la proteína principal A de la superficie externa (OspA),

están reguladas negativamente por la represión mediada por el factor alternativo sigma RpoS para adaptarse a nuevas condiciones, mientras que otras Osps se regulan positivamente. Desgraciadamente, las funciones precisas para un gran número de estas proteínas no se conocen y, además, sus secuencias no se parecen a ninguna otra proteína en otras bacterias.(40)

Debido a que la respuesta inmunitaria y las señales específicas del huésped mamífero afectan al componente regulatorio sigma RpoN - RpoS, encargado de controlar la expresión de muchos factores de virulencia de *B. burgdorferi*, se aclara que la mayoría de las Osps son necesarias para asegurar la migración y proliferación efectiva y la supervivencia ante las señales de la respuesta inmune del huésped. (40)

Ahora bien, el genoma de *B. burgdorferi* contiene ~ 1.5 millones de pb y, aproximadamente 1300 genes que se distribuyen entre un cromosoma y 12 plásmidos lineales y 9 circulares, todos los cuales han sido secuenciados hace varios años. Los plásmidos transportan alrededor de un 40% de todo el genoma de *Borrelia*, y una gran cantidad del ADN extra cromosómico de *Borrelia* es único entre todas las bacterias conocidas. Al interior de estos plásmidos se encuentran genes que codifican para proteínas esenciales en la patogénesis de la enfermedad de Lyme. A diferencia del cromosoma, donde se codifica principalmente genes de mantenimiento (genes de *housekeeping*)(40)

El genoma plasmídico de *Borrelia* codifica una cantidad significativa de proteínas parálogas, aproximadamente tienen un total de 160 familias de genes parálogos (PFams), sugiriendo que se han ocasionado eventos de duplicación y diversificaciones de secuencias durante el curso de la evolución. Se ha demostrado que los miembros de la familia de genes parálogos 54 (PFam54) codificados en un plásmido lineal de 54 kb (lp54) están regulados

por la red reguladora RpoN-RpoS y varios miembros, en particular BBA64 y BBA66, exhiben las tasas de regulación positiva más altas entre más de cien proteínas con expresión alterada y, por lo tanto, se cree que son importantes en la patogénesis de la enfermedad de Lyme(40)

Las proteínas PFam54 se estudian en diferentes laboratorios debido a sus altas tasas de regulación positiva; sin embargo, la función exacta solo se conoce para BBA68 (conocida también como BbCRASP-1 o CspA). BBA68 es un factor regulador del complemento H (CFH) y de la proteína 1 similar al factor H (FHL-1) que apoya a las bacterias a luchar contra la respuesta inmune del huésped.(40, 41) Si bien se desconoce el ligando / receptor exacto para los otros miembros de PFam54, se ha demostrado que BBA64 es fundamental para la transferencia de *B. burgdorferi* de garrapatas *Ixodes* infectadas a organismos de mamíferos y la proteína promueve la unión de *B. burgdorferi* a las células humanas; BBA66 no solo juega un papel en el proceso de transmisión, sino que también es necesario para la difusión de *Borrelia*. Es decir, los genes que codifican proteínas que muestran las tasas más altas de regulación positiva en condiciones que imitan las encontradas durante la transferencia de *B. burgdorferi* de garrapatas *Ixodes* infectadas al organismo huésped mamífero se encuentran en el plásmido lp54 y pertenecen al PFam54.(40)

5.7 Características clínicas

Las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Lyme siguen patrones similares a nivel mundial. No obstante, pueden existir diferencias entre ciertas regiones, principalmente al padecimiento que se da en Norteamérica exclusivamente por *B. burgdorferi* y aquella que se presenta en Europa y es originada por *B. afzelii* y *B. garinii*. Tal como se observa en las Tablas 3,4,6 (4, 5)

En cuanto a la sospecha de la enfermedad u otros padecimientos transmitidos por garrapatas, es primordial tener en cuenta el contexto, entorno y los hábitos de estilo de vida del paciente junto con su historia clínica. El manejo debe basarse en una estrategia centrada en el paciente, donde el punto de este siempre debe considerarse. La estrategia holística empleada debe ser concomitante con un juicio clínico meticuloso por parte de los médicos, quienes deben considerar la prevalencia de la enfermedad según signos del paciente. Se ha sugerido en estudios del año 2020 utilizar estrategias basadas en síntomas sugestivos de enfermedad de Lyme y, la presencia de otros síntomas raramente reportados en la enfermedad, deben llevar a los médicos a sospechar otros diagnósticos. (42)

La enfermedad de Lyme presenta signos y síntomas diversos. Corresponde a una enfermedad que comparte aspectos con la sífilis, es decir, ambas patologías causadas por espiroquetas, con tres etapas clínicas y que presentan periodos asintomáticos. (5)

Para propósitos clínicos, se estudia en tres etapas: enfermedad temprana localizada, enfermedad temprana diseminada y enfermedad tardía. Ahora bien, ciertos pacientes tratados pudieran permanecer con síntomas recurrentes o persistentes inespecíficos, lo que se conoce como síndrome pos – Lyme. (5)

A grandes rasgos, la primera etapa generalmente presenta eritema migratorio (EM) en el sitio de inoculación, acompañado con signos gripales. En E.E.U.U. la mayoría de los encuentros iniciales con los pacientes ocurre en esta etapa y, generalmente, con sintomatología inespecífica tales como fatiga, mialgia, dolor de cabeza y fiebre. La etapa siguiente figura la diseminación de la infección, con evidentes parches de EM y posible asociación con hallazgos neurológicos, reumatológicos y cardíacos. La tercera etapa ocurre

años después de la infección inicial y puede incluir neuroborreliosis extensa, artritis erosivas severa y una patología cutánea atrófica. (5)

Algunos pacientes no presentarán el espectro completo de la enfermedad en las etapas, lo que supone una dificultad de evaluación clínica y diagnóstica. (5)

5.7.1 Estadio I: infección temprana localizada

Comprende desde el momento que ocurre la mordedura de la garrapata hasta el proceso de inoculación de *Borrelia spp.* Ocurriría entonces, posterior a un periodo de incubación de 3-32 días en el 50 – 90% de los pacientes, apareciendo la lesión clásica de la enfermedad conocida como eritema migratorio o eritema migrans (EM) como se observa en la Figura 9. (4)

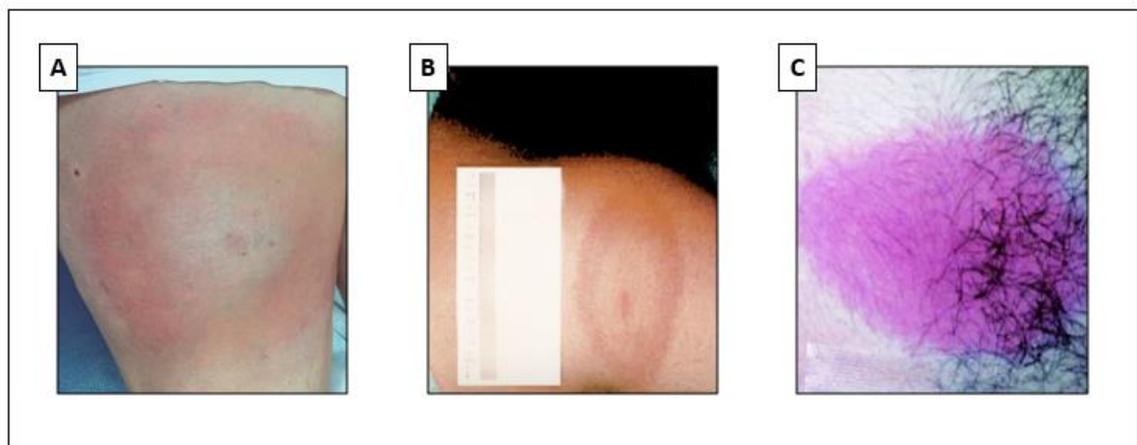


Figura 9. Imágenes de eritema migratorio (EM) en diferentes pacientes clínicos. **9A.** Lesión de eritema migrans con aclaramiento central en la cara dorsal de los muslos. **9B.** Patrón de eritema migratorio con aclaramiento central. **9C.** Patrón de eritema migratorio homogéneo. Adaptado de Villagra (2018) y Schoen (2020)

