

Leptospirosis, fiebre recurrente, fiebre por mordedura de rata y enfermedad de Lyme

VII LEPTOSPIROSIS, FIEBRE RECURRENTE, FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA Y ENFERMEDAD DE LYME

DR. DAVID A. RELMAN

Leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad aguda generalizada causada por varios serotipos de *Leptospira*, la espiroqueta patógena más pequeña y enrollada de forma más firme. La leptospirosis es endémica en los animales, mientras que el hombre se infecta sólo en forma ocasional. Existen más de 200 serotipos de *L. interrogans* que causan esta enfermedad.¹ Para conveniencia en el diagnóstico, los serotipos que tienen antígenos importantes en común se combinan en serogrupos. La infección con cualquiera de los serotipos puede causar meningitis aséptica, enfermedad de Weil o fiebre de origen desconocido. El serogrupo *canicola* es la causa más común de leptospirosis en los Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGIA

La leptospirosis se observa a nivel mundial, pero es más frecuente en las regiones tropicales. El ganado vacuno, los cerdos, los carneros, los perros, los mapaches y otros animales sirven como reservorio de la enfermedad. Los animales infectados pueden adquirir enfermedad evidente o pueden ser portadores asintomáticos, eliminando las leptospiras por la orina durante muchos meses.

Las leptospiras pueden penetrar en el hombre en forma directa a través de heridas cutáneas, de las conjuntivas o de las mucosas.² La enfermedad en el hombre se debe más frecuentemente al contacto indirecto con animales infectados por medio del agua o suelo contaminados. En la naturaleza, las leptospiras que se encuentran en una orina neutra o alcalina sobreviven durante varias semanas cuando se depositan en un ambiente húmedo y caluroso. La transmisión de persona a persona es muy rara; sin embargo, la alimentación con leche materna ha sido asociada con la transmisión de leptospirosis.

En los Estados Unidos se reportaban entre 50 y 100 casos de leptospirosis por año hasta 1995, fecha en que se suspendió la obligación de reportar los casos. Sin embargo, es probable que muchos casos, incluyendo infecciones subclínicas, pasen desapercibidas.^{2,3}

La leptospirosis aparece esporádicamente o como un brote de origen común. Si bien alguna vez se consideró como una enfermedad profesional, particularmente entre granjeros, trabajadores de los

campos de arroz y de la caña de azúcar, veterinarios y personal de mataderos y albañales, actualmente es más frecuente en niños, adolescentes y amas de casa. La leptospirosis se contrae durante actividades recreativas como cazar, pescar, nadar en estanques contaminados, realizar deportes acuáticos o por exposición a orina de rata en ambientes urbanos o rurales.³ Ocurren infecciones en la mayoría de las áreas de los Estados Unidos, pero se han reportado más casos en las regiones del sureste y oeste, casi siempre durante los meses del verano y otoño.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Después de la entrada de la leptospiras a través de las mucosas o de la piel lacerada, los microorganismos se diseminan por la sangre. Se ha observado que los serotipos virulentos de *L. interrogans* se adhieren y penetran en las células epiteliales renales y en las células endoteliales cultivadas in vitro. Los túbulos renales proximales pueden ser el habitat natural de estos microorganismos.¹ Los mecanismos por los cuales las leptospiras causan disfunción orgánica múltiple y, en ocasiones vasculitis difusa, continúan siendo en gran parte desconocidos. La invasión directa de los tejidos por espiroquetas puede ser uno de los mecanismos de lesión celular.

El principal impacto de la infección grave es sobre el hígado y los riñones. La meningitis aséptica también es común. Ocurren síntomas pulmonares leves en el 20 a 70 por ciento de los pacientes con leptospirosis, pero con frecuencia no se detectan.⁴ En ocasiones aparece miocarditis y neumonitis hemorrágica. Los cambios histológicos en el hígado suelen no ser importantes ni permiten establecer el diagnóstico. Con frecuencia se observa ictericia sin acompañarse de necrosis hepatocelular. Las lesiones renales más comunes en pacientes con leptospirosis son nefritis intersticial y necrosis epitelial tubular. La fisiopatología de estas lesiones puede, en algunos casos, implicar un efecto tóxico directo por las leptospiras, así como daño modulado por mecanismos inmunes. La extensión del daño renal se correlaciona bien con el grado de deterioro de la función renal. Mediante la impregnación con tinciones de plata se demuestran las leptospiras en los túbulos renales, pero solo en raras ocasiones se observan los microorganismos en otros órganos. Los cambios patológicos renales son reversibles.

La leptospirosis es típicamente una enfermedad bifásica con una fase febril inicial leptospirémica, en la cual los microorganismos se demuestran en la sangre y el LCR. Una segunda fase febril inmune se inicia cuando aparecen en la circulación anticuerpos IgM. La afección renal aparece antes de la fase inmune y puede persistir durante casi toda esta fase. En la segunda etapa son comunes los signos meníngeos y la pleocitosis del LCR.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Características generales

El período de incubación es de 7 a 12 días, con un rango de 2 a 20 días. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad monofásica o bifásica, anictérica y autolimitada, que es indistinguible

clínicamente de diversas infecciones bacterianas o virales, pudiendo ser la fiebre su única manifestación. El comienzo es súbito con fiebre elevada, escalofríos, cefalea, postración y mialgias intensas. La fase leptospirémica continúa con fiebre en agujas y escalofríos por 4 a 7 días, durante los cuales es común la aparición de tos, dolor torácico, anorexia, náusea y vómitos, mientras que la diarrea y el dolor abdominal son menos frecuentes.⁴

Los signos más frecuentes e importantes son bradicardia relativa, dolor muscular (particularmente en las pantorrillas, los músculos y la región lumbar) y rigidez de nuca. Un dato importante es una conjuntivitis no purulenta que aparece al tercer o cuarto día. Aparecen exantemas maculopapulares, petequiales o purpúricos, usualmente sobre el tronco. La esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía son poco comunes.

Coincidiendo con la desaparición de las leptospiras de la circulación y del LCR, ocurre un periodo afebril, prácticamente asintomático, que dura de 1 a 3 días. La segunda fase se manifiesta por fiebre y otros síntomas tempranos. Son comunes el meningismo, la fotofobia, la uveítis y la pleocitosis del LCR. La segunda fase puede durar de algunos días hasta varias semanas.

Síndromes específicos

Enfermedad de Weil La enfermedad de Weil es una forma grave de leptospirosis que se caracteriza por fiebre, ictericia, hemorragias viscerales y cutáneas, anemia, azoemia y alteración del estado de conciencia. El síndrome se desarrolla en el 5 al 10 por ciento de los casos de leptospirosis. El comienzo se parece al de las formas menos severas, pero la segunda fase se caracteriza por fiebre elevada y manifestaciones hepáticas, renales y encefálicas. Hay hepatomegalia dolorosa. Las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están elevadas en forma moderada, incluso en presencia de hiperbilirrubinemia directa importante. La rabdomiolisis produce elevación de la concentración de creatina cinasa (CK) sérica en más del 50 por ciento de los pacientes. La epistaxis, la púrpura, la hemoptisis y la hemorragia digestiva pueden ser severas y se considera que son resultado de vasculitis difusa de pequeños vasos.

El daño renal se manifiesta por proteinuria, cilindruria, hematuria y azoemia progresiva; el máximo daño renal se alcanza en etapas tempranas de la segunda fase de la enfermedad. En ocasiones la oliguria es tan severa que se necesita diálisis. Aunque la afección renal es común, casi nunca es fatal, excepto en pacientes con síndrome hepatorenal. En raros casos ocurren miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.⁵

Meningitis aséptica Muchos serotipos de *Leptospira* causan meningitis aséptica; los tres más frecuentes son *canicola*, *icterohemorrhagiae* y *pomona*. La meningitis por leptospiras difiere de la meningitis viral en que no hay pleocitosis del LCR en los primeros días, aunque se pueden identificar las leptospiras en el LCR. La pleocitosis aparece durante la segunda fase; el recuento celular varía entre 20 a 1,000/mm³, con predominio de linfocitos. En algunos pacientes, particularmente los que tienen

recuentos celulares más altos, llegan a predominar los leucocitos polimorfonucleares. La glucosa del LCR casi siempre es normal. En contraste con la meningitis aséptica viral, en la leptospirosis las proteínas del LCR algunas veces se elevan en forma importante, por encima de 100 mg/dl.

Fiebre pretibial Las manifestaciones tempranas de la fiebre pretibial se parecen a las de la fase inicial de la leptospirosis, pero al cuarto o quinto día aparecen sobre las regiones pretibiales áreas eritematosas, dolorosas y ligeramente prominentes. Suele presentarse esplenomegalia en la fiebre pretibial, no así en otras formas de leptospirosis. El brote original en Fort Bragg, Carolina del Norte, fue producido por el serotipo *autumnalis*. Algunos autores de Inglaterra describen casos de leptospirosis con eritema nodoso, no está claro si este síndrome y la fiebre pretibial son uno mismo.

DATOS DE LABORATORIO

La cuenta de leucocitos puede ser normal, disminuida o elevada, con desplazamiento de la curva hacia la izquierda. La trombocitopenia es muy común, en especial en pacientes muy graves. Ocurren proteinuria, hematuria y azoemia durante la fase inicial en hasta el 70 por ciento de los casos, pero estas alteraciones desaparecen a menos que se desarrolle enfermedad de Weil. La bilirrubina sérica, principalmente la conjugada, aumenta, y puede alcanzar hasta 20 mg/dl o más en la enfermedad de Weil.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La leptospirosis recuerda al inicio una infección viral. El diagnóstico definitivo requiere de un cultivo positivo o una prueba de aglutinación microscópica que muestre un aumento de cuatro veces o más en el título del anticuerpo. Ocurren reacciones serológicas cruzadas entre los diferentes isotipos. El aislamiento del organismo es la única manera exacta de establecer el serotipo.

