

MEDICINA AL DIA

ENFERMEDAD DE LYME

Dr. José Rafael Mateo,

**Jefe, Sección de Infectología Pediátrica, Howard University Hospital
Profesor Asistente de Pediatría, Howard University. Washington, D.C.**

Dra. Joselyn M. Polanco

**Pediatría y Medicina de la Adolescencia, Kaiser Permanente.
Springfield, Virginia. U.S.A.**

Dedicado a la memoria de José Augusto Contreras y Ricardo Piña Contreras (Noviembre, 1990).

La enfermedad de Lyme es una entidad multi-sistémica que afecta principalmente la piel, las articulaciones, el corazón y el sistema nervioso.

Aunque en nuestro país no se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que determinen la presencia o no de la espiroqueta que causa esta enfermedad, el médico dominicano debe familiarizarse con su diagnóstico y tratamiento, no solo por cultura médica, sino también porque los cambios alarmantes en el ámbito económico que han acontecido en la República Dominicana en los últimos años han determinado un incremento tal de la industria turística que hacen posible la presencia en nuestro medio de personas con enfermedades "importadas", propias del lugar de sus respectivas procedencias, entre las cuales se inscribe la enfermedad de Lyme.

HISTORIA

El médico sueco Arvid Afzelius fue el primero en describir una condición que él llamó eritema migrans y que consistía en una lesión de la piel causada por un agente infeccioso probablemente transmitido a través de la picadura de la garrapata *Ixodes Reduvius*¹. Más adelante se determinó que el eritema migrans podía ser proseguido de una infección crónica de la piel que ya había sido previamente descrita como acrodermatitis crónica atroficans.

En la década de los años cuarenta, Bannwarth describió un síndrome, precedido en muchos casos por eritema migrans, que consistía en dolor radicular seguido por una meningitis linfocítica crónica y, a veces, por una neuritis craneal o periférica².

Más adelante, con la introducción de la penicilina, se demostró su eficacia en el manejo del eritema migrans.

No fue hasta el año 1970 cuando se hizo la primera descripción del eritema migrans fuera de Europa. En esta ocasión, Scrimanti³ dió parte de un médico de Wisconsin, Estados Unidos de Norteamérica (EUA), que desarrolló eritema migrans luego de la picadura de una garrapata mientras iba de caza. En los tres meses siguientes, este paciente desarrolló una fiebre intermitente acompañada por cefálea y un dolor sordo en la cadera derecha. Estos síntomas desaparecieron por completo dos días después de recibir penicilina G benzatínica.

El término "Enfermedad de Lyme" se originó de una artropatía epidémica asociada a eritema migrans que se desató en el año 1975 en el área de Lyme, estado de Connecticut, EUA. Inicialmente se creyó que estos pacientes, en su mayoría niños, tenían artritis reumatoidea. Sin embargo, Steere y sus colaboradores la describieron como una entidad aparte⁴.

En 1982, Burgdorfer et al⁵, mientras estudiaban la garrapata *Ixodes dammini*, incidentalmente aislaron una nueva espiroqueta que luego fue encontrada en pacientes con la enfermedad de Lyme en EUA⁶⁻⁷ y con eritema migrans⁸, acrodermatitis crónica atroficans⁹ y el síndrome de Bannwarth¹⁰ en Europa. Esta espiroqueta fue posteriormente denominada *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), en honor a Willy Burgdorfer, su descubridor.

ETIOLOGIA

La espiroqueta *B. burgdorferi* es una bacteria Gram negativa móvil y de forma helicoidal que mide 0.2 a 30 nm y tiene entre 7 a 11 flagelos¹¹⁻¹².

Existen siete serotipos de *B. burgdorferi*¹³. Además, se han identificado ciertas disparidades en el ácido deoxirribonucleico (DNA), la composición del plásmid, las proteínas de la superficie externa y la ultraestructura de las espiroquetas aisladas en los pacientes norteamericanos y europeos, respectivamente^{12,14}. Estas diferencias biológicas bien podrían ser la razón de la variedad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme que, como veremos más adelante, se da en los distintos puntos geográficos.

Vectores:

La espiroqueta de la enfermedad de Lyme es transmitida principalmente por ciertas garrapatas del género *Ixodes*, las cuales varían dependiendo del área geográfica (tabla 1)¹⁵⁻¹⁶.