La sospecha de EM ocurre cuando se observa el siguiente tipo de mácula: color rosado a rojizo, forma ovalada, limpieza central (aunque no ocurre en todos los casos), un crecimiento regular (a menudo > 5cm en el momento del diagnóstico), extensión centrifuga, sin prurito y donde se realizó la picadura de la garrapata (no en todos los casos). (42) A raíz de esto, se dice que, en la infección temprana localizada, la enfermedad se limita principalmente a la piel; tal como se manifiesta en la Tabla 3. La lesión primaria generalmente está elevada, pero no es extremadamente dolorosa; en casos en ausencia de tratamiento, EM se resuelve en menos de 30 días. (43) En el caso de una lesión generada en axila e ingle, a menudo se acompaña de linfadenopatía. (6)

Tabla 3. Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio I. Adaptado de Bhate (2011)

	Ubicación geográfica	
	Norteamérica	Europa y Asia
Agente causal	<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	<i>B. afzelii/B. garinii > B. burgdorferi sensu stricto</i>
Síntomas asociados	Malestar general, fiebre y linfadenopatía regional con o sin artralgia/artritis	Malestar general, fiebre y linfadenopatía regional poco probable, con o sin artralgia/artritis
Manifestaciones en piel	Eritema migratorio con un inicio más agudo, menos claro al centro, agrandamiento rápido y focos múltiples poco frecuentes	Eritema migratorio de mayor duración (<i>B. afzelii</i>), aclaramiento central, agrandamiento más lento y focos múltiples poco frecuentes. Puede asociarse con linfocitoma cutáneo

El EM no debe confundirse con irritación local producto de una picadura de insecto, a pesar de que no todas las erupciones presentan apariencia clásica. Una minoría de pacientes no informa EM, ya sea por una lesión leve, evanescente u oculta en el cuero cabelludo. Algunos estudios recientes destacan que el aclaramiento central tarda en desarrollarse y con un tratamiento rápido, esta manifestación es menos común. Esta morfología eruptiva recibe el nombre de patrón en “ojo de buey”. (6, 43) Además, EM podría causar formación de vesículas y necrosis o imitar la celulitis, lo cual puede ser confuso. Por lo tanto, además de evaluar la aparición de la erupción, es esencial diagnosticar la enfermedad de Lyme temprana en función de una diversidad de componentes: ubicación geográfica, estacionalidad, exposición a las garrapatas y características extracutáneas. (43)

En ocasiones se puede presentar múltiples lesiones de EM, dado por múltiples mordeduras de garrapatas o de la diseminación local o hematogena de la espiroqueta. Esta presentación va desde un 4 al 20% y es más común en E.E.U.U. que en Europa. (4)

En pacientes con infección localizada temprana, el eritema migratorio es el resultado de la transmisión cutánea de *B. burgdorferi* desde una garrapata infectada, pero no de la diseminación hematogena del organismo a sitios extracutáneos. Estos pacientes pueden tener síntomas leves, como dolor de cabeza, artralgia o fiebre leve o pueden ser asintomáticos además del sarpullido por eritema migratorio. (43)

5.7.2 Estadio II: infección temprana diseminada

En la infección diseminada temprana, existe una diseminación hematogena del organismo (43) por lo que luego de la infección por *B. burgdorferi*, el microorganismo ya no se encuentra confinado a la piel (6) si no que progresa a una segunda etapa; generalmente con EM múltiple y signos de afectación multiorgánica, particularmente de los sistemas neurológicos y cardíacos (5) como se muestra en el resumen de la Tabla 4.

El inicio de la propagación es variable; puede darse tan pronto como en la primera semana luego de la infección inicial o varios meses después y, generalmente, con periodos asintomáticos comunes. (5) En muchos de los pacientes con infección diseminada temprana se manifiesta EM múltiple; los cuales a menudo son más pequeños y evanescentes que la erupción primaria del eritema migratorio. (5, 6) Además, se pueden originar simultáneamente o después de la desaparición del EM primario. No obstante, una reducida fracción de pacientes presenta espiroquetas en sangre en ausencia de EM múltiple, lo que sugiere que incluso los casos que parecen ser no complicados pueden generar graves daños a nivel multiorgánico. (5)

En Europa, el EM puede persistir como una placa o nódulo que conomita con la formación de un linfocitoma cutis (LCC) o llamado linfocitoma borrelial; que regularmente aparece en solitario y sus dimensiones son de 1 a 5 cm, de color rojo azulado en el lóbulo de la oreja, escroto de niños o cerca de la región seno/pezón/ areola en los adultos. (4, 5, 44) Se puede evidenciar a las pocas semanas de la exposición a la garrapata y generalmente se considera como una característica de la enfermedad de Lyme de segunda o tercera etapa. (5)

En esta etapa, el hígado y el bazo se ven afectados en el 15% de los pacientes, donde se observa un aumento de las transaminasas leve a moderada (AST/GOT < 400UI/l) que se resuelve luego de varias semanas. (6, 43) Las espiroquetas se involucran en el organismo de manera sistémica afectando al sistema musculo esquelético (60%), piel (20-25%), sistema nervioso central (10%) causando neuropatías craneales y periféricas, meningitis y, con menos frecuencia, encefalitis y corazón donde se informa miocarditis (5%) (4, 6, 43)

Asimismo, existen signos y síntomas relacionados a la afectación órgano – específica como también a un padecimiento sistémico, y en esta fase de la enfermedad se presentan síntomas constitucionales relacionados a bacteriemia como fiebre, dolor de cabeza, artralgias y malestar. (6) En ocasiones los síntomas son prominentes, a veces graves y con presencia de rigidez en el cuello. (43)

No hay evidencia en la actualidad de posibles daños clínicamente relevantes al pulmón, riñón o en el tracto gastrointestinal. A pesar de que las artralgias son características desde el inicio de la infección, el fenómeno de artritis como tal se considera una manifestación tardía de la enfermedad. Por otro lado, no está claro aún, si la infección diseminada temprana afecta al feto, pero se recomienda el tratamiento inmediato en mujeres embarazadas. (43)

La diseminación de *Borrelia spp.* al comprender distintos focos dentro del organismo humano, puede causar varias complicaciones importantes y una de ellas es a nivel neurológico; conocida en el ámbito clínico como neuroborreliosis de Lyme. Tal como se ha mencionado, se informa en el 10% de los pacientes con enfermedad de Lyme y se puede presentar de días a semanas después de la picadura de garrapata, como meningitis linfocítica, neuritis craneal o radiculoneuritis. (44)

Tabla 4. Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio II. Adaptado de Bhate (2011)

	Ubicación geográfica	
	Norteamérica	Europa y Asia
Agente causal	<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	<i>B. afzelii/B. garinii > B. burgdorferi sensu stricto</i>
Manifestaciones en piel	Eritema migratorio múltiple	Múltiple eritema migratorio que puede asociarse con linfocitoma cutáneo
Sistema nervioso	Dolor de cabeza, rigidez en el cuello, signos de meningismo con o sin neuropatía craneal	Menos signos meníngeos, radiculopatía prominente, anormalidades cognitivas, encefalomielitis y neuropatía craneal, incluyendo parálisis facial, neuritis óptica, neuronitis vestibular y parálisis oculomotora (generalmente con <i>B. garinii</i>)
Manifestaciones cardíacas	Bloqueo auriculoventricular y miocarditis	Bloqueo auriculoventricular y miocarditis
Manifestaciones reumatológicas	Inflamación severa, articular o poliarticular	Inflamación menos intensa

En la infección temprana diseminada la afectación neurológica del sistema nervioso central (SNC) puede verse afectado por vía hematógena o por diseminación mediante los nervios periféricos y linfáticos cerca del sitio de inoculación(5), abarcando tanto el SNC como el sistema nervioso periférico.(43)