Las leptospiras pueden aislarse de la sangre y el LCR durante la fase inicial y de la orina durante la segunda fase y por algunos meses después de la recuperación. Deben tomarse varios hemocultivos porque el número de organismos inoculantes es bajo; los cultivos se incuban entre 28 y 30 °C en la oscuridad durante 5 a 6 semanas. Las muestras deben ser enviadas a un laboratorio de referencia para su cultivo porque las leptospiras permanecen viables en sangre anticoagulada no tratada con citrato hasta por 11 días. Los artefactos que parecen leptospiras en las muestras de sangre y orina hacen que la microscopía de campo oscuro no sea confiable. El uso de la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Leptospira* en líquidos corporales ha demostrado ser útil para el diagnóstico temprano de la leptospirosis.³

TRATAMIENTO

Aunque la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de la leptospirosis es motivo de controversia, los datos indican que disminuyen la duración de la enfermedad y el riesgo de complicaciones. La doxiciclina, en dosis de 0.1 g por vía oral dos veces al día durante 7 días, puede alterar de manera

favorable la evolución de la leptospirosis cuando se administra 2 a 4 días después de la aparición de los síntomas. Un estudio prospectivo y aleatorio indica que la penicilina G, en dosis de 6 millones de unidades I.V. por día durante 7 días, produce un efecto benéfico en la evolución de la leptospirosis tardía severa;⁶ sin embargo, otros estudios no han confirmado este hallazgo. Puede ocurrir una reacción tipo Jarisch-Herxheimer algunas horas después de la administración de la primera dosis de penicilina, lo cual indica que el medicamento posee cierto grado de actividad antileptospírica in vivo. El tratamiento de la insuficiencia renal requiere el manejo cuidadoso del balance de líquidos y electrolitos. Cuando está indicada, debe realizarse diálisis peritoneal o hemodiálisis, ya que el daño renal a menudo es reversible.

PREVENCION

La prevención es difícil por lo grande y diverso del reservorio animal. La doxiciclina, 0.2 g por vía oral una vez por semana, reduce en forma significativa la frecuencia de la leptospirosis. Existen vacunas contra *Leptospira* para perros, pero su eficacia es limitada.

PRONOSTICO

El índice de mortalidad es de 3 a 6 por ciento. La mortalidad es más elevada, 15 a 40 por ciento, en pacientes con ictericia y en los ancianos. La disnea, oliguria, leucocitosis y alteraciones radiográficas y electrocardiográficas se asocian con mayor mortalidad.⁷ La recuperación es completa, con excepción de las raras ocasiones en que se produce disfunción tubular renal residual.

Fiebre recurrente

La fiebre recurrente consiste en una infección aguda transmitida por el piojo o la garrapata y causada por espiroquetas del género *Borrelia*. Se caracteriza por episodios febriles recurrentes separados por intervalos asintomáticos. A diferencia de otras espiroquetas que causan enfermedades en los humanos, el agente etiológico puede ser detectado con facilidad con la tinción de Giemsa o de Wright. *B. recurrentis* es la causa de la fiebre recurrente transmitida por el piojo; una serie de especies diferentes producen la enfermedad transmitida por la garrapata; en los Estados Unidos las especies predominantes son *B. hermsii* y *B. turicatae*. Estos microorganismos no pueden cultivarse en medios artificiales, pero sí en embriones de pollos.

EPIDEMIOLOGIA

La fiebre recurrente transmitida por el piojo usualmente aparece en forma epidémica, a menudo junto con el tifo epidémico, durante las guerras, hambres y catástrofes naturales. No se observa en los Estados Unidos, pero persisten focos endémicos en Etiopía, América del Sur y el Lejano Oriente. *B. recurrentis* se transmite al hombre por la contaminación de heridas cutáneas con piojos infectados.

La fiebre recurrente transmitida por la garrapata aparece en forma esporádica durante el verano en las

áreas montañosas occidentales de los Estados Unidos, donde habitan garrapatas del género *Ornithodoros*. Así mismo, está distribuida ampliamente en Africa, Asia y Sudamérica. Cuando las garrapatas se alimentan de roedores y otros animales infectados, ingieren las borrelias, que persisten durante años y pueden transmitirse a través de huevecillos infectados, siendo la garrapata vectora un reservorio eficaz. La transmisión al hombre tiene lugar por medio del órgano de alimentación de la garrapata. El número de casos observados de fiebre recurrente transmitida por la garrapata va en aumento en algunas áreas de los Estados Unidos, tal vez porque se conoce más la enfermedad, por la mejoría de las técnicas diagnósticas o por aumento en el contacto garrapata-huésped.

PATOGENIA

Después de la inoculación a partir de un vector artrópodo, las borrelias producen espiroquetemia acompañada de enfermedad febril aguda. La manifestación más característica de la siguiente fase es el fenómeno de recurrencia, causado por la capacidad de las borrelias de experimentar modificación antigénica en un huésped infectado. El mecanismo de la modificación antigénica consiste en la recombinación, detección y transposición de copias de genes silentes que codifican proteínas determinantes de serotipo a un sitio de expresión activo.⁸ De esta manera, se originan nuevas borrelias distintas antigénicamente y que pueden evadir las respuestas inmunes del huésped. Después de 3 a 6 días del comienzo del padecimiento aparecen anticuerpos circulantes que eliminan los microorganismos del torrente circulatorio. De forma simultánea, la fiebre se resuelve por crisis; sin embargo, durante un intervalo afebril de alrededor de una semana surgen nuevas variantes antigénicas que se multiplican. La segunda enfermedad febril, la recaída inicial, tiene lugar cuando grandes cantidades de estas borrelias modificadas reinvasen la circulación sanguínea. Después de algunos días se producen nuevos anticuerpos contra esta borrelia modificada, que de nuevo eliminan los microorganismos de la sangre periférica y dan lugar a una segunda defervescencia. El ciclo de selección de la nueva variante, seguido por la producción de anticuerpos específicos, se repite una o más veces, dando lugar a la característica distintiva de la fiebre recurrente.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La fiebre recurrente transmitida por el piojo o la garrapata es clínicamente similar. La mortalidad más elevada de la enfermedad transmitida por el piojo se relaciona más con el huésped, por desnutrición o alguna otra enfermedad, que con diferencias importantes en la patogenia.

Después de un período de incubación de 7 días, la infección comienza súbitamente con fiebre elevada, escalofríos y cefalea intensos. Pronto aparecen mialgias, postración, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y tos. La temperatura permanece elevada en 39.4 a 40.6°C, hasta que aparece la defervescencia por crisis. El paciente está somnoliento, a veces confuso, con taquicardia y taquipnea. Llega a aparecer un exantema maculopapular o petequial, y la esplenomegalia es frecuente.⁹ También puede existir hepatomegalia, hipersensibilidad abdominal y linfadenopatía (en especial de los ganglios cervicales). En la enfermedad transmitida por garrapatas es poco frecuente la ictericia por daño

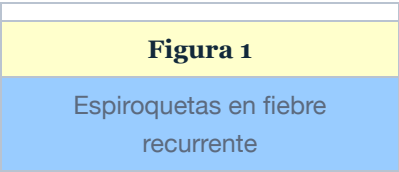
hepatocelular, pero aparece hasta en un tercio de los pacientes con infección transmitida por piojos, usualmente en las etapas tardías. En esta última son comunes las epistaxis y, cuando la enfermedad es severa, las equimosis extensas y hemorragias de mucosas secundarias a enfermedad hepática o a coagulación intravascular diseminada. En el 10 al 30 por ciento de los casos ocurren complicaciones neurológicas.⁹ La iridociclitis y la miocarditis son complicaciones poco comunes; ocurre iridociclitis después de varios ciclos febriles.

El ataque febril inicial dura de 3 a 6 días, terminando súbitamente o con otra característica distintiva de la enfermedad: la crisis. Hay una recaída repentina de la temperatura acompañada de diaforesis profusa; la hipotensión y el estado de choque son raros. En este momento las espiroquetas desaparecen rápidamente de la sangre periférica. Después de un período afebril de 6 a 10 días, aparece una recaída sintomática febril que tiene una duración más corta que el episodio original. En la enfermedad transmitida por piojos suele haber una sola recaída, mientras que son comunes varios episodios adicionales en la fiebre recurrente transmitida por la garrapata.⁹ Cada recaída posterior es más leve y de menor duración, mientras que cada intervalo afebril es más prolongado.

DATOS DE LABORATORIO

El recuento leucocitario suele ser normal. Es frecuente la anemia normocítica leve y puede haber trombocitopenia, aún en ausencia de coagulación intravascular diseminada evidente. La AST llega a estar elevada, y en los casos severos, la bilirrubina sérica aumenta en forma importante. Las pruebas serológicas para la sífilis son positivas en el 5 por ciento de los pacientes.

La observación de laboratorio más importante y de mayor ayuda diagnóstica es el hallazgo de espiroquetas sobre frotis gruesos o delgados de sangre periférica obtenida durante los períodos febriles y teñidas con la técnica de Giemsa o Wright [*ver Figura 1*]. Se requieren exámenes repetidos para demostrar los microorganismos, particularmente durante las recurrencias, no observándose éstas durante los intervalos afebriles. Las espiroquetas se pueden observar sobre preparaciones frescas examinadas con microscopía de contraste de fase, pero este método es poco confiable en manos de observadores inexpertos, ya que con frecuencia aparecen artefactos que parecen espiroquetas. Cuando los frotis directos son negativos se alcanza una sensibilidad diagnóstica mayor mediante el examen de frotis de sangre de ratones que han sido inoculados previamente con sangre del paciente. La cantidad de espiroquetas en la sangre puede correlacionar con el riesgo de complicaciones.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Durante el episodio febril inicial la fiebre recurrente se confunde con muchas infecciones agudas como la leptospirosis, salmonelosis, mononucleosis infecciosa, paludismo y diversas bacterias. Las características epidemiológicas sugieren el diagnóstico, y el examen cuidadoso del frotis sanguíneo lo puede confirmar. La fiebre por la garrapata del Colorado también es endémica en los estados del oeste de los Estados Unidos y tiene un curso bifásico, pero los períodos febriles y afebriles son más cortos y comúnmente existe leucopenia. En las fases iniciales la fiebre de las Montañas Rocosas se parece a la fiebre recurrente, por la presencia de un exantema y el antecedente de exposición a una garrapata vectora. Sin embargo, en la fiebre de las Montañas Rocosas la erupción aparece primero sobre las extremidades y es generalmente más extensa que en la fiebre recurrente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en el adulto es la tetraciclina, 0.5 g por vía oral cuatro veces al día durante 10 días. La tetraciclina elimina con rapidez los microorganismos de la circulación, evitando así la recurrencia. Se ha demostrado que una dosis de 0.1 g de doxiciclina es eficaz en el tratamiento de la enfermedad transmitida por el piojo en áreas endémicas; sin embargo, este fármaco no se ha estudiado en pacientes con enfermedad transmitida por garrapatas. La penicilina también es eficaz en el tratamiento de la fiebre recurrente. La ceftriaxona puede utilizarse en el tratamiento de la fiebre recurrente con afección del sistema nervioso central.