TABLA 1

Distribución Geográfica del Género *Ixodes*

<i>Ixodes ricinus</i> :	Europa
<i>Ixodes persulcatus</i> :	Asia
<i>Ixodes dammini</i> :	EUA (nordeste, mesoeste)
<i>Ixodes pacificus</i> :	EUA (oeste)
<i>Ixodes scapularis</i> :	EUA (sudeste)

B. burgdorferi también ha sido encontrada en mosquitos, moscas y otras especies de garrapatas¹⁵. De estas últimas, la garrapata *Amblyomma americanum*

ha sido implicada en la transmisión de *B. burgdorferi* a humanos¹⁷.

Huéspedes:

En EUA, los huéspedes preferidos de la garrapata *Ixodes dammini* son el ratón de pata blanca o *Peromyscus leucopus* (para la ninfa y la larva) y el venado de rabo blanco u *Odocoileus virginianus* (para la forma adulta)^{15, 18}.

La garrapata *Ixodes dammini* ha sido hallada en 30 tipos de animales salvajes y en 49 especies de aves, sin que en ninguno de ellos se haya registrado la enfermedad de Lyme. Esta, sin embargo, ha sido descrita en animales domésticos como perros, caballos y ganado¹⁵.

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Lyme ha sido descrita en Europa (incluyendo la Unión Soviética), China, Japón, Australia, Canadá y EUA¹⁹⁻²⁴. En este último país, la borreliosis de Lyme es hoy por hoy la más común de todas las infecciones transmitidas por vectores.

En los climas templados, la mayoría de los casos tienden a ocurrir en el verano y a comienzos del otoño¹⁸.

La enfermedad de Lyme suele afectar más comúnmente al sexo masculino^{18, 25} y, aunque puede ocurrir en personas de cualquier edad, es más frecuente en niños menores de quince años²⁶.

Transmisión:

Exceptuando los huevos, todos los estadios del ciclo biológico de las garrapatas antes mencionadas pueden transmitir la enfermedad. Sin embargo, la ninfa parece ser el vector más común de *B. burgdorferi*, ya que puede infectar tanto al ratón de pata blanca como a otros animales, incluyendo al hombre^{25, 27 - 28}. Estas garrapatas usualmente se encuentran en los pastizales y en las áreas boscosas, desde donde son transferidas al hombre u otros animales, los cuales son huéspedes casuales.

La picadura de la ninfa no es dolorosa, por lo que suele pasar desapercibida; solo 17% de los adultos²⁹ y 49% de los niños²⁵ afectados recuerdan haber sido picados por una garrapata. Las espiroquetas son transmitidas al huésped 24 a 72 horas después de la garrapata haber estado adherida al mismo; por lo tanto, es posible evitar la infección si se remueve la garrapata antes de este lapso³⁰.

Shapiro et al³¹ estudiaron, en el curso de tres meses, a 46 sujetos que habían sido picados por una garrapata *Ixodes dammini* en un área endémica para la enfermedad de Lyme en EUA. El 18% de las garrapatas recuperadas eran portadoras de *B. burgdorferi*, pero ninguna de las personas con picaduras desarrollaron la enfermedad de Lyme. Este grupo de investigadores concluyó que el riesgo de adquisición de ese mal luego de la picadura de *Ixodes dammini* es bajo, incluso en áreas endémicas. Otros autores han encontrado un riesgo de infección del orden de un 3%³².

MANIFESTACIONES CLINICAS

Como otras entidades transmitidas por espiroquetas, la enfermedad de Lyme afecta a múltiples órganos; tiende a imitar a otras enfermedades; y ocurre en estadios (tabla 2). El estadio 1 se caracteriza por la aparición de un eritema migrans localizado, el cual es seguido, en término de días o semanas, por el estadio 2 o infección diseminada. El estadio 3 o infección persistente usualmente ocurre después de un año. Un paciente puede encontrarse en uno o todos los estadios de la enfermedad en un momento determinado, e incluso puede nunca llegar a desarrollar los estadios 2 y 3, o presentarse con síntomas de estos sin tener historia de eritema migrans^{28, 33}. En Europa se estima que 3 a 25% de las infecciones por *B. burgdorferi* son asintomáticas¹¹; mientras que en EUA esta cifra es del orden de 5 a 10%³⁴⁻³⁵.

TABLA 2

Estadios Clínicos de la Enfermedad de Lyme

ENFERMEDAD DE LYME TEMPRANA

- **Estadio 1:** Infección localizada
- **Estadio 2:** Infección diseminada

ENFERMEDAD DE LYME TARDIA

- **Estadio 3:** Infección persistente

Estadio 1 - Infección Localizada

Como muestra la tabla 3, esta etapa se caracteriza por la aparición del eritema migrans en el área de la piel

donde ocurrió la picadura de garrapata unos 4 a 20 días antes^{18,25}. Esta erupción cutánea se asocia frecuentemente a fiebre y otros síntomas inespecíficos^{18, 36 - 37}.