Las neuropatías craneales, se asocian a parálisis de nervios faciales. Esta manifestación generalmente se resuelve por completo, pero el daño permanente del nervio facial es una

morbilidad inquietante de la enfermedad de Lyme. La parálisis del nervio facial rara vez puede ser bilateral (43) pero actualmente representa hasta un 25% de los pacientes. La afectación de otros nervios craneales puede ocurrir, lo que lleva a diplopía, dolor, pérdida auditiva o vértigo(44); un ejemplo de esto es la afectación del sexto nervio craneal. (6, 43)

La neuroborreliosis de Lyme es más frecuente en niños, se manifiesta comúnmente como parálisis del nervio facial, en contraste con los adultos que generalmente presentan radiculoneuritis y pleocitosis linfocítica del LCR. (6, 43) En Europa, la neuroborreliosis en niños es causada con mayor frecuencia por *B. garinii*, seguido de *B. afzelii* (62.8% vs 37.2%). Los pacientes infectados por *B. garinii* no informan síntomas sugestivos de afectación del SNC, presentan con menor frecuencia eritema migratorio (18.3% vs 45.2%) pero exhiben mayores informes de signos meníngeos positivos. (60% vs 38.1%) (45)

La radiculitis de Lyme puede presentarse con signos similares a la hernia discal. (44) Los pacientes también pueden tener neuropatía periférica, típicamente en un patrón de mononeuritis, que presenta características tales como caída del pie o radiculoneuropatía que se presenta con un dolor de espalda. (6, 43)

Los pacientes con meningitis tienen fiebre, dolor de cabeza y rigidez en el cuello. En raras ocasiones, y principalmente fuera de América del Norte, la meningoencefalitis está presente y causa deterioro cognitivo y labilidad emocional. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) demuestra pleocitosis linfocítica, proteínas elevadas y un índice de anticuerpos en LCR aumentado en 1 (proporción de anticuerpos en LCR mayor que título de anticuerpos de anti – *B. burgdorferi* en suero) (6, 43)

Se hace una distinción entre la enfermedad neurológica temprana y tardía. En América del Norte, la enfermedad neurológica en etapa tardía es poco frecuente, pero puede afectar el sistema nervioso central. Puede haber disfunción cognitiva, pérdida de memoria y fatiga. (43) La tríada de meningitis linfocítica, neuritis craneal y radiculoneuritis caracteriza la neuroborreliosis temprana en aproximadamente el 12% al 15% de los pacientes. (5) El síndrome de Guillian-Barré y los accidentes cerebrovasculares rara vez se han asociado con la enfermedad de Lyme. Se han informado enfermedades de la neurona motora superior y síndromes desmielinizantes, pero no se ha establecido la causalidad. (43)

La invasión del LCR estimula la producción de numerosas citoquinas inflamatorias y, además, las quimiocinas específicas de células B y T. *B. garinii*, es la especie más neuroinvasiva, induce fuertemente a CXCL13, una quimiocina específica de células B que se ha sugerido como un marcador de LCR para la enfermedad de Lyme. Este entorno proinflamatorio puede provocar un resurgimiento en la expresión de proteínas como OspA y OspC. (5)

Finalmente, la parálisis recurrente del nervio laríngeo, aunque poco común, también se ha descrito. La neuroborreliosis temprana no tratada a menudo se resuelve en unos meses, pero en aproximadamente el 5% de los pacientes progresa a neuroborreliosis tardía uno o más años después de la infección. Esta neuroborreliosis tardía es un componente de la tercera etapa de la enfermedad de Lyme y, principalmente asociado a Europa. (4-6, 43, 44) Tanto en los Estados Unidos como en Europa, los síntomas de la neuroborreliosis tardía generalmente incluyen radiculopatías persistentes, plexopatías braquiales o lumbosacrales y una polineuropatía sensorial caracterizada por parestesias e hipoalgesia. La polineuropatía, que es principalmente axonal, involucra las extremidades distales y puede estar asociada con ACA. (5)

La endocarditis de Lyme es rara, representa solo un 0,3 – 4% de los casos en Europa. En E.E.U.U., los pacientes que no son sometidos a tratamiento para la enfermedad de Lyme desarrollan carditis en 4 a 10% de los casos. Generalmente, la endocarditis se relaciona con bloqueos auriculoventriculares de comienzo agudo, en ocasiones con arritmias, miocarditis o pericarditis y derrame pericárdico, mientras que en una etapa crónica puede incluir cardiomiopatía dilatada. (11)

En el año 2018, un estudio de 84 pacientes con endocarditis de Lyme evidenció que un 69% de los pacientes informó palpitaciones, un 19% anomalías de conducción, un 10% tenía miocarditis y el 5% una disfunción sistólica ventricular. (11, 46) Además, la evaluación de síntomas cardíacos de inicio agudo con evidencia de patología valvular en áreas endémicas debe conducir a exámenes de endocarditis de Lyme. Un diagnóstico y tratamiento oportuno permite prevenir un tratamiento quirúrgico innecesario o una implantación de marcapasos. (11)

5.7.3 Estadio III: infección tardía

Las manifestaciones de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme pueden ocurrir hasta un año después de la infección. Entre las manifestaciones dermatológicas resumidas en la tabla 5, la ACA corresponde a un hallazgo característico a nivel de piel en Europa y, es la segunda forma más común de dermatoborreliosis. (4, 5) Es una dermatosis crónica que se da, regularmente, en la región acral y que no cura de forma espontánea ni en ausencia de tratamiento; como ocurre con el EM y linfocima borrelial. Su comienzo es insidioso con edema y eritema intermitente y con la progresión, la piel se vuelve atrófica y transparente. Morfológicamente la piel adquiere una tonalidad eritematosa – azulada. (4)

Tabla 5. Principales manifestaciones dermatológicas de la enfermedad de Lyme. Adaptado de Meléndez (2014)

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

Un 60% de los pacientes con la enfermedad no tratada desarrolla artritis de Lyme (AL). Como el tratamiento temprano de la patología es curativo, la artritis generalmente se presenta con frecuencia en pacientes que desconocen la presencia de la enfermedad de Lyme, incluido el eritema migratorio. (6, 43, 44) La AL puede presentarse solo como artralgia, artralgia seguida de artritis franca o aparición repentina de una articulación inflamada. Un gran número de pacientes exhiben monoartritis, regularmente de rodilla, u oligoartritis asimétrica que afecta a menos de cinco articulaciones. (6, 44) Además, ocurre en personas que pasan tiempo al aire libre, por lo que, en ocasiones, se diagnostica erróneamente como un trastorno interno. No debe confundirse con artritis reumatoide. (6)

En ausencia de tratamiento con antibióticos, este fenómeno se da en un patrón de ataque y remisiones, que tienden a durar semanas o meses. (6) *B. burgdorferi* rara vez se ha cultivado a partir de líquido sinovial. Sin embargo, en un entorno de investigación, es posible detectar el ADN de *B. burgdorferi* mediante PCR en el líquido sinovial en la mayoría de los pacientes con AL no tratados. Después del tratamiento con antibióticos, la prueba de PCR de líquido sinovial suele ser negativa. La terapia con antibióticos es efectiva en la mayoría de los casos de AL, pero no todos los pacientes responden de inmediato. Por lo mismo, es útil dividir a

los pacientes en dos grupos: sensibles a los antibióticos (respuesta exitosa al tratamiento con antibióticos <3 meses) y refractarios a los antibióticos (la respuesta al tratamiento requiere > 3 meses). No está claro por qué AL responde de manera diferente en los dos grupos. (43) La evidencia emergente sugiere que ciertos genotipos norteamericanos de *B. burgdorferi* tienen una virulencia artrítogénica excepcional. También puede haber diferencias en el huésped, en la susceptibilidad inmunogénica a la infección y en algunos pacientes, la AL persistente puede ser el resultado de un proceso inmune postinfeccioso en lugar de una infección persistente. (43, 47)