En la mayoría de los casos de fiebre recurrente transmitida por el piojo en la que existe una gran concentración de microorganismos el tratamiento puede causar una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer con escalofríos intensos, fiebre elevada, cefalea y taquicardia; se considera que esta reacción se debe a la destrucción de las espiroquetas. La penicilina elimina las espiroquetas de la sangre con más lentitud que las tetraciclinas, por lo que la reacción al tratamiento es más leve, pero puede dar lugar a hipotensión más prolongada que con las tetraciclinas.

La mortalidad durante las epidemias para los casos no tratados de fiebre recurrente transmitida por el piojo alcanza hasta el 40 por ciento. La alta incidencia se debe en parte a las epidemias concomitantes de tifo y salmonelosis. Por otra parte, con el tratamiento apropiado, la mortalidad de la fiebre recurrente, sea transmitida por el piojo o la garrapata, es del 2 al 5 por ciento.

Fiebre por mordedura de rata

La fiebre por mordedura de rata está producida por *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus*. Aunque estas dos infecciones producen síndromes clínicos similares, existen suficientes diferencias para justificar su discusión por separado. En los Estados Unidos *S. moniliformis* es la causa más común de fiebre por mordedura de rata.

INFECCION POR *STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS*

S. moniliformis es un bacilo gram negativo muy pleomórfico que tiene extraordinaria capacidad para producir formas L estables en los cultivos de rutina. El diagnóstico bacteriológico rápido a partir de los hemocultivos es difícil, debido a que para la identificación es necesaria la incubación prolongada y a que predominan las formas L en los cultivos; por lo tanto, los frotis directos con tinción de Gram tomados de los cultivos iniciales no revelan formas bacilares.

S. moniliformis se encuentra en la nasofaringe de hasta el 50 por ciento de las ratas, consideradas como el probable reservorio natural, siendo excretado el microorganismo por la orina. La fiebre por mordedura de rata es poco común; la mayoría de las infecciones en el hombre son el resultado de mordeduras de ratas silvestres y otros roedores. A nivel mundial la enfermedad aparece más a menudo en áreas urbanas muy pobladas e infestadas de roedores. Rara vez la infección por *S. moniliformis* puede ser epidémica, como consecuencia de la contaminación de alimentos o agua. Los brotes más recientes de enfermedad transmitida por agua (fiebre de Haverhill) han dado lugar a problemas diagnósticos debido a que está ausente el antecedente de mordedura de rata.¹⁰

El período de incubación suele ser de 2 a 10 días. El comienzo es súbito y las manifestaciones iniciales, fiebre, escalofríos, cefalea, malestar y mialgias, no son específicas. La mordedura frecuentemente ha curado cuando aparecen los síntomas. Las características clínicas de la enfermedad epidémica transmitida por el agua y los alimentos por lo general son las mismas que en la enfermedad relacionada con la mordedura de rata, excepto que en la forma epidémica no existe el antecedente de mordedura de rata y que los síntomas de vías respiratorias altas son más frecuentes. En la mayoría de los pacientes se desarrolla, poco después del comienzo de la fiebre, una erupción morbiliforme o petequial, más llamativa sobre las extremidades, particularmente en manos y pies. Son manifestaciones características las artralgias y la poliartritis, que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. La fiebre puede recurrir. Los abscesos complican en ocasiones la infección diseminada.¹¹ Si no se trata, la enfermedad febril y las manifestaciones articulares persisten por varias semanas. La prolongación de los síntomas durante más de algunas semanas debe hacer sospechar una endocarditis.¹²

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por aislamiento del organismo en la sangre o, con menos frecuencia, del líquido sinovial. La fiebre, erupción y manifestaciones articulares de la infección por *S. moniliformis* puede recordar las de la meningococcemia, pero la meningitis no suele ser una característica de la infección estreptobacilar. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la leptospirosis y la infección por ecovirus tienen cuadros clínicos semejantes. Deben tenerse en cuenta los factores epidemiológicos, como la exposición a garrapatas, habitar en un área endémica y la estación del año. La historia de mordedura reciente por una rata debe sugerir la posibilidad de infección por *S. moniliformis* o *S. minus* [ver tabla 1].

Tabla 1 Características de la fiebre por mordedura de rata

	Infección por <i>Streptobacillus moniliformes</i>	Infección por <i>Spirillum minus</i>
Periodo de incubación	Menos de 10 días	1-4 semanas
Sitio de la mordedura	Cicatrización en el momento que aparecen los síntomas de los síntomas sistémicos	Inflamación; linfangitis y linfadenitis regional al comienzo
Manifestaciones iniciales	Escalofríos, fiebre, manifestaciones articulares	Fiebre sin manifestaciones articulares
Evolución	La recurrencia es rara	La recurrencia es frecuente

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en penicilina G, 600,000 a 1 millón de unidades por vía parenteral cada 4 horas. Los pacientes con endocarditis deben ser tratados con 10 a 20 millones de unidades de penicilina IV al día. Se ha sugerido que puede administrarse estreptomycin, en dosis de 15 mg/kg/día IM en dos dosis divididas, además de la penicilina para los casos complicados, incluyendo los de endocarditis, para proporcionar mayor actividad bactericida y contra las formas L. Para los pacientes con alergia a la penicilina es adecuado administrar tetraciclinas por vía oral, 0.5 g cuatro veces al día. Cuando el tratamiento se administra pronto, puede esperarse la curación. La enfermedad no tratada causa una mortalidad cercana al 10 por ciento.

INFECCION POR *SPIRILLUM MINUS*

La infección aguda causada por *S. minus* (sodoku) también aparece después de una mordedura de rata. El microorganismo, de forma espiral, se encuentra en la sangre y en los líquidos peritoneal y lacrimal de las ratas infectadas, no siendo factible su crecimiento sobre medios artificiales. La identificación a partir de huéspedes humanos requiere la inoculación de sangre o del líquido de una lesión cutánea primaria en ratones o cobayos libres de enfermedad. La sangre o el líquido peritoneal de estos animales se examina posteriormente mediante microscopía en campo oscuro y en frotis teñidos con la técnica de Giemsa para demostrar la presencia del microorganismo.

Varias características de la fiebre por mordedura de rata debida a *S. minus* la distinguen de la fiebre por mordedura de rata producida por *S. moniliformis*: El periodo de incubación es más prolongado, las

manifestaciones en el sitio de la mordedura son evidentes, con hinchazón y dolor que ceden al inicio de la enfermedad febril y el curso recurrente que tiene la enfermedad, con períodos febriles de 3 a 4 días y síntomas generales, seguidos de intervalos afebriles, patrón que puede continuar durante varios meses o más si el paciente no recibe tratamiento. Las manifestaciones articulares son raras. Puede aparecer una erupción macular. Son comunes los resultados falsos positivos de las pruebas biológicas para sífilis.

El tratamiento es el mismo que para la fiebre por mordedura de rata por *S. moniliformis*.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas. Se divide en enfermedad temprana (etapa 1 y 2) y enfermedad tardía (etapa 3). La etapa 1 se caracteriza por una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio o eritema crónico migratorio. La etapa 2 representa la fase diseminada de la infección, con manifestaciones cutáneas, neurológicas, musculoesqueléticas y cardíacas. La enfermedad tardía, o etapa 3, refleja infección persistente con manifestaciones clínicas durante más de un año después de la aparición de la enfermedad.

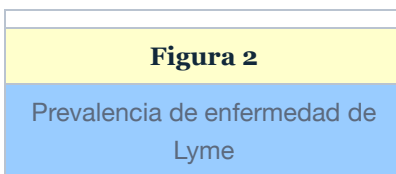
Desde 1982 se estableció un sistema de vigilancia para enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, y se han reportado más de 100,000 casos, aumentando el número de casos por año en alrededor de 20 veces.^{13,14} En la actualidad la enfermedad de Lyme es el padecimiento transmitido por vector notificado con más frecuencia en los Estados Unidos.¹⁴ Probablemente las diversas manifestaciones de esta enfermedad sean responsables de muchos casos no identificados en los Estados Unidos y Europa.

EPIDEMIOLOGIA

En 1975, la distribución geográfica de casos de artritis en varias comunidades rurales en el sureste de Connecticut, incluyendo el pueblo de Lyme, permitió el reconocimiento de la enfermedad de Lyme.¹⁵ La característica dermatológica distintiva de la enfermedad de Lyme, el eritema migratorio, fue descrita en Europa en los primeros años de este siglo, a menudo como manifestación aislada de un trastorno asociado con picaduras de garrapata. Otros padecimientos reconocidos desde hace tiempo, incluidos ahora dentro del complejo de la enfermedad de Lyme, son la acrodermatitis atrófica crónica, una dermatosis observada sobre todo en Europa, y la meningoradiculitis linfocítica, que también se conoce como síndrome de Bannwarth.