TABLA 3

ENFERMEDAD DE LYME TEMPRANA:

Estadio 1 - Infección Localizada

PIEL: Eritema Migrans

SISTEMA LINFATICO: Linfadenopatía regional

SINTOMAS INESPECIFICOS: Fiebre, cefalea, mialgia, dolor abdominal, náusea, vómitos, dolor de espalda.

El eritema migrans es la manifestación más común de la enfermedad de Lyme en los pacientes norteamericanos, pero es poco frecuente en los europeos^{15, 25, 38}. Esta lesión empieza como una mácula o pápula eritematosa en el lugar de la picadura de garrapata, luego se va ensanchando gradualmente hasta formar una placa anular eritematosa que puede llegar a alcanzar un diámetro de 7mm hasta 68 cm. La porción central de la lesión suele mostrar un aclaramiento, pero a veces es eritematoso e indurado, y ocasionalmente puede ser vesicular, ulcerante o mostrar una configuración en diana¹⁸.

El eritema migrans tiende a ser caliente al tacto y a veces puede ser prurítico. Las áreas del cuerpo más afectadas son los muslos, glúteos y axilas. No se ha descrito un enanema en la enfermedad de Lyme^{18,25}.

En los pacientes que no reciben tratamiento, la duración promedio del eritema migrans es de 3 a 4 semanas, pudiendo recurrir en el 10% de estos sujetos^{18,28,37}.

Estadio 2 - Infección Diseminada

En la tabla 4 se señalan las múltiples manifestaciones clínicas que caracterizan a esta etapa de la enfermedad de Lyme.

Aproximadamente el 50% de los pacientes va a presentar múltiples lesiones anulares en la piel^{15,18}. Los sujetos europeos puede exhibir una lesión nodular llamada linfocitoma o linfadenosis benigna, cutis de

Spiegler-Fendt, la cual ocurre meses después de la picadura de garrapata y suele encontrarse en la oreja de los niños y en el pezón de los adultos³³

TABLA 4

ENFERMEDAD DE LYME TEMPRANA:

Estadio 2 - Infección Diseminada

PIEL: Lesiones anulares secundarias, linfocitoma, eritema diuso, urticaria, edema periorbital, eritema nodosum, morfea, cuadro parecido a la púrpura de Henoch-Schonlein.

SISTEMA MUSCULOESQUELETICO: Artralgia y mialgia migratorias, episodios breves de artritis, miositis, osteomielitis, paniculitis, síndrome del tunel carpeano.

SISTEMA NEUROLOGICO: Meningitis, neuritis craneal, radiculoneuritis, encefalitis leve, mielitis, mononeuritis múltiple, corea, ataxia cerebelosa, pseudotumor cerebri, cuadro parecido al síndrome de Guillain-Barre.

SISTEMA LINFATICO: Linfadenopatía regional, esplenomegalia.

CORAZON: Bloqueo atrio-ventricular, bloqueo de rama, miopericarditis, taquiarritmias supraventriculares, pancarditis.

OJOS: Conjuntivitis, iritis, coroiditis, hemorragia y/o desprendimiento de retina, neuritis óptica, panoftalmítis, ceguera.

HIGADO: Hepatitis leve o recurrente.

APARATO RESPIRATORIO: Tos no-productiva, faringitis no-exudativa, síndrome de distress respiratorio del adulto.

APARATO GENITOURINARIO: Orquitis, hematuria y/o proteinuria microscópicas.

SINTOMAS INESPECIFICOS: Malestar general, fatiga severa.

El dolor musculoesquelético de los pacientes con enfermedad de Lyme es migratorio, durando horas o días en un sitio determinado¹⁵.

Luego del eritema migrans, la artritis es la segunda manifestación más frecuente de la enfermedad de Lyme, pudiendo ocurrir en 50 a 60% de los pacientes norteamericanos. Usualmente empieza un mes después del eritema migrans, pero también puede acontecer simultáneamente o hasta dos años después que este^{18,25-26,39}. La artritis tiene un comienzo súbito, es asimétrica, mono u oligoarticular y, ocasionalmente, migratoria. Tiende a afectar las grandes articulaciones, siendo la rodilla la más comúnmente envuelta. Por lo regular, las articulaciones afectadas muestran hinchazón, calor y dolor, pero raras veces rubor. El 69% de los pacientes va a tener ataques recurrentes de artritis, los cuales duran alrededor de una semana, con intervalos de semanas a años entre uno y otro ataque^{18,25-26}.