La respuesta inmune del huésped desempeña un papel crucial en esta complicación crónica articular por *Borrelia*. Durante las primeras etapas de la infección por *B. burgdorferi*, un obstáculo importante para generar una respuesta inmune adecuada del huésped es la falta de inducción de una respuesta inmune adaptativa fuerte. Esto puede conducir a una reacción hiperinflamatoria tardía más adelante en la enfermedad. Se han sugerido varios mecanismos que podrían ser fundamentales para el desarrollo de la AL, desde la imitación molecular de metalopeptidasas de matriz y glicosaminoglicanos, hasta respuestas autoinmunes a bacterias vivas o restos de espiroquetas de *Borrelia* en las articulaciones. (48) Los principales hallazgos clínicos de la infección tardía se resumen en la Tabla 6

Tabla 6. Características clínicas de la enfermedad de Lyme en estadio III. Adaptado de Bhate (2011)

	Ubicación geográfica	
	Norteamérica	Europa y Asia
Agente causal	<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	<i>B. afzelii/B. garinii</i> > <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>
Manifestaciones en piel	Raras	Acrodermatitis crónica atrófica (ACA) asociada con <i>B. afzelii</i>
Sistema nervioso	Parestesias, radiculopatía, trastornos del sueño y déficits cognitivos, como memoria deteriorada y concentración alterada, raras	Parestesias, radiculopatía, alteraciones del sueño y déficits cognitivo como memoria deteriorada y concentración alterada y déficits sensoriales en áreas afectadas por ACA
Manifestaciones cardíacas	Ninguna	Miocardiopatía dilatada
Manifestaciones reumatológicas	Artritis resistente al tratamiento ocasional	Raras

5.8 Diagnóstico

Establecer un diagnóstico para la enfermedad de Lyme puede ser complejo en ocasiones, particularmente para manifestaciones tempranas, antes de que se desarrolle una respuesta serológica, y donde haya una infección diseminada ya sea en articulaciones, corazón o sistema nervioso central. Ciertos análisis serológicos presentan limitaciones producto del comportamiento de los anticuerpos, incluso años después de la infección. Por lo tanto, el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad de Lyme dependen principalmente de la evaluación clínica, tal como se registra en numerosos estudios de los últimos 10 años. Sumado a lo anterior, los resultados deben ser interpretados siempre en el contexto de los síntomas clínicos. (44)

5.8.1 Interpretación de resultados de laboratorio

La utilidad de un análisis de laboratorio dependerá de la probabilidad de infección previa a la prueba del paciente individual, que a su vez se relaciona directamente con el riesgo

epidemiológico de exposición del paciente y las características clínicas de la enfermedad de Lyme. En el caso de los individuos con una alta probabilidad previa al examen, por ejemplo, historial de picadura de garrapata seguido de aparición de eritema migratorio, no necesita investigación más profunda y puede comenzar la terapia antimicrobiana de inmediato. (32)

Actualmente, las pruebas serológicas son el estándar de oro para el apropiado diagnóstico de este padecimiento; donde su detección oportuna es fundamental, ya que la enfermedad de Lyme temprana es fácilmente tratable sin futuras secuelas. (32)

A raíz de esto, surge la necesidad de explicar que los niveles de anticuerpos permanecen bajo los límites de detección de las pruebas serológicas disponibles en los primeros 7 días post – exposición. En el caso de la inmunoglobulina M (IgM), sus títulos logran el punto máximo entre 8 y 14 días después del contacto con la garrapata; no obstante, los anticuerpos de IgM pueden no desarrollarse si el paciente inicia terapia antimicrobiana oportuna y apropiada. (49)

Por otro lado, una infección no tratada, genera diseminación de la espiroqueta vía hematogena desde el sitio de la picadura hacia diferentes tejidos del organismo. (49, 50) En este punto, tanto la inmunidad celular como adaptativa actúan para generar la muerte de las espiroquetas. En primera instancia, se activa una respuesta de anticuerpos IgM que dura 1 a 2 semanas y, posterior a esto, una robusta respuesta de IgG en 2 a 4 semanas. (51)

Ahora bien, existen ciertas consideraciones para tener en cuenta que pueden generar complicaciones desde el punto de vista del diagnóstico, clínica y tratamiento del paciente. Los anticuerpos IgM suelen tener reacciones cruzadas con antígenos distintos a los asociados con *B. burgdorferi*, lo que indica que las pruebas de IgM son menos específicas que las pruebas de IgG para la enfermedad de Lyme. (32) Además, un individuo ya expuesto que desencadena una respuesta mediada por anticuerpos mantiene un perfil que puede persistir durante meses o años e incluso después del tratamiento exitoso y cura de la patología. (49)

Pese a la consistente respuesta del sistema inmune, *B. burgdorferi* en infecciones no tratadas persiste, por diversos mecanismos: disminución de expresión de proteínas inmunogénicas específicas expuestas en superficie, cambios en propiedades antigénicas mediante recombinación y unión a proteínas de la matriz extracelular para facilitar diseminación. (32, 39, 50)

Las pruebas para la detección de la enfermedad de Lyme se pueden dividir en métodos directos, los que trabajan directamente con la espiroqueta en sí ya sea por cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y métodos indirectos, que detectan anticuerpos. En la Figura 10 se representan métodos y técnicas asociadas a la detección de enfermedad de Lyme. Las pruebas serológicas siguen siendo el estándar de oro debido a que los métodos directos disponibles aún carecen de sensibilidad. Hoy por hoy, se recomienda una estrategia de prueba estándar de 2 niveles que utiliza un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) seguido de un Western blot para la confirmación. (32)

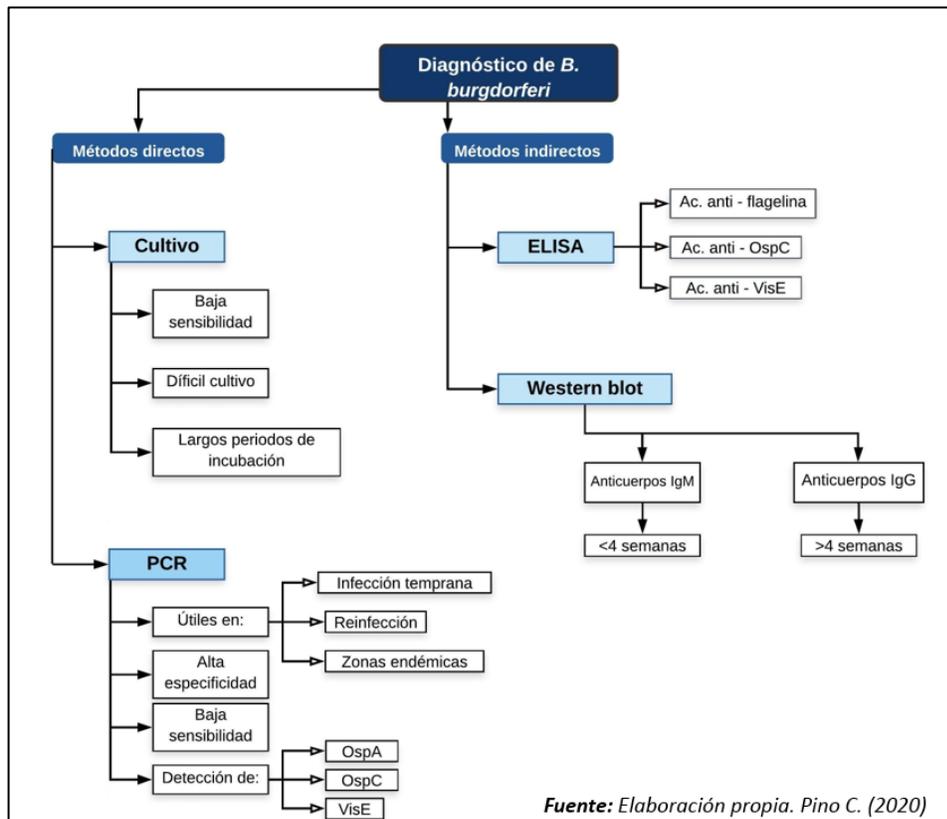


Figura 10. Pruebas de detección para la enfermedad de Lyme y principales características asociadas. Fuente original.