En los Estados Unidos existen tres regiones endémicas principales para la enfermedad de Lyme: (1) las regiones madereras y de la costa del sur de Nueva Inglaterra, Nueva York y de los Estados del Atlántico medio (2) la mayor parte de Wisconsin, Minnesota y Michigan, y (3) las regiones madereras y de la costa de California y Oregon [ver figura 2].¹⁶ A pesar de reportes de enfermedad de Lyme en prácticamente todos los estados de la Unión Americana y de la diseminación gradual de la enfermedad a nuevas áreas, se han identificado focos enzoóticos en un número limitado de estados, y en 1996 ocho estados (Connecticut, Rhode Island, New York, New Jersey, Delaware, Pennsylvania, Maryland y Wisconsin)

fueron responsables del 91 por ciento de los casos.¹⁴ Incluso dentro de un estado la enfermedad de Lyme es focal y puede afectar solo ciertos condados y poblaciones.¹⁷



Los datos provisionales indican un poco menos de 11,000 casos reportados en 1997, después de un número record de casos (16,455) que se reportaron el año previo [ver figura 2].¹⁴ El mayor conocimiento sobre la enfermedad de Lyme, la mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas con confiabilidad variable y la diseminación de las poblaciones de garrapatas infectadas y de los reservorios animales contribuyen a esta prevalencia en los Estados Unidos. El 10 por ciento de las personas asintomáticas que viven en sitios endémicos tienen evidencia serológica de exposición a la espiroqueta de Lyme. Los factores sociales tienen un papel importante en la epidemiología de la enfermedad de Lyme; estos factores incluyen la reforestación de la tierra de agricultura en el noreste, que causa que se expanda la población de ciervos, y la migración humana a estas áreas.¹⁷ Una vez establecida en una nueva localidad, la enfermedad de Lyme se disemina con rapidez a la población humana local. La enfermedad de Lyme se distribuye en forma amplia en áreas de Europa, la antes Unión Soviética, Sudáfrica y Australia, así como en China, Japón y otras partes del Lejano Oriente.^{17,18}

El principal vector de la enfermedad de Lyme en las regiones del noreste y porción superior del medio oeste de los Estados Unidos es la garrapata *Ixodes dammini* (o *I. scapularis*); en la parte occidental, *I. pacificus*, en Europa, *I. ricinus* y en Asia *I. persulcatus*. En las áreas endémicas de Connecticut y Nueva York, hasta el 50 a 70 por ciento de las garrapatas *I. dammini* están infectadas con *B. burgdorferi*.¹⁹ Por el contrario, solo el 1 a 6 por ciento de las garrapatas *I. pacificus* están infectadas en las regiones endémicas de California. Esta baja tasa de infectividad probablemente no es suficiente para mantener a *B. burgdorferi* en California; en lugar de ello, otra garrapata *I. neotomae*, puede servir como el principal vector para los ciclos enzoóticos en este estado.²⁰

Los reservorios del agente causal de la enfermedad de Lyme incluyen una gran variedad de animales y pájaros, domésticos y silvestres; sin embargo, los huéspedes preferidos son el ciervo de cola blanca y el ratón de patas blancas. En el noreste y centro norte de los Estados Unidos, los ratones de patas blancas constituyen el reservorio de mamíferos pequeños más importante de *B. burgdorferi*. El ciervo de cola blanca puede ser parasitado por *I. dammini*, pero puede ser inadecuado como reservorio de *B. burgdorferi*. Después de una estación de gran producción de bellotas el riesgo de transmisión de la enfermedad de Lyme puede aumentar porque la densidad de garrapatas en los bosques de robles correlaciona con la abundancia de este alimento preferido de ratones y venados.²¹ Las aves migratorias pueden dispersar *I. dammini* infectadas con *B. burgdorferi* en grandes regiones de Norteamérica y el norte de Europa.²² En el oeste de los Estados Unidos los lagartos sirven como huéspedes de *I. pacificus*;

sin embargo, estos lagartos son resistentes a la infección por *B. burgdorferi* y no son reservorios adecuados, lo que contribuye a la baja frecuencia de infecciones por *B. burgdorferi* en esta especie de garrapata.

El riesgo de que los humanos adquieran la infección por *B. burgdorferi* en regiones endémicas para la enfermedad de Lyme depende de varios factores. La exposición a garrapatas, ocupacional y doméstica, es un factor de riesgo en la seropositividad de la enfermedad de Lyme.²³ Además, el riesgo de infección varía con la época del año. En el noreste de los Estados Unidos el riesgo de transmisión de la enfermedad es mayor durante mayo y junio. En el noreste y la parte norte del centro de los Estados Unidos la enfermedad de Lyme ocurre más de mayo a agosto, con un pico en julio. En el occidente la enfermedad es más común de enero a mayo. Los estudios prospectivos tanto de ratones como de humanos indican que la transmisión de *B. burgdorferi* es muy poco probable cuando la fijación de la garrapata es de menos de 48 a 72 horas (i.e., en ausencia de aumento de volumen de la misma).^{24,25}

ETIOLOGIA

B. burgdorferi había sido previamente aislada de la garrapata *I. dammini* y en 1983 se confirmó que era el agente causal de la enfermedad de Lyme.^{26, 27} El organismo conocido originalmente como *B. burgdorferi* incluye en la actualidad por lo menos tres grupos genómicos, o genopecies, que se definen por su relación y secuencia de ADN cromosómico, sus polimorfismos proteicos y sus diferencias en antigenicidad.¹⁶

Casi todas las cepas de *B. burgdorferi* en los Estados Unidos pueden clasificarse en el grupo genómico *B. burgdorferi* en sentido estricto. Aunque algunas de éstas se han encontrado también en Europa, la otra región endémica importante en el mundo, la mayoría de las cepas europeas pertenecen a los grupos conocidos actualmente como *B. garinii* y *B. afzelii*. En alguna ocasión se pensó que las cepas aisladas de los Estados Unidos eran menos diversas que las europeas; sin embargo, el análisis de la secuencia de ADN revela una diversidad genética importante y comparable entre las primeras (en especial entre las cepas del sureste y occidente) en donde los vectores garrapata también son más diversos.²⁸

A diferencia de otros géneros de bacterias, los grupos genómicos conocidos hasta ahora como *B. burgdorferi* y quizá otras especies *Borrelia*, tienen cromosomas lineales y una mezcla de plásmidos lineales y circulares. A pesar de la evidencia de rearrreglo de plásmidos e intercambio de los mismos en la naturaleza,²⁹ la estructura global de la población entre las cepas de *B. burgdorferi* es clonal. Recientemente se determinó la secuencia genómica completa de la cepa aislada en forma original (B31).³⁰ La secuencia genómica es notable por la escasez de genes que codifican elementos de vías biosintéticas. Sorprendentemente, el 6 por ciento del cromosoma lineal está dedicado a la motilidad y a la quimiotaxis. La espiroqueta de Lyme contiene alrededor de 21 plásmidos lineales y circulares, algunos de los cuales pueden considerarse como minicromosomas. Muchos de las lipoproteínas codificadas por plásmidos de la superficie exterior (Osps) son inmunodominantes, y algunas, incluyendo las bien caracterizadas Osp A, Osp B y Osp C, son antígenos protectores. Los plásmidos de *B. burgdorferi* pueden

proporcionar plasticidad genética a este organismo, ya que muchos de los genes muestran evidencia de recombinación y duplicación. Dependiendo de la cepa y geno especie, cada una de estas proteínas puede variar en forma considerable.³¹ La capacidad para reconocer los ambientes del huésped y regular la expresión genética de acuerdo con éstos puede ser crucial para la virulencia. Estos datos pueden tener implicaciones importantes para la confiabilidad de algunas pruebas serológicas disponibles en la actualidad para la enfermedad de Lyme y para el desarrollo de una vacuna.^{32,33}

El complejo *B. burgdorferi* es la causa del eritema migratorio, la acrodermatitis crónica atrófica (ACA), el síndrome de Bannwarth y otros padecimientos asociados con enfermedad de Lyme en Europa. Cada geno especie parece tener una propensión para causar diferentes manifestaciones clínicas.³⁴ En Europa la enfermedad cutánea, como el eritema migratorio y la ACA, pueden asociarse con *B. afzelii*, mientras que la enfermedad extracutánea, como la encefalomiелitis, suele asociarse con *B. garinii*. La diseminación temprana de la infección y la artritis, que son más comunes en los Estados Unidos que en Europa, pueden reflejar las propiedades particulares de *B. burgdorferi* en sentido estricto.

PATOGENIA

Después de la inoculación en la piel del huésped humano, *B. burgdorferi* se replica y disemina dentro de la dermis, produciendo eritema migratorio. Algunos estudios indican que la motilidad de este microorganismo se adapta a las condiciones viscosas, como la sustancia extracelular de la dermis. Durante la fase temprana de la infección (etapa 1), *B. burgdorferi* puede visualizarse y cultivarse de las muestras de las lesiones tomadas por biopsia.³⁵ Posteriormente, los microorganismos se diseminan a varios órganos por vía hematogena. Durante este período *B. burgdorferi* puede aislarse de muestras de sangre.³⁶ Aunque existen informes de casos esporádicos de *B. burgdorferi* aislada de otros tejidos humanos, el microorganismo muestra tendencia especial por alojarse en el corazón, el sistema nervioso central y las articulaciones.

La invasión tisular directa y las respuestas inmunes celular y humoral resultantes participan en la patogenia de la enfermedad de Lyme; sin embargo, no está bien definida su importancia relativa. El ADN de *B. burgdorferi* con frecuencia puede detectarse por RCP en la etapa temprana del proceso infeccioso en muchos de los sitios de afección. Además, se ha observado a *B. burgdorferi* y logrado su crecimiento en el miocardio.³⁷ Sin embargo, el aislamiento de organismos viables de éste y otros sitios de diseminación, incluyendo articulaciones, ocurre con mucho menos frecuencia que la detección de ADN de *B. burgdorferi*. Se obtienen resultados positivos principalmente en pacientes que tienen cuentas de leucocitos relativamente altas y en los que no han sido tratados o recibieron tratamiento solo por periodos cortos. Además, el líquido sinovial parece contener mayor número de blancos de plásmidos de ADN por RCP (v.gr., *OspA*) que los blancos cromosómicos.³⁸ Por lo tanto, la artritis crónica de Lyme puede ser causada por un número pequeño de organismos persistentes que liberan hacia el líquido sinovial vesículas proinflamatorias de su membrana, que contienen sus plásmidos.

En forma semejante, los cultivos de LCR tomados durante los primeros 10 días de los síntomas son

positivos para *B. burgdorferi* en alrededor del 10 por ciento de los pacientes con neuroborreliosis.³⁹ Sin embargo, los resultados de los estudios de RCP han demostrado que dos terceras partes de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada aguda tienen ADN de *B. burgdorferi* en el LCR.⁴⁰ Esta espiroqueta muestra adherencia específica a las células gliales. La definición reciente de toda la secuencia genómica de *B. burgdorferi* facilitará un conocimiento más detallado de los mecanismos patogénicos.³⁰

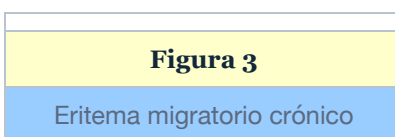
La respuesta inmune del huésped dentro del LCR y otros órganos puede ser la responsable de parte del daño tisular. En especial existen células T y anticuerpo que reconocen los determinantes antigénicos compartidos por la proteína flagelar 41 kd de *B. burgdorferi* y las células nerviosas humanas. El papel de la autorreactividad inmune en la patogenia de la enfermedad de Lyme no se ha determinado; sin embargo, ciertos huéspedes humanos pueden estar predispuestos hacia esta forma de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con alelos HLA-DR4 y HLA-DR2 pueden ser más susceptibles a la artritis crónica de Lyme.⁴¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la etapa 1, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son sobre todo cutáneas. Durante la diseminación y la persistencia de la infección, la enfermedad puede afectar, en orden de frecuencia, la piel, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso y el corazón.