Entre 10 a 20% de los pacientes norteamericanos desarrollan síntomas neurológicos semanas a meses después del comienzo de la enfermedad¹⁵.

La más común de estas manifestaciones es una meningitis aseptica que se caracteriza por un dolor de cabeza intenso, pero con signos de Kernig y Brudzinski negativos. La segunda manifestación más común del sistema nervioso es la parálisis del séptimo nervio cranial (facial), la cual ocurre en 11 a 14% de todos los pacientes y puede estar presente hasta en la mitad de los individuos con meningitis^{18,25}.

Las manifestaciones cardíacas ocurren en 4 a 8% de los pacientes unas cinco semanas después del inicio de la enfermedad. En la mayoría de los casos, estas tienden a ser breves, con una duración de 3 días a 6 semanas^{18,40}.

Estadio 3 o Infección Persistente

En la tabla 5 se pueden apreciar las diversas manifestaciones correspondientes a este estudio de la enfermedad de Lyme.

La acrodermatitis crónica atroficans es una lesión cutánea que se observa principalmente en pacientes europeos. Usualmente empieza de forma insidiosa en el mismo lugar donde el eritema migrans estuvo presente años antes, y se caracteriza por un tono rojo-azuloso, hinchazón y atrofia gradual de la piel afectada^{33,41}.

Los pacientes con artritis crónica (definida como inflamación continua de las articulaciones durante un

año o más) tienden a tener los antígenos de histocompatibilidad (HLA) DR4 y DR2 con mayor frecuencia que la población general¹⁵⁻⁴²

TABLA 5

ENFERMEDAD DE LYME TARDIA:

Estadio 3 - Infección Persistente

PIEL: Acrodermatitis crónica atroficans, lesiones parecidas a la escleroderma.

SISTEMA MUSCULOESQUELETICO: Episodios prolongados de artritis, artritis crónica, quiste popliteo de Baker, periostitis, subluxación de las articulaciones, entesopatía periférica.

SISTEMA NEUROLOGICO: Encefalopatía crónica, polineuropatía, paraparesis espástica, ataxia, cambios mentales sutiles, demencia, polirradiculopatía axonal crónica, cuadro parecido a la esclerosis múltiple, leucoencefalitis.

OJOS: Queratitis.

SINTOMAS INESPECIFICOS: fatiga.

Una rara complicación de la enfermedad de Lyme es la ruptura de un quiste popliteo de Baker, conllevando a un cuadro de pseudotromboflebitis¹⁸.

Al igual que en la neurosífilis, las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme pueden ocurrir hasta 14 años después de la infección primaria⁴³.

Enfermedad de Lyme Seronegativa

Se cree que menos del 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme puede tener niveles no diagnósticos de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi*. Usualmente estos pacientes tienen una historia de exposición a garrapatas, eritema migrans, y han recibido antibióticos al empezar a aparecer los primeros síntomas de la enfermedad⁴⁴.

Enfermedad de Lyme Congenita

Hasta la fecha no se ha podido establecer un vínculo definitivo entre la enfermedad de Lyme y anomalías congénitas¹⁸. Se cree que aunque sea posible que *B. burgdorferi* tenga un efecto desfavorable en el feto, este parece ser poco usual¹⁵.

La transmisión de *B. burgdorferi* a través de la placenta ha sido descrita en dos lactantes cuyas madres padecieron la enfermedad de Lyme en el primer mes de embarazo. Ambos bebés murieron en la primera semana de vida, uno debido a malformaciones cardíacas⁴⁵ y otro por encefalitis⁴⁶.

Ciesielski y colaboradores⁴⁷ siguieron el curso de la enfermedad de Lyme en 17 mujeres embarazadas. De estas, 15 tuvieron niños normales; una tuvo un aborto fallido y a otra le nació un bebé con sindactilia. Los anticuerpos IgM contra *B. burgdorferi* y los cultivos de las placentas fueron negativos.

Por otra parte, Williams et al⁴⁸ estudiaron a 463 lactantes y no pudieron establecer asociación alguna entre malformaciones congénitas y la presencia de anticuerpos contra *B. burgdorferi* en la sangre del cordón umbilical.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad de Lyme no ha sido del todo aclarada.