5.8.2 Métodos directos: Cultivo

El cultivo bacteriano para la identificación de *Borrelia burgdorferi* carece de sensibilidad. (52) Existen varios factores asociados a la limitación del cultivo como herramienta diagnóstica; entre ellos se menciona que este microorganismo no crece fácilmente en los cultivos, lo que requiere de medios especiales para su recuperación, bajas temperaturas y largos períodos de incubación. Además, una minoría de espiroquetas se encuentran presentes en los tejidos humanos y fluidos corporales; y los recuentos bacterianos se reducen a medida que la duración y la diseminación de la infección avanza. (32, 49)

5.8.3 Métodos directos: PCR

Los ensayos moleculares no forman parte de la evaluación estándar y solo deben usarse en conjunto con pruebas serológicas. Presentan alta especificidad, pero carecen de sensibilidad. (52)

Los análisis PCR pueden ser útiles en:

- Infección temprana, previo al desarrollo de anticuerpos.
- Reinfeción, cuando la serología deja de ser fiable por presencia de anticuerpos que persisten durante años después de la infección en un gran número de pacientes.
- Zonas endémicas, producto de altas tasas de falsos positivos debido a la alta seropositividad que presenta esa población en específico.

Al ser una técnica molecular, los ensayos van dirigidos a genes transmitidos por plásmidos que codifican las proteínas A y C de la superficie externa (OspA y OspC) y VisE (secuencia similar a la proteína principal variable expresada) siendo más sensibles que los ensayos asociados a la detección de genes cromosómicos de ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16s. (52)

Sin embargo, los genes contenedores de plásmidos persisten en tejidos y fluidos corporales incluso después que la infección ya haya desaparecido, por lo tanto, no se correlaciona con la enfermedad en curso. La desventaja es que, frente a un resultado positivo, no siempre es asociable a infección activa, incluso con tratamiento exitoso. (32, 52) La detección de ARNr cromosómico 16s es un mejor predictor de la viabilidad real del microorganismo. (32)

La sensibilidad de la PCR para ADN de *Borrelia* depende del tipo de muestra. Para biopsias de piel del borde del eritema migratorio, la sensibilidad es del 69% y especificidad del 100%. Para quienes presentan artritis de Lyme, una PCR del líquido sinovial tiene una sensibilidad de hasta un 80%. No obstante, la sensibilidad en estudios del líquido cefalorraquídeo en pacientes con manifestaciones neurológicas es solo de un 19%. (52) Las muestras como sangre y orina no son recomendadas para PCR por la limitación de las espiroquetas a alojarse principalmente en tejidos y no tanto en fluidos corporales. (32, 50)

5.8.4 Métodos indirectos: ELISA

Los ELISA permiten detectar anticuerpos anti – *Borrelia*. Los ELISA de primera generación que utilizan extractos de células enteras de *B. burgdorferi*, aun son parte de muchos laboratorios. Los ELISA de generaciones más recientes usan proteínas recombinantes. (53)

Los ensayos de primera generación tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 72%. (32) Sin embargo, el suero del paciente puede presentar en ocasiones anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con diferentes antígenos bacterianos, virales y parasitarios; lo que conlleva a resultados falsos positivos como los que se evidencian en la Tabla 7.

Tabla 7. Causas de falsos positivos en ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la enfermedad de Lyme. Tomado y Adaptado de John (2020)

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Infecciones bacterianas Endocarditis infecciosas Otra enfermedad borrelial (Fiebre recurrente) Otra infección por espiroquetas (Leptospirosis, sífilis)	Condiciones autoinmunes Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide
Infecciones virales Virus Epstein – Barr	
Infecciones parasitarias Malaria	

Los ensayos de nueva generación detectan anticuerpos dirigidos a proteínas recombinantes de VisE, especialmente un péptido sintético C6, dentro de la región invariable 6 (IR6). VisE – IR6 representa un hallazgo de detección altamente específico ya que corresponde a la región más conservada del complejo *B. burgdorferi*. (53)

Existen tres objetivos principales de los anticuerpos; flagelina (fla), proteína C de la superficie externa (OspC) y VisE, especialmente la región invariable 6 (IR6). (32) Los anticuerpos asociados a VisE – IR6 son los primeros en desarrollarse. Actualmente, existen pruebas serológicas de nueva generación; un ejemplo es el kit Vis E – C6 Lyme EIA, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de E.E.U.U. en el año 2001. Su especificidad es del 99% y aumenta cuando se usa en conjunto con Western blot (99.5%) (32)

Para etapas tempranas de la enfermedad, tanto ELISA antiguos como nuevos son menos sensibles debido al número limitado de antígenos expresados en esta etapa. (53)

5.8.5 Métodos indirectos: Western blot

La prueba de Western blot (inmunotransferencia) identifica anticuerpos IgM e IgG contra antígenos específicos de *B. burgdorferi*. Se considera positivo si detecta al menos 2 de las 3 posibles bandas de IgM en las primeras 4 semanas de enfermedad o al menos 5 de 10 bandas de IgG después de 4 semanas de enfermedad. (32) (Ver Tabla 8)

Tabla 8. Interpretación de la técnica de Western blot en el diagnóstico de enfermedad de Lyme. Tomado y Adaptado de John (2020)

Anticuerpo	Antígeno	Test positivo
Inmunoglobulina M	OspC (24kDa) ^a	2 a 3 bandas
	BmpA (39kDa)	
	Fla (41kDa)	
Inmunoglobulina G	OspC (18, 21 kDa) ^b	5 a 10 bandas
	BmpA (28, 30, 39 kDa)	
	Fla (41, 45, 58, 66, 93 kDa)	

^a Dependiendo de la cepa de *Borrelia burgdorferi*, será la masa molecular aparente de OspC. Tanto la de 21 y 24 kDa son iguales.

La naturaleza de estas bandas indica la duración de la infección. Las bandas atribuibles a OspC de 23kD y FlaB de 41kD se observan en la infección localizada temprana, mientras que las bandas contra todas las proteínas de *B. burgdorferi* se verán después de varias semanas de enfermedad. Al interpretar las bandas de IgM se debe tener cuidado, ya que solo son 2 bandas para que la prueba sea positiva y, además, IgM se une al antígeno de forma menos específica que la IgG. (32)

En la interpretación de un Western blot para IgM se debe tener en cuenta que cuando signos y síntomas clínicos de la enfermedad de Lyme se han mantenido por más de 1 mes, la reactividad de IgM no debe utilizarse por sí sola para respaldar el diagnóstico por la alta probabilidad de un resultado falso positivo. (32, 53)

Aunque hoy se considere al Western blot como la técnica más específica para la confirmación de este padecimiento, tiene varias limitaciones; como por ejemplo que es técnica e interpretativamente compleja y, por lo tanto, no está universalmente disponible. Además, las bandas de IgM pueden desarrollarse débiles producto de la reactividad cruzada con otros antígenos. En los casos en que el resultado de Western blot es indeterminado, se deben considerar otras etiologías. (32, 53) Otras limitaciones se pueden apreciar en la Tabla 9

Se han reportado estudios de Western blot de IgM con falsos positivos, específicamente en E.E.U.U. donde un 53,3% de los ensayos realizados fueron falsamente positivos. (54) En el año 2012 otro estudio similar realizado en un área altamente endémica muestra un 27,5% de falsos positivos. (55) Los médicos deben considerar la localización, epidemiología y síntomas para interpretar correctamente la prueba.