Eritema migratorio

Tres a 20 días después de la mordedura de la garrapata (un incidente recordado por el 20 por ciento de los pacientes con enfermedad de Lyme), aparece una mácula o pápula roja en el sitio de la mordedura en alrededor del 60 a 80 por ciento de los casos.⁴² Esta se expande hasta formar una lesión eritematosa grande, anular, con diámetro de 6 a 16 cm o mayor. En ocasiones la lesión muestra una zona central clara y pueden desarrollarse anillos concéntricos secundarios dentro del anillo original [ver figura 3]. Los pacientes suelen describir la lesión como ardorosa. Se desarrollan lesiones cutáneas múltiples en la mitad de los pacientes durante la diseminación de la infección; no hay enantema.



La mayoría de los pacientes tienen diversos síntomas que se asocian con el inicio de la lesión cutánea y duran algunos días. Estos incluyen malestar, fatiga, escalofríos, fiebre, cefalea, rigidez de cuello y dolor de espalda. Con menos frecuencia ocurren mialgias difusas, náusea, vómito y ardor faríngeo. Al examen físico el paciente tiene entre 38 y 39.5°C y la lesión característica de eritema migratorio. En ocasiones existen linfadenopatía regional o generalizada y esplenomegalia; varios pacientes han presentado erupción malar.

En la mayoría de los casos el eritema migratorio desaparece en 3 o 4 semanas y la recuperación es completa. En algunos pacientes se desarrolla enfermedad diseminada y persistente en otros órganos; se han observado artralgias o artritis franca en hasta el 80 por ciento de los pacientes, alteraciones neurológicas en el 15 por ciento y afección cardíaca en el 4 a 8 por ciento.

Carditis de Lyme

En los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, éstas aparecen desde 4 hasta 80 días después del inicio del eritema migratorio. Los trastornos usualmente consisten en bloqueo aurículoventricular (AV) de grado variable. Las lesiones de la piel (con frecuencia múltiples) y la fiebre pueden estar aún presentes cuando se desarrolla la alteración cardíaca. Así mismo, en muchos de estos pacientes se aprecian manifestaciones neurológicas y articulares.

Puede aparecer bloqueo AV de primer grado, bloqueo tipo Wenckebach y bloqueo cardíaco completo e incluso cambiar de uno a otro en el mismo paciente. El bloqueo cardíaco completo puede ser la única manifestación clínica de la enfermedad de Lyme. Los pacientes con bloqueo AV avanzado pueden sufrir palpitaciones, disnea, dolor retroesternal, mareo o síncope como la principal manifestación de afección cardíaca. La exploración física muestra taquicardia o bradicardia con ondas A en cañón que aparecen de manera irregular en el pulso yugular. A pesar del riesgo de inestabilidad hemodinámica de esta complicación, el pronóstico es favorable. El bloqueo cardíaco completo en raras ocasiones persiste más de una semana y los grados menores de bloqueo cardíaco también suelen ser reversibles.⁴³ Puede haber enfermedad miocárdica con manifestaciones de miopericarditis, que en algunos pacientes producirá cardiomiopatía crónica;³⁷ el estudio histológico muestra infiltrado linfocítico. En muy raras ocasiones se desarrolla un pequeño derrame pericárdico o se detecta un S₃. No existe afección valvular durante la fase activa de la carditis, ni después de la recuperación de la enfermedad de Lyme.

Alteraciones neurológicas

Las alteraciones neurológicas relacionadas con la enfermedad de Lyme aparecen con mayor frecuencia mientras la lesión cutánea del eritema migratorio aún está presente o en las primeras 6 semanas después de su desaparición (durante la etapa de diseminación al inicio de la enfermedad), aunque algunos pacientes con alteraciones neurológicas no tienen antecedentes de manifestaciones extraneurales.⁴⁴ Es probable que la meningitis y la neuropatía central y periférica sean los síndromes más frecuentes atribuidos a la neuroborreliosis de Lyme. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes de la enfermedad de Lyme (cefalea, rigidez de cuello leve y fotofobia) también son síntomas característicos de la meningitis viral, pero pueden acompañarse de parálisis facial o parestesias periféricas. El examen del LCR muestra pleocitosis linfocítica, con 25 a 450 leucocitos/mm³ y concentraciones normales de glucosa y proteínas. Otros tipos de manifestaciones neurológicas incluyen las siguientes:

1. Trastornos de nervios craneales, con mayor frecuencia parálisis facial unilateral o bilateral, que ocurre

hasta en el 50 por ciento de los pacientes con manifestaciones neurológicas y puede ser la única manifestación neurológica de la enfermedad. Los nervios craneales III, V y VIII están afectados con menor frecuencia. Estos trastornos suelen resolverse en término de 6 meses.

2. Neuritis periférica, muy a menudo radiculoneuritis motora o sensitiva que afecta las extremidades o el tronco. Por lo general, la neuritis desaparece aproximadamente en un mes. La mononeuritis múltiple y un síndrome similar al Guillain-Barré también han sido relacionados con la enfermedad de Lyme. En algunos pacientes con enfermedad de Lyme en la etapa tardía se ha informado de parestesias intermitentes y existen datos neurofisiológicos de disfunción de nervios periféricos.⁴⁵

3. Encefalitis, que se manifiesta por inestabilidad emocional, depresión, memoria y concentración deficientes, corea (en los niños) y ataxia cerebelosa.

4. Vasculitis cerebral, que ha sido descrita en algunos pacientes.

5. Encefalopatía crónica, que puede desarrollarse durante la etapa tardía de la enfermedad de Lyme. Con mayor frecuencia se manifiesta por alteración de la memoria, cambios afectivos, trastornos del sueño y dificultad para la concentración.⁴⁶ Se desconoce la prevalencia de este trastorno.

Muchos de estos trastornos clínicos pueden ser recurrentes. La producción intratecal de anticuerpos contra *B. burgdorferi* resulta útil como indicador de neuroborreliosis de Lyme activa.⁴⁷

Artritis de Lyme

Hasta el 80 por ciento de los pacientes con enfermedad de Lyme que no reciben tratamiento desarrollan manifestaciones articulares. Cerca del 20 por ciento de los pacientes presentan sólo artralgiás, que aparecen entre el primer día y 8 semanas después del desarrollo del eritema migratorio. En cerca del 50 por ciento de los casos existe artritis evidente, que aparece 4 días a 2 años después del comienzo de la enfermedad. El cuadro clínico más frecuente consiste en artritis oligoarticular o monoarticular asimétrica; la afección poliarticular es rara. La mayoría de los pacientes tienen varias recurrencias de corta duración, intercaladas con períodos prolongados de remisión completa. Los episodios individuales pueden durar de 3 días a 1 año. En los niños la duración de los episodios de artritis y la frecuencia de recurrencia puede aumentar con la edad.⁴⁷ Alrededor de la tercera parte de los niños refiere artralgiás hasta 10 a 13 años después del inicio de la enfermedad articular.

Se afectan particularmente las grandes articulaciones, especialmente las rodillas. El 10 por ciento de los pacientes con artritis de Lyme tendrá una evolución clínica con formación de pannus y erosión del cartílago de las rodillas u otras articulaciones. En estos casos las rodillas están edematosas y se palpa engrosamiento sinovial. En algunos casos se forman y rompen quistes poplíteos. La disección posterior del líquido hacia la pantorrilla produce un cuadro que simula una tromboflebitis. El mismo fenómeno se observa algunas veces en individuos con el síndrome de Reiter.

Los hallazgos del líquido sinovial son pleocitosis de 2,000 a 72,000 células/mm³, con el 80 por ciento de granulocitos, y una concentración de proteínas de 3 a 6 g/dl. La biopsia de la sinovial muestra hipertrofia, vasos penetrantes e infiltración de linfocitos y células plasmáticas. El HLA-DR4 o HLA-DR2 y los anticuerpos contra OspA u OspB pueden asociarse con artritis crónica que es relativamente resistente al tratamiento antibiótico.⁴⁸

Otras manifestaciones clínicas

B. burgdorferi puede causar alteraciones en diversos tejidos, en una manera similar a la infección por *T. pallidum*. Las manifestaciones oculares son: conjuntivitis, queratitis, uveitis, retinitis y neuritis óptica.⁴⁹ Otras manifestaciones son hepatitis, miositis, dermatomiositis y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Algunos pacientes con enfermedad de Lyme desarrollan signos y síntomas de fibromialgia que el tratamiento antibiótico no resuelve.⁵⁰ Otras formas de morbilidad a largo plazo son la artritis o artralgiás crónicas y recurrentes, las deficiencias en la memoria y concentración y la fatiga.⁵¹ La relación entre estos datos clínicos y la infección por *B. burgdorferi* no es clara. No existe evidencia de que la enfermedad de Lyme tenga un impacto adverso sobre el embarazo [ver adelante, Pronóstico y tratamiento]. Reportes recientes sugieren que la infección concomitante con *Babesia microti* o *Ehrlichia* puede modificar el curso de la enfermedad de Lyme.⁵² En especial, la coexistencia de infección por *Babesia* aumenta la severidad y duración de la enfermedad de Lyme.⁵³

DATOS DE LABORATORIO

Los resultados de los exámenes hematológicos de rutina suelen estar dentro de los límites normales. La mayoría de los individuos con artritis o que muestran signos de afección de otros órganos después de un episodio de eritema migratorio tienen aumento ligero de la velocidad de sedimentación globular.

La respuesta inmune humana contra *B. burgdorferi* consiste en una respuesta temprana de células T, seguida de la respuesta tardía de células B y la formación subsecuente de anticuerpos. Aparecen anticuerpos IgM específicos 3 a 4 semanas después del comienzo de la infección; los anticuerpos IgG específicos comienzan a aparecer después de 4 a 6 semanas. La actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones de IgM sérica total y de los complejos inmunes circulantes. Las concentraciones séricas de anticuerpos IgG alcanzan el nivel máximo algunos meses después y pueden persistir durante varios años, provocando confusión en el diagnóstico de trastornos no relacionados en regiones endémicas.