Tabla 9. Principales limitaciones de las pruebas serológicas para la enfermedad de Lyme. Tomado y Adaptado de John (2020)

Limitaciones	
Formación de anticuerpos	Los anticuerpos contra <i>B. burgdorferi</i> al menos, demoran 1 semana en desarrollarse
Tasa de seropositividad	En áreas endémicas la tasa de seropositividad puede alcanzar un 4%, afectando la utilidad de un resultado positivo
Persistencia de anticuerpos	Un resultado serológico positivo podría representar infección activa o exposición remota; debido a que los anticuerpos persisten por meses o años, incluso con terapia exitosa y cura de la enfermedad
Inespecificidad de anticuerpos	Los anticuerpos pueden reaccionar de forma cruzada con bacterias, incluidas espiroquetas borreliales o treponémicas
Falsos positivos	Falsos positivos asociables a un conjunto de causas infecciosas y no infecciosas como gammapatías policlonales y lupus eritematoso sistémico (Revisar Tabla 7)

La CDC ha publicado recomendaciones para diagnosticar la enfermedad después de la segunda conferencia nacional de diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme en octubre de 1994. (56) Se sugiere que el método de prueba de 2 niveles, que involucra un ELISA sensible seguido de un Western blot para confirmar ELISA positivos e indeterminados, como el estándar de oro para el diagnóstico (Revisar Figura 11) Los resultados negativos de ELISA no requieren más pruebas. (32)

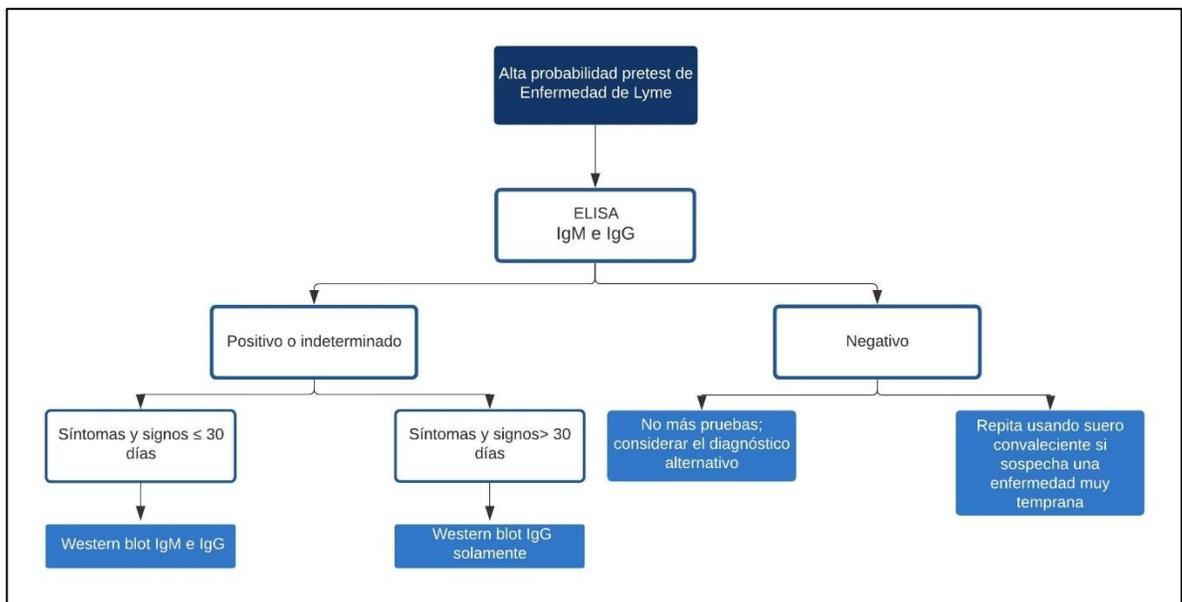


Figura 11. Utilización de prueba estándar de 2 niveles para enfermedad de Lyme. Tomado y Adaptado de John (2020)

La sensibilidad de esta prueba de 2 niveles depende de la etapa de la enfermedad. Desgraciadamente, este procedimiento tiene un amplio rango de sensibilidad (17% a 78%) en la enfermedad temprana localizada. En la misma etapa, la sensibilidad puede aumentar de un 14.1% en pacientes con una sola lesión de eritema migratorio a un 66.4% en aquellos pacientes con lesiones múltiples. En la infección tardía se alcanza un 96% a 100% de sensibilidad siguiendo el mismo algoritmo. (32, 49)

El 29 de julio de 2019, la FDA aprueba varios ensayos serológicos de la enfermedad de Lyme con nuevas indicaciones de uso basadas en una metodología de 2 pruebas modificadas; se utiliza un segundo inmunoensayo enzimático (EIA) en lugar de un Western blot. La aprobación por parte de la FDA de los nuevos ensayos de la enfermedad de Lyme indica que el rendimiento de la prueba ha sido evaluado como “sustancialmente equivalente o mejor que” una prueba comercializada legalmente. (56)

5.9 Diagnóstico en situaciones especiales

5.9.1 Enfermedad de Lyme temprana

- El eritema migratorio en el examen físico de un paciente con sospecha de enfermedad de Lyme es diagnóstico y no requiere confirmación de laboratorio. (6, 43)
- Los antimicrobianos pueden bloquear la respuesta serológica y, por ende, resultar negativas en pacientes que comenzaron con antibióticos empíricos. No debe descartarse la enfermedad de Lyme. (51)
- Métodos directos no recomendados en la evaluación de sospecha de enfermedad de Lyme temprana. (32)

5.9.2 Enfermedad de Lyme en SNC

- Diagnóstico en base a prueba de 2 niveles utilizando muestras de sangre periférica porque los pacientes con esta manifestación infecciosa ya deben haber montado una respuesta IgG adecuada en sangre. (32)
- Los anticuerpos persisten en SNC durante muchos años después del tratamiento antimicrobiano apropiado.

- Las células inmunes proliferan al SNC generando producción intratecal de anticuerpos anti – *Borrelia*. Por lo tanto, un índice de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo a anticuerpos séricos mayor de 1 también es indicativo de neuroborreliosis. Se puede realizar punción lumbar para respaldo en diagnóstico. (32)

5.9.3 Artritis de Lyme

- Una prueba serológica de IgG negativa en la afectación articular prácticamente descarta la artritis de Lyme, producto de la respuesta humoral fuerte que se genera en esta zona.
- PCR de líquido sinovial presenta sensibilidad del 80% pero puede volverse falsamente negativa luego de 1 a 2 meses de tratamiento.

La Tabla 10 resume las pruebas de elección en diferentes estadios clínicos de la infección.

Tabla 10. Pruebas recomendadas en diferentes etapas de infección. Tomado y Adaptado de John (2020)

Etapa de la enfermedad	Características clínicas	Prueba primaria recomendada	Pruebas adicionales
Etapa 1	Enfermedad localizada temprana (<4 semanas) Eritema migratorio	No hay pruebas serológicas	
	Etapa 2 Enfermedad diseminada temprana Meningitis linfocítica Parálisis facial Radiculoneuropatía o carditis	Prueba de dos niveles Si la prueba inicial es negativa, use serología de fase aguda y convaleciente	
Etapa 3	Enfermedad de Lyme tardía (>4 semanas)		
	Artritis de Lyme	Prueba de 2 niveles	PCR del líquido sinovial si no mejora después de 2 meses o antibióticos orales
	Neuroborreliosis	Anticuerpos de LCR y prueba de 2 niveles	PCR de LCR o cultivo de LCR

5.10 Prevención y profilaxis

Uno de los principales objetivos acerca del tratamiento de esta enfermedad es aliviar síntomas y prevenir el desarrollo de complicaciones y manifestaciones de etapas tardías. Se ha utilizado doxiciclina en las primeras 72 horas siguientes a la mordedura de la garrapata asociándose con disminuciones en el desarrollo de EM. (4) No obstante, un gran porcentaje de pacientes no recuerdan la mordedura de la garrapata. (4, 32)

El mejor método para la prevención de la infección por *B. burgdorferi* es evitar la exposición a sus vectores. Se ha planteado que, para los casos donde la exposición es inevitable, se deben emplear estrategias como uso de vestimenta protectora, repelentes, búsqueda y remoción de garrapatas del cuerpo antes del proceso infeccioso. (4)

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas De América (IDSA, por sus siglas en inglés) recomienda el tratamiento profiláctico en pacientes que presenten unida la garrapata al cuerpo como adulto o ninfa del género *I. scapularis* por más de 36 horas, donde haya registro de más de un 20% de garrapatas locales infectadas por *B. burgdorferi* y, donde no existan contraindicaciones para doxiciclina; por lo que no se recomienda para niños y embarazadas. Puesto que la enfermedad de Lyme presenta un diagnóstico basado en lo clínico, se ha propuesto iniciar tratamiento en todos los pacientes con sospecha clínica. (4)

Por otro lado, debido a que la enfermedad de Lyme se ha convertido en un problema grave de salud pública, en la década de 1990 se diseñó una vacuna aprobada para uso humano con la finalidad de combatir la patología. Su permanencia en el mercado fue solo de 4 años, ya que diversos factores la llevaron al fracaso. (57)

Un estudio del año 2020 diseña una nueva posible vacuna de seis componentes que provoca respuestas de anticuerpos contra todas las cepas de *Borrelia* que comúnmente causan la enfermedad de Lyme en humanos. La vacuna consta de una fusión entre OspA y una ferritina bacteriana. Las nanopartículas de OspA – ferritina provocan respuestas duraderas con un alto título de anticuerpos en ratones y primates no humanos; títulos que son mayores a los de la vacuna autorizada previamente. A pesar de que la vacuna estimula la inmunidad protectora a la infección por *Borrelia burgdorferi* y *Borrelia afzelii* se debe seguir manteniendo estudios que potencien y avalen su utilización segura en pacientes infectados por estas bacterias. (58)

5.11 Tratamiento

La enfermedad de Lyme temprana se trata con antibióticos. (14) Un gran número de pacientes con enfermedad temprana no complicada pueden curarse con la administración de antibióticos orales. (43) El esquema de elección para adultos (excepto mujeres embarazadas) es con doxiciclina (100mg/día vía oral), amoxicilina (500mg vía oral dos veces al día) o cefuroxima (250mg vía oral dos veces al día) durante 10 a 14 días con eficacia semejante. (14) Se plantean también esquemas de 10 a 21 días en otros estudios recientes donde el rango de duración del tratamiento recomendado refleja la variabilidad de la gravedad de la enfermedad en pacientes con enfermedad temprana. Los medicamentos de elección para niños con dentición permanente son doxiciclina 1 a 2 mg / kg dos veces al día o amoxicilina 25 a 50 mg / kg tres veces al día. La amoxicilina se recomienda para niños que carecen de dentición permanente. Tanto la doxiciclina como la amoxicilina son efectivas en la misma medida. (43)

Generalmente, el fármaco de elección es la doxiciclina porque se considera el tratamiento indicado para *Borrelia burgdorferi* y, a su vez, contra *Anaplasma phagocytophilum*, posible agente causal de la coinfección por mordida de garrapata. Los macrólidos, como azitromicina, claritromicina y eritromicina no deben prescribirse por la resistencia

demostrada. (14) Las cefalosporinas de primera generación, las quinolonas y las sulfamidas son ineficaces. (43)

Es probable que un 10 a 20% de los pacientes tratados de forma adecuada presenten aumento de síntomas como artralgia, fatiga y dificultades cognitivas que se asocian a reacciones inflamatorias ocasionadas por lisados bacterianos. Algunos estudios en E.E.U.U. reportan un 34% de manifestaciones luego de la medicación. Esta complicación comúnmente se conoce como síndrome postratamiento de enfermedad de Lyme. (14) Su fisiopatología no se conoce por completo, y la principal controversia es si representa una infección crónica o únicamente un estado no infeccioso de fatiga – crónica. (4)

Varios ensayos clínicos bien controlados han demostrado que la terapia antibiótica prolongada no tiene ningún beneficio para aliviar los síntomas de la enfermedad de Lyme después del tratamiento. Sin embargo, algunos insisten en que tales síntomas se deben a una infección persistente por *Borrelia burgdorferi* que requiere un tratamiento prolongado con antibióticos para resolver. Estudios publicados en el año 2020 sugieren que se debe a una cinética bioquímica clásica y no a una infección persistente refractaria a la terapia con antibióticos. (59, 60) En ausencia de pruebas adicionales que muestren erradicación de la espiroqueta podría argumentarse que es más apropiado llamarla enfermedad de Lyme crónica. (14)

Los experimentados participantes de la IDSA y de la Sociedad Internacional De Lyme y Enfermedades Asociadas (ILADS, por sus siglas en inglés) son incapaces, hoy, de establecer un esquema de tratamiento apropiado para el síndrome post – Lyme. (4)

6 CONCLUSIONES

B. burgdorferi es un microorganismo emergente Gram negativo, muy complejo que posee diversos mecanismos que favorecen su viabilidad y capacidad infectiva. Es el agente causal de la enfermedad transmitida por vectores más común en E.E.U.U. y, varios países europeos son considerados endémicos. La información encontrada en América Latina aún no es consistente para determinar a esta enfermedad como potencial patógeno importante en la salud pública, a excepción de ciertas regiones en México. Sin embargo, es fundamental continuar con un seguimiento sistemático de los procesos de dispersión de garrapatas especialmente en las aves de la región sudamericana; principales albergadores de garrapatas del género *Ixoxidae*.

La situación de Chile concluye en la ausencia de evidencia suficiente para confirmar la circulación de la enfermedad en el país. Si bien, hay reportes de posibles casos asociados al padecimiento, no se ha aislado el microorganismo. El último reporte es un caso importado que data del 2017, donde el paciente cumplía con todos los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio necesarios para el diagnóstico. Por otro lado, el reconocimiento de la enfermedad debe considerar el contexto, entorno y los hábitos de estilo de vida del paciente junto con su historia clínica, por lo que el objetivo principal es difundir el conocimiento acerca de la patología entre la comunidad médica. Sobremanera, comprender el proceso de transmisión es esencial para comprender tanto la fisiopatología como las manifestaciones clínicas que presenten los pacientes.

Aunque el diagnóstico y tratamiento intente prevenir manifestaciones tardías graves de la enfermedad, aun quedan preguntas por resolver y, además, estrategias preventivas para disminuir la incidencia anual de la enfermedad de Lyme.

7 REFERENCIAS

1. Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A. Diseases produced by Borrelia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23(4):232-40.
2. Pérez Guirado A, Fernández Fernández RI, Arbesu Fernández E, Santos Rodríguez PM. Enfermedad de Lyme: a propósito de dos casos. *Pediatría Atención Primaria*. 2013;15(59):e105-e9.
3. Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. Lyme disease. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(SUPPL.1):37-42.
4. Meléndez MEG, Taylor CS, Alanís JCS, Candiani JO. Lyme disease: Updates. *Gaceta Medica de Mexico*. 2014;150(1):84-95.
5. Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(4):619-36.
6. Schoen RT. Lyme disease: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;32(3):247-54.
7. Vazquez-Lopez ME, Pego-Reigosa R, Diez-Morrondo C, Castro-Gago M, Diaz P, Fernandez G, et al. Epidemiology of Lyme disease in a healthcare area in north-west Spain. *Gaceta Sanitaria*. 2015;29(3):213-6.
8. Centers for Disease CaPM. Lyme Disease - United States, 2003-2005. 2007. p. 573-6.
9. Foundation BAL. Lyme Disease, Facts and Statistics. 2019.
10. (CDC) CfDCaP. Lyme Disease Maps: Most recent year. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*; 2019.
11. Nikolic A, Boljevic D, Bojic M, Veljkovic S, Vukovic D, Paglietti B, et al. Lyme Endocarditis as an Emerging Infectious Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11.
12. Gordillo Pérez MG, Solórzano Santos F. Lyme disease. Experience in Mexican children

Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2010;67(2):164-76.