Las respuestas humorales inmunes contra *B. burgdorferi* se dirigen contra la proteína flagelar de 41 kd, con su mezcla de epítopes muy específicos y con amplia reacción cruzada, y contra la OspC. Entre las respuestas inmunes humorales tardías están las dirigidas contra OspA, OspB y proteínas de calor de choque. Los anticuerpos séricos pueden persistir por años independientemente de si existe enfermedad clínicamente aparente.⁵⁴ Se producen anticuerpos específicos, que pueden detectarse en sitios

secuestrados de la infección sistémica. El tratamiento antibiótico temprano del eritema migratorio puede abolir la respuesta humoral a *B. burgdorferi*.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme puede realizarse por la presencia de la lesión del eritema migratorio y el desarrollo subsecuente de manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares. Cuando no están presentes las lesiones cutáneas características, los datos epidemiológicos como la región geográfica, la época del año y el antecedente de exposición a garrapatas, lo mismo que ciertos datos clínicos, pueden indicar el diagnóstico [ver tabla 2]. Los exámenes de laboratorio específicos ayudan en la evaluación de las manifestaciones clínicas atípicas cuando se sospecha enfermedad de Lyme; sin embargo, esta enfermedad se diagnostica con base en el cuadro clínico al inicio de la infección.⁵⁵

Tabla 2 Datos clínicos sugestivos de enfermedad de Lyme* en ausencia de eritema migratorio
• Artritis recurrente • Bloqueo aurículoventricular transitorio • Miocarditis o miopericarditis • Parálisis facial • Meningitis linfocítica • Radiculoneuritis • Queratitis o coroiditis
* Los datos múltiples y los resultados positivos en las pruebas serológicas aumentan la posibilidad del diagnóstico. Cada dato aislado es inespecífico.

En la mayoría de los laboratorios clínicos no se considera práctica la detección directa de *B. burgdorferi* por visualización de los tejidos afectados o por cultivo en el medio de Kelly modificado [ver figura 4]. Sin embargo, la biopsia de piel o el lavado cutáneo del eritema migratorio no tratado para el cultivo subsecuente de *B. burgdorferi* en caldo es un método diagnóstico sensible cuando se realiza por personal experimentado.^{35,56} Las técnicas basadas en RCP ofrecen una mucho mayor sensibilidad y especificidad para detectar al organismo;^{57,58} sin embargo, no están muy disponibles ni se han estandarizado. En consecuencia, las pruebas serológicas siguen siendo la base para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Lyme.

Figura 4
<i>Borrelia burgdorferi</i>

La prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA) se ha convertido en el método de detección preferido. Cuando se utilizan los métodos de ELISA de captura de anticuerpos específicos de clase, sólo cerca del 60 por ciento de los pacientes tienen IgM anti-*B. burgdorferi* detectable después de 2 a 3 semanas de la aparición de la infección; por lo tanto, un resultado negativo al inicio de la enfermedad no excluye el diagnóstico. Por el contrario, hasta el 90 por ciento de los pacientes tienen concentraciones importantes de IgM o IgG durante la fase de diseminación o persistencia de la infección. El estudio de inmunoblotting también puede tener una mayor sensibilidad en la detección de la enfermedad de Lyme, aunque esta técnica debe reservarse para la confirmación del diagnóstico.^{55, 59, 60} A pesar de la disponibilidad de pruebas más rápidas, los médicos deben realizar pruebas serológicas en los pacientes con factores de riesgo y datos clínicos sugestivos de enfermedad de Lyme.

El uso excesivo de pruebas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme ha incrementado el problema de los resultados positivos falsos y ha provocado la administración innecesaria de antibióticos. Los estudios de pacientes que fueron referidos a clínicas de enfermedad de Lyme encontraron que solo el 23 por ciento de los que pertenecían a un área endémica⁶¹ y 3 por ciento de los que no eran de área endémica⁶² tenían enfermedad activa. Se observan resultados positivos falsos en pacientes con otras infecciones por espiroquetas, incluyendo la sífilis, y con infección por VIH [ver tabla 3]. La prueba VDRL (Venereal Research Laboratory) puede utilizarse para distinguir entre la enfermedad de Lyme y la sífilis. Los resultados negativos falsos pueden ser consecuencia de realizar los estudios serológicos al inicio de la infección o del tratamiento temprano con antibióticos. Las variaciones bien documentadas intra e interlaboratorio en los resultados de las pruebas sugieren que debe confiarse más en los datos clínicos cuando se diagnostica enfermedad de Lyme.⁶³ En algunos casos puede ser apropiado repetir la prueba de ELISA o realizar un VDRL, la prueba para la detección del VIH o los estudios de inmunoblotting para la enfermedad de Lyme. En todos los casos, la extracción de por lo menos dos muestras de suero con intervalo de 6 semanas aumenta la seguridad de los estudios serológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme.

Tabla 3 Causas de resultados serológicos falsos positivos en la enfermedad de Lyme

Causas infecciosas

- Sífilis y otras infecciones por treponemas
- Leptospirosis
- Fiebre recurrente
- Infección por VIH
- Mononucleosis infecciosa
- Fiebre de las Montañas Rocosas

Otras causas

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso generalizado
- Procedimientos inadecuados en el laboratorio y falta de estandarización de las pruebas

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las consideraciones en el diagnóstico diferencial dependerán de que las manifestaciones de la enfermedad de Lyme sean principalmente las de una artritis o las de una carditis y disfunción neurológica. La artritis de Lyme típica se caracteriza por episodios breves de sinovitis, lo cual la distingue de la mayoría de las enfermedades reumáticas. Una relación temporal entre la singular lesión de eritema migratorio y la artritis apoya el diagnóstico. La coexistencia de lesiones cutáneas anulares con problemas articulares posiblemente sugiera el diagnóstico de eritema marginado y fiebre reumática aguda; sin embargo, las lesiones del eritema marginado son más pequeñas que las del eritema migratorio, y migran rápidamente o aparecen y se disipan en el curso de minutos a horas. En los niños la forma crónica de la artritis de Lyme se confunde con la artritis reumatoide juvenil, pero se puede diferenciar por la ausencia de iridociclitis y de anticuerpos antinucleares. En los adultos la artritis de Lyme crónica puede parecerse a la artritis reactiva que aparece en los hombres después de infecciones intestinales (debidas a *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*) o uretritis por clamidias (síndrome de Reiter). La artritis de Lyme, sin embargo, no tiene las manifestaciones características del síndrome de Reiter, como conjuntivitis, lesiones mucocutáneas y uretritis. La artritis reumatoide del adulto se distingue de la artritis de Lyme por la existencia de rigidez matutina, poliartritis simétrica, nódulos reumatoides y factor reumatoide en la sangre.

Los síntomas cardíacos de la enfermedad de Lyme probablemente sugieran el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Ambas enfermedades ocurren en niños; sin embargo, la enfermedad de Lyme es más común en adultos, mientras que la fiebre reumática aguda suele presentarse en niños pequeños. Así

mismo, la afectación valvular es común en la fiebre reumática aguda y no existe en la carditis de Lyme. Además, el bloqueo cardíaco completo es frecuente en la carditis de Lyme, mientras que es raro en la fiebre reumática.

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme son diversas y pueden indicar varios diagnósticos, sobre todo meningitis aséptica, parálisis de Bell idiopática, encefalitis, neuritis periférica, síndrome de Behcet o leptospirosis. La presencia de eritema facial no doloroso e induración puede diferenciar la parálisis facial de Lyme de la parálisis de Bell.⁶⁴ La medición de anticuerpos intratecales anti-*B. burgdorferi* ayudará a determinar si algunas enfermedades neurológicas autolimitadas y de causa desconocida están relacionadas con la enfermedad de Lyme.

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Los estudios iniciales indicaron que el tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana localizada, con tetraciclina por vía oral, reduce la posibilidad de complicaciones neurológicas, cardíacas y reumáticas tardías. En la actualidad la doxiciclina es el medicamento de elección para esta fase temprana.⁶⁵

Los esquemas de tratamiento generalmente aceptados para la enfermedad de Lyme localizada temprana en adultos incluyen doxiciclina, 0.1 g por vía oral dos veces al día por 14 a 30 días o amoxicilina, 0.5 g por vía oral tres a cuatro veces al día por 14 a 30 días. Es probable que el axetilo de cefuroxima, 0.5 g por vía oral dos veces al día por 14 a 30 días también sea eficaz.⁶⁵⁻⁶⁷ Los niños menores de 8 años deben recibir amoxicilina, 20 mg/kg/día en dosis divididas o axetilo de cefuroxima, 0.25 g dos veces al día, por 10 a 30 días. La ceftriaxona no es más eficaz que la doxiciclina para tratar la infección diseminada aguda sin meningitis.⁶⁸

El tratamiento de las manifestaciones cardíacas, neurológicas y reumatológicas de la enfermedad de Lyme diseminada y persistente debe incluir la administración parenteral de ceftriaxona. Para el bloqueo AV de primer grado, la parálisis facial sin alteraciones del LCR o la artritis leve, uno de los esquemas antibióticos orales descritos puede ser adecuado. Además, muchos pacientes con artritis de Lyme pueden responder bien a un esquema de 3 semanas de doxiciclina por vía oral o 2 semanas de ceftriaxona IV.⁶⁶ Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica tiende a ser menos exitoso que el tratamiento de la enfermedad aguda.⁶⁹

La neuroborreliosis de Lyme pueden responder al tratamiento con penicilina G, en dosis de 20 a 24 millones U/día I.V. durante 10 a 21 días,⁶⁵ aunque algunos estudios recientes indican que la ceftriaxona, en dosis de 2 g I.V. una vez al día durante 14 a 21 días, es más eficaz que la penicilina en estos casos.⁷⁰ Sin embargo, el tratamiento de estas alteraciones crónicas tiende a ser menos satisfactorio que el tratamiento de la enfermedad aguda. El tratamiento sintomático de la artritis con antiinflamatorios no esteroides resulta útil. Se ha empleado la sinovectomía en algunos pacientes con artritis crónica de la rodilla y deterioro funcional importante refractario a antibióticos.

Puede aparecer bloqueo cardíaco completo en pacientes con carditis de Lyme y prolongación importante del intervalo PR o bloqueo auriculoventricular avanzado; en estos casos se recomienda el tratamiento con penicilina G o ceftriaxona por vía intravenosa, en las dosis descritas anteriormente, aunque no existen muchos estudios clínicos acerca de estos esquemas. El tratamiento del bloqueo AV avanzado consiste en la colocación de un marcapaso temporal. Puede ser útil la prednisona, en dosis de 40 a 60 mg por día por una semana, que se disminuye rápidamente. Suele observarse mejoría en el grado del bloqueo en término de 24 a 48 horas; la normalización de la conducción ocurre a menudo en 1 a 2 semanas. Por lo tanto, no es necesaria la implantación permanente de un marcapaso.⁴³

Muchos pacientes con molestias crónicas inespecíficas, como fatiga crónica y mialgia, que tienen resultados positivos en las pruebas serológicas para enfermedad de Lyme reciben antibióticos IV para este padecimiento. Sin embargo, debido a que la incidencia de resultados falsos positivos excede en mucho la verdadera incidencia de enfermedad de Lyme, los costos y riesgos de esta práctica superan con mucho los beneficios.^{71,72}

A pesar de las observaciones clínicas y teóricas iniciales, no existen evidencias convincentes de que la enfermedad de Lyme tenga un efecto adverso sobre el feto durante el embarazo.⁷³ Un estudio prospectivo grande no encontró asociación de la enfermedad de Lyme en la madre con muerte fetal, menor peso al nacer, prematuridad o aumento general en la frecuencia de malformaciones fetales.⁷⁴ El tratamiento óptimo de las mujeres embarazadas con enfermedad de Lyme no es claro. Muchos médicos prescriben un esquema de penicilina G en dosis altas o ceftriaxona.⁷³ La amoxicilina y el acetilato de cefuroxima son alternativas razonables para los niños y mujeres embarazadas o lactando. La penicilina y los macrólidos son menos eficaces. Sin embargo, se han reportado casos con complicaciones tardías significativas a pesar del tratamiento antibiótico temprano.

PREVENCIÓN

Las formas más prácticas y menos controvertidas para la prevención de la enfermedad de Lyme son reducir al mínimo la exposición a las garrapatas con ropa protectora y acaricidas y eliminar a las garrapatas de inmediato. Varios estudios han analizado el efecto del tratamiento temprano con antibióticos en el período de incubación de la infección después de la picadura de la garrapata. En un estudio doble ciego y controlado con placebo de amoxicilina, que se realizó en el sureste de Connecticut en donde la enfermedad de Lyme es endémica, solo 2 de 387 personas que fueron mordidos por garrapatas de ciervo desarrollaron eritema migratorio, y ambas habían recibido placebo.⁷⁶ A 1 año de seguimiento, ninguna persona de ambos grupos tenía seroconversión sintomática o desarrolló enfermedad tardía. Las bajas tasas de infección y de enfermedad tardía en personas no tratadas con mordeduras detectadas, la disponibilidad de un tratamiento eficaz para la enfermedad de Lyme temprana y la toxicidad potencial de los antibióticos sugiere que la profilaxis antimicrobiana de rutina no está justificada en las personas mordidas por garrapatas de ciervo.⁶⁵

Recientemente la *Food and Drug Administration* de los EUA autorizó una vacuna derivada de OspA de

B. burgdorferi recombinante (LYMErix) para usarse en personas de 15 a 70 años de edad que tengan riesgo alto de adquirir la infección. Los estudios han demostrado que este agente es un antígeno protector y bien tolerado;⁷⁷⁻⁸⁰ sin embargo, debido a que la vacuna no evita todos los casos de enfermedad de Lyme, las personas deben continuar las medidas protectoras para evitar las mordeduras por garrapata.

INFORMACION ADICIONAL

El Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA proporciona información regular y actualizada sobre la enfermedad de Lyme a través de la red internet (<http://www.cdc.gov/ncidod/>).

Reconocimientos

Figura 2 John Blackford.

Figura 4 Microfotografía cortesía del Dr. Willy Burgdorfer y S. F. Hayes, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, Montana.

Bibliografía

1. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis 21:1, 1995
2. Sasaki DM, Pang L, Minette HP, et al: Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. Am J Trop Med Hyg 48:35, 1993
3. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, et al: Sporadic urban leptospirosis. Ann Intern Med 125:794, 1996
4. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA: Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev Infect Dis 13:705, 1991
5. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al: Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. J Infect Dis 162:266, 1990
6. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1:433, 1988

7. Dupont H, Dupont-Perdrijet D, Perie LJ, et al: Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis 25:720, 1997
8. Restrepo BI, Barbour AG: Antigen diversity in the bacterium *B. hermsii* through "somatic" mutations in rearranged *vmp* genes. Cell 78:867, 1994
9. Southern PM Jr, Sanford JP: Relapsing fever: a clinical and microbiological review. Medicine (Baltimore) 48:129, 1969
10. McEvoy MB, Noah ND, Pilsworth R: Outbreak of fever caused by *Streptobacillus moniliformis*. Lancet 2:1361, 1987
11. Pins MR, Holden JM, Yang JM, et al: Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abscesses associated with the female genital tract. Clin Infect Dis 22:471, 1996
12. Rupp ME: *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: case report and review. Clin Infect Dis 14:769, 1992
13. Summary of notifiable diseases, United States, 1996. MMWR 45(53):1, 1997
14. Lyme disease-United States, 1996. MMWR 46:531, 1997
15. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 20:7, 1977
16. Steere AC: Lyme disease: a growing threat to urban populations. Proc Natl Acad Sci USA 91:2378, 1994
17. Barbour AG, Fish D: The biological and social phenomenon of Lyme disease. Science 260:1610, 1993
18. Barthold SW: Globalisation of Lyme borreliosis. Lancet 348:1603, 1996
19. Burgdorfer W, Barbour AG, Benach JL, et al: Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science 216:1317, 1982
20. Brown RN, Lane RS: Lyme disease in California: a novel enzootic transmission cycle of *Borrelia burgdorferi*. Science 256:1439, 1992
21. Jones CG, Ostfeld RS, Richard MP, et al: Chain reactions linking acorns to gypsy moth outbreaks and Lyme disease risk. Science 279:1023, 1998
22. Smith RP Jr, Rand PW, Lacomte EH, et al: Role of bird migration in the long-distance dispersal of *Ixodes dammini*, the vector of Lyme disease. J Infect Dis 174:221, 1996

23. Schwartz BS, Goldstein MD: Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am J Epidemiol* 131:877, 1990
24. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJB, et al: Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 175:996, 1997
25. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, et al: Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 25:557, 1987
26. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 308:733, 1983
27. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al: Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308:740, 1983
28. Mathiesen DA, Oliver JH Jr, Kolbert CP, et al: Genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the United States. *J Infect Dis* 175:98, 1997
29. Marconi RT, Samuels DS, Landry RK, et al: Analysis of the distribution and molecular heterogeneity of the *ospD* gene among the Lyme disease spirochetes: evidence for lateral gene exchange. *J Bacteriol* 176:4572, 1994
30. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al: Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 390:580, 1997
31. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, et al: Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell* 89:275, 1997
32. de Silva AM, Fikrig E: Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Invest* 99:377, 1997
33. Fikrig E, Tao H, Kantor FS, et al: Evasion of protective immunity by *Borrelia burgdorferi* by truncation of outer surface protein B. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4092, 1993
34. Van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al: Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 17:708, 1993
35. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, et al: Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 30:359, 1992
36. Nadelman RB, Pavia CS: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 88:21, 1990

37. Stanek G, Klein J, Bittner R, et al: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. N Engl J Med 322:249, 1990
38. Persing DH, Rutledge BJ, Rys PN, et al: Target imbalance: disparity of *Borrelia burgdorferi* genetic material in synovial fluid from Lyme arthritis patients. J Infect Dis 169:668, 1994
39. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, et al: Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 28:473, 1990
40. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al: Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. JAMA 267:1364, 1992
41. Steere AC, Dwyer E, Winchester R: Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. N Engl J Med 323:219, 1990
42. Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, et al: Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. Ann Intern Med 114:490, 1991
43. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al: Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 110:339, 1989
44. Reik L Jr, Burgdorfer W, Donaldson JO: Neurologic abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans. Am J Med 81:73, 1986
45. Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, et al: Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. Neurology 37:1700, 1987
46. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 323:1438, 1990
47. Szer IS, Taylor E, Steere AC: The long-term course of Lyme arthritis in children. N Engl J Med 325:159, 1991
48. Kalish RA, Leong JM, Steere AC: Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 61:2774, 1993
49. Aaberg TM: The expanding ophthalmologic spectrum of Lyme disease. Am J Ophthalmol 107:77, 1989
50. Dinerman H, Steere AC: Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 117:281, 1992

51. Shadick NA, Philips CB, Logigian EL, et al: The long-term clinical outcomes of Lyme disease: a population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 121:560, 1994
52. Persing DH: The cold zone: a curious convergence of tick-transmitted diseases. *Clin Infect Dis* 25(suppl 1):S35, 1997
53. Krause PJ, Telford SR III, Spielman A, et al: Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275:1657, 1996
54. Feder HM, Gerber MA, Luger SW, et al: Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 15:788, 1992
55. Tugwell P, Dennis DJ, Weinstein A, et al: Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 127:1109, 1997 [see [Web Link](#)]
56. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al: Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study. *Am J Med* 94:583, 1993
57. Persing DH, Telford SR III, Spielman A, et al: Detection of *Borrelia burgdorferi* infection in *Ixodes dammini* ticks with the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 28:566, 1990
58. Schmidt BL: PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. *Clin Microbiol Rev* 10:185, 1997
59. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR* 44:590, 1995
60. Tilton RC, Sand MN, Manak M: The western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity, and interpretive criteria with use of commercially available performance panels. *Clin Infect Dis* 25(suppl 1):S31, 1997
61. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al: The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 269:1812, 1993
62. Burdge DR, O'Hanlon DP: Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients. *Clin Infect Dis* 16:558, 1993
63. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, et al: Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists Proficiency Testing Program. *J Clin Microbiol* 35:537, 1997

64. Markby DP: Lyme disease facial palsy: differentiation from Bell's palsy. *BMJ* 299:605, 1989
65. Treatment of Lyme disease. *Med Lett Drugs Ther* 39:47, 1997
66. Eckman MH, Steere AC, Kalish RA, et al: Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. *N Engl J Med* 337:357, 1997
67. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al: Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 117:273, 1992
68. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al: Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 337:289, 1997
69. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al: Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37:878, 1994
70. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, et al: Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 155:1322, 1987
71. Lightfoot RW, Luft BJ, Rahn DW, et al: Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 119:503, 1993
72. Appropriateness of parenteral antibiotic treatment for patients with presumed Lyme disease. American College of Rheumatology and the Council of the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 119:518, 1993
73. Silver HM: Lyme disease during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 11:93, 1997
74. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al: Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 169:367, 1993
75. Magid D, Schwartz B, Craft J, et al: Prevention of Lyme disease after tick bites: a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 327:534, 1992
76. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al: A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 327:1769, 1992
77. Keller D, Koster FT, Marks DH, et al: Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine. *JAMA* 271:1764, 1994
78. Meurice F, Parenti D, Fu D, et al: Specific issues in the design and implementation of an efficacy trial for a Lyme disease vaccine. *Clin Infect Dis* 25(suppl 1):S71, 1997

79. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al: A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. N Engl J Med 339:216, 1998
80. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al: Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. N Engl J Med 339:209, 1998

Figuras

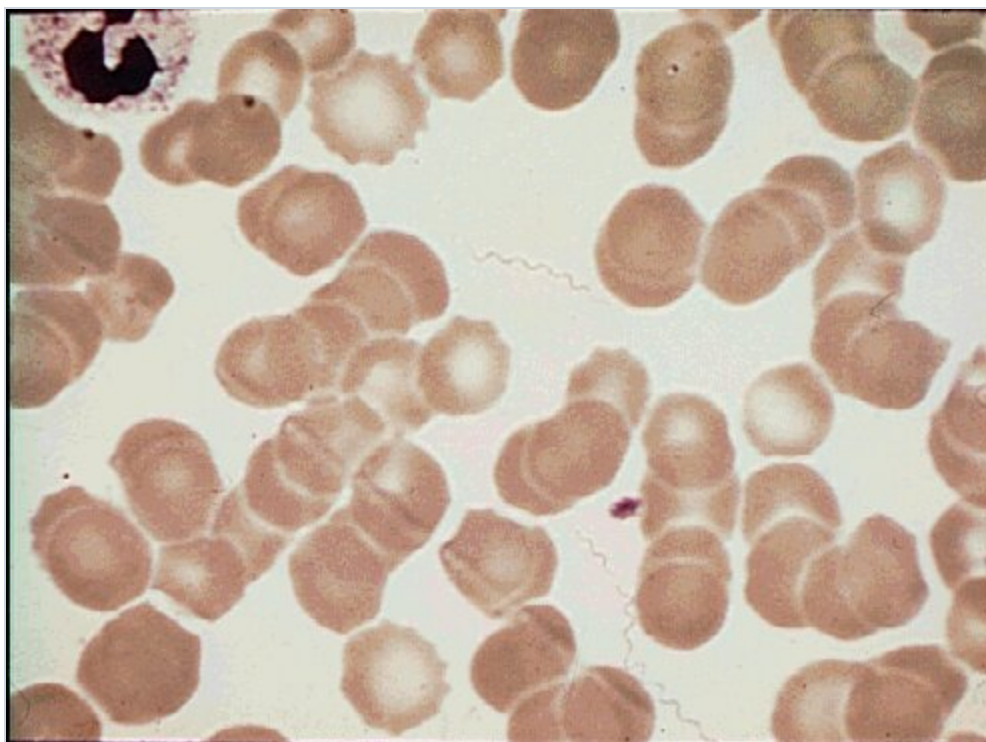


Figura 1 Espiroquetas en fiebre recurrente Varias espiroquetas son visibles en este frotis delgado de sangre periférica teñido con la técnica de Wright, de un paciente en el estadio febril de la fiebre recurrente.

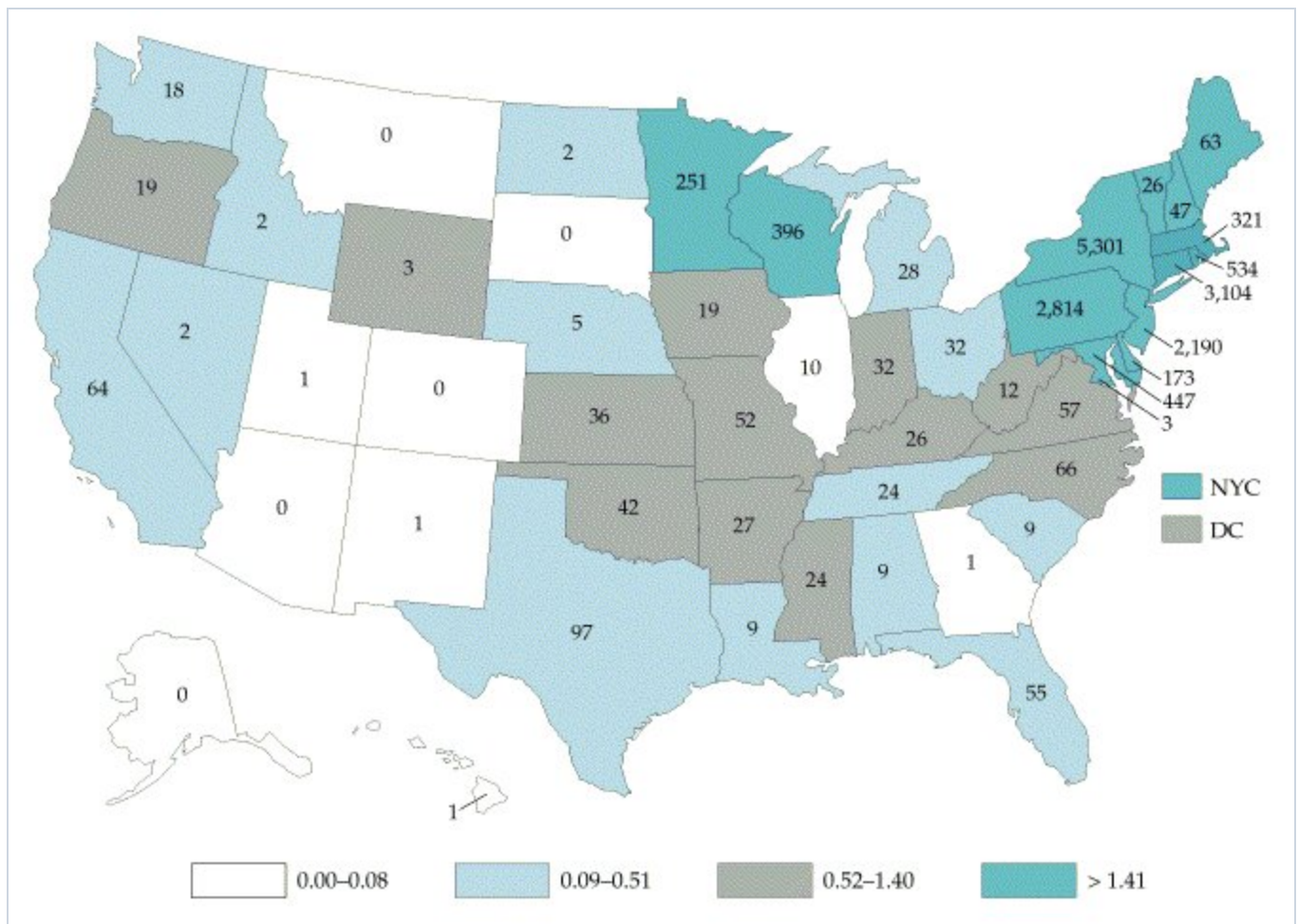


Figura 2 Prevalencia de enfermedad de Lyme Este mapa muestra el número de casos reportados de enfermedad de Lyme para cada estado en 1996, así como el número de casos reportados por cada 100,000 habitantes. 13 (NYC- Ciudad de Nueva York, DC- Distrito de Columbia)



Figura 3 Eritema migratorio crónico Esta lesión de eritema migratorio ha aumentado de tamaño de forma gradual en varios días y ahora tiene un borde rojo con un centro claro.

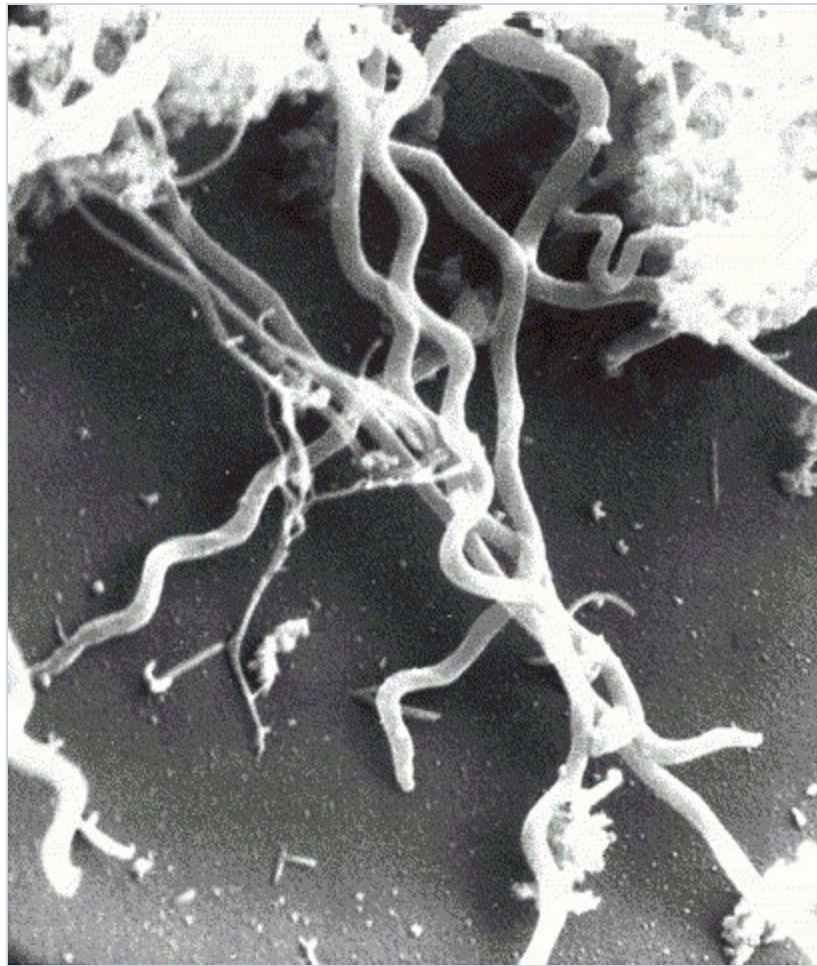


Figura 4 *Borrelia burgdorferi* Se demuestra en esta microfotografía electrónica la *Borrelia burgdorferi* cultivada en el medio de Kelly.