13. Gordillo-Perez G, Torres J, Solorzano-Santos F, Garduno-Bautista V, Tapia-Conyer R, Munoz O. Seroepidemiologic survey of Lyme Borreliosis in Mexico City and the Northeast region of the country. *Salud Publica De Mexico*. 2003;45(5):351-5.
14. Guevara-Valmaña OI, Martínez-Jiménez A, Mendoza-García JG. Lyme disease in Mexico City. *Medicina Interna de Mexico*. 2019;35(3):435-40.
15. Robles A, Fong J, Cervantes J. BORRELIA INFECTION IN LATIN AMERICA. *Revista De Investigacion Clinica-Clinical and Translational Investigation*. 2018;70(4):158-63.
16. Abarca K, Oteo JA. Clinical approach and main tick-borne rickettsiosis present in Latin America. *Revista Chilena De Infectologia*. 2014;31(5):569-76.
17. Villagra M, Jose Martinez M. Lyme disease: about an imported case report. *Revista Chilena De Infectologia*. 2018;35(5):606-11.
18. Cuellar J, Astrand M, Elovaara H, Pietikainen A, Siren S, Liljeblad A, et al. Structural and Biomolecular Analyses of *Borrelia burgdorferi* BmpD Reveal a Substrate-Binding Protein of an ABC-Type Nucleoside Transporter Family. *Infection and Immunity*. 2020;88(4).
19. Nakamura S. Spirochete flagella and motility. *Biomolecules*. 2020;10(4).
20. Nakamura S, Minamino T. Flagella-Driven Motility of Bacteria. *Biomolecules*. 2019;9(7).
21. Madison-Antenucci S, Kramer LD, Gebhardt LL, Kauffman E. Emerging tick-borne diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(2).
22. Franke J, Hildebrandt A, Dorn W. Exploring gaps in our knowledge on Lyme borreliosis spirochaetes - Updates on complex heterogeneity, ecology, and pathogenicity. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2013;4(1-2):11-25.
23. Barbieri AM, Venzal JM, Marcili A, Almeida AP, Gonzalez EM, Labruna MB. *Borrelia burgdorferi* sensu lato Infecting Ticks of the *Ixodes ricinus* Complex in Uruguay: First Report for the Southern Hemisphere. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2013;13(3):147-53.
24. Carvalho LA, Maya L, Armua-Fernandez MT, Felix ML, Bazzano V, Barbieri AM, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato infecting *Ixodes auritulus* ticks in Uruguay. *Experimental and Applied Acarology*. 2020;80(1):109-25.
25. Ivanova LB, Tomova A, González-Acuña D, Murúa R, Moreno CX, Hernández C, et al. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex that

extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere. *Environmental Microbiology*. 2014;16(4):1069-80.

26. Huang W, Ojaimi C, Fallon JT, Travisany D, Maass A, Ivanova L, et al. Genome sequence of *Borrelia chilensis* VA1, a South American member of the Lyme borreliosis group. *Genome Announcements*. 2015;3(1).
27. Verdugo C, Jimenez O, Hernandez C, Alvarez P, Espinoza A, Gonzalez-Acuna D. Infection with *Borrelia chilensis* in *Ixodes stilesi* ticks collected from Pudu puda deer. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2017;8(5):733-40.
28. Nava S, Barbieri AM, Maya L, Colina R, Mangold AJ, Labruna MB, et al. *Borrelia* infection in *Ixodes pararicinus* ticks (Acari: Ixodidae) from northwestern Argentina. *Acta Tropica*. 2014;139:1-4.
29. Bottero MNS, Sebastian PS, Carvalho LA, Claps LG, Mastropaolo M, Mangold AJ, et al. Presence of *Borrelia* in different populations of *Ixodes pararicinus* from northwestern Argentina. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2017;8(4):488-93.
30. Halsey SJ, Miller JR. A spatial agent-based model of the disease vector *Ixodes scapularis* to explore host-tick associations (vol 387, pg 96, 2018). *Ecological Modelling*. 2019;393:152-.
31. Kocan KM, de la Fuente J, Coburn LA. Insights into the development of *Ixodes scapularis*: a resource for research on a medically important tick species. *Parasites & Vectors*. 2015;8.
32. John TM, Taeye AJ. Appropriate laboratory testing in Lyme disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019;86(11):751-9.
33. Sperling JLH, Sperling FAH. Lyme borreliosis in Canada: biological diversity and diagnostic complexity from an entomological perspective. *Canadian Entomologist*. 2009;141(6):521-49.
34. Stewart PE, Bloom ME. Sharing the Ride: *Ixodes scapularis* Symbionts and Their Interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
35. Hajdusek O, Sima R, Ayllon N, Jalovecka M, Perner J, de la Fuente J, et al. Interaction of the tick immune system with transmitted pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2013;3.
36. Yang XL, Smith AA, Williams MS, Pal U. A Dityrosine Network Mediated by Dual Oxidase and Peroxidase Influences the Persistence of Lyme Disease Pathogens within the Vector. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(18):12813-22.

37. Abraham NM, Liu L, Jutras BL, Yadav AK, Narasimhan S, Gopalakrishnan V, et al. Pathogen-mediated manipulation of arthropod microbiota to promote infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(5):E781-E90.
38. Narasimhan S, Schuijt TJ, Abraham NM, Rajeevan N, Coumou J, Graham M, et al. Modulation of the tick gut milieu by a secreted tick protein favors *Borrelia burgdorferi* colonization. *Nature Communications*. 2017;8.
39. Chaconas G, Castellanos M, Verhey TB. Changing of the guard: How the Lyme disease spirochete subverts the host immune response. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(2):301-13.
40. Brangulis K, Akopjana I, Petrovskis I, Kazaks A, Tars K. Structural analysis of the outer surface proteins from *Borrelia burgdorferi* paralogous gene family 54 that are thought to be the key players in the pathogenesis of Lyme disease. *Journal of Structural Biology*. 2020;210(2).
41. Marcinkiewicz AL, Lieknina I, Yang XL, Lederman PL, Hart TM, Yates J, et al. The Factor H-Binding Site of CspZ as a Protective Target against Multistrain, Tick-Transmitted Lyme Disease. *Infection and Immunity*. 2020;88(5).
42. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Medecine Et Maladies Infectieuses*. 2019;49(5):318-34.
43. Schoen RT. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Current Rheumatology Reports*. 2020;22(1).
44. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Bmj-British Medical Journal*. 2020;369.
45. Rozic M, Lah LL, Ruzic-Sabljić E, Kastrin A, Arnez M. Lyme Neuroborreliosis in Children Etiology and Comparison of Clinical Findings of Lyme Neuroborreliosis Caused by *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(11):E279-E84.
46. Paim AC, Baddour LM, Pritt BS, Schuetz AN, Wilson JW. Lyme Endocarditis. *American Journal of Medicine*. 2018;131(9):1126-9.

47. Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh B, Sherry DD, Rose CD. Pediatric Antibiotic-refractory Lyme Arthritis: A Multicenter Case-control Study. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(8):943-51.
48. Brouwer MAE, van de Schoor FR, Vrijmoeth HD, Netea MG, Joosten LAB. A joint effort: The interplay between the innate and the adaptive immune system in Lyme arthritis. *Immunological Reviews*. 2020;294(1):63-79.
49. Schriefer ME. Lyme Disease Diagnosis Serology. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2015;35(4):797-+.
50. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461-73.
51. Hu LT. Lyme Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(9):ITC65-ITC79.
52. Alby K, Capraro GA. Alternatives to Serologic Testing for Diagnosis of Lyme Disease. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2015;35(4):815-+.
53. Branda JA, Body BA, Boyle J, Branson BM, Dattwyler RJ, Fikrig E, et al. Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(7):1133-9.
54. Webber BJ, Burganowski RP, Colton L, Escobar JD, Pathak SR, Gambino-Shirley KJ. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(10):1233-8.
55. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in Clinical Practice. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(12):1236-40.
56. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *Mmwr-Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(32):703-.
57. Embers ME, Narasimhan S. Vaccination against Lyme disease: past, present, and future. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2013;3.
58. Kamp HD, Swanson KA, Wei RR, Dhal PK, Dharanipragada R, Kern A, et al. Design of a broadly reactive Lyme disease vaccine. *Npj Vaccines*. 2020;5(1).
59. Rebman AW, Aucott JN. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.

60. Baker PJ. A Review of Antibiotic -Tolerant Persisters and Their Relevance to Posttreatment Lyme Disease Symptoms. *American Journal of Medicine*. 2020;133(4):429-31.