B. burgdorferi ha sido detectada en especímenes de sangre, miocardio, retina y humor vítreo, músculo, hueso, sinovia, bazo, hígado, líquido cefalorraquídeo, meninges, cerebro, piel, tubos renales y glándulas adrenales^{45,49}. Todos los tejidos afectados muestran una infiltración linfocítica con numerosas células plasmáticas. También puede haber cierto grado de daño vascular, incluyendo vasculitis leve u oclusión vascular, lo cual sugiere que la espiroqueta o complejos inmunes podrían haber estado dentro o alrededor de esos vasos sanguíneos⁴⁹.

En el estadio 1 de la enfermedad, *B. burgdorferi* es introducida en la piel a través de una picadura de garrapata; unos días después la espiroqueta invade la piel y produce el eritema migrans, y/o entra a la corriente sanguínea y emigra a sitios distantes¹⁸. Durante este período los leucocitos mononucleares responden mínimamente a los antígenos de *B. burgdorferi* y los anticuerpos específicos contra la espiroqueta brillan por su ausencia¹⁵. Este hecho, unido a la presencia de la espiroqueta en la piel y la sangre y la erradicación de la

enfermedad con el uso apropiado de antibióticos, hacen pensar que el principal mecanismo fisiopatológico de este primer estudio de la enfermedad es la infección directa¹⁸.

Semanas después de ser inoculada, *B. burgdorferi* puede diseminarse a través de la sangre o la linfa a múltiples órganos, dando lugar al segundo estadio de la enfermedad. Para este entonces los leucocitos mononucleares empiezan a responder a los antígenos y mitógenos de la espiroqueta, y la actividad de los linfocitos T supresores y matadores disminuyen¹⁸. La producción de anticuerpos IgM específicos es mayor entre la tercera y sexta semanas, pudiendo asociarse a indicios de activación policlonal de los linfocitos B, lo cual puede revelarse con la presencia de crioglobulinas, complejos inmunes circulantes, factor reumático, anticuerpos antinucleares y anticardiolipina¹⁵. De modo que a este estudio parecen contribuir tanto mecanismos inmunológicos como la infección directa, aunque no se sabe en que medida lo hace cada uno de estos factores¹⁸.

Luego de su propagación hematogena, *B. burgdorferi* parece ser capaz de autosecuestrarse en ciertos nichos del cuerpo humano, aunque sigue un misterio como lo hace. Uno de esos santuarios podrían ser las células del tejido sinovial^{15,18}. Por otra parte, en algunos pacientes en el estadio 3 de la enfermedad se ha detectado una nueva respuesta de anticuerpos IgM seguida por la producción de IgG, lo cual podría ser debido a la presencia de proteínas o antígenos de *B. burgdorferi* en estos pacientes⁵⁰. A pesar de estos datos, aun no se ha podido determinar la forma en que la infección crónica y los mecanismos inmunes se entremezclan para producir este estadio 3.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme se hace mejor si se toman en cuenta tanto los factores clínicos como los epidemiológicos¹⁸. El método de laboratorio más práctico desarrollado hasta la fecha es la serología, ya que el cultivo y la visualización directa de la espiroqueta son difíciles de realizar. Sin embargo, esas pruebas serológicas deberán ser interpretadas cuidadosamente y a tono con el cuadro clínico¹¹.

En la tabla 6 se delimitan los criterios diagnósticos para la enfermedad de Lyme desarrollados en EUA⁵¹.

Serología

Aunque este sea el método de laboratorio más empleado para arribar al diagnóstico de la enfermedad

de Lyme, no ha sido estandarizado y los resultados obtenidos pueden variar de un laboratorio a otro¹⁵.

TABLA 6

Criterios Diagnósticos para la Enfermedad de Lyme

Si la exposición ocurre en un área endémica:

- Desarrollo de eritema migrans en el primer mes luego de la exposición.

- En ausencia de eritema migrans, serología positiva con afectación de uno o más sistemas (*).

Si la exposición ocurre en un área no-endémica:

- Eritema migrans con serología positiva.

- Eritema migrans con afectación de dos o más sistemas (*).

(*) Musculoesquelético, neurológico o cardíaco.

El método de inmunofluorescencia indirecta (IFA) fue la primera prueba serológica empleada para evaluar la respuesta de anticuerpos en la enfermedad de Lyme, pero la mayoría de los investigadores ahora prefieren el método de inmunosorbencia ligado a enzimas (ELISA)¹⁵.

La sensibilidad y especificidad de estas pruebas varían de acuerdo al estadio de la enfermedad. En el estadio 1, la sensibilidad del IFA es 53% y del ELISA 67%; mientras que en las etapas ulteriores de la enfermedad la sensibilidad de ambas pruebas es de un 100%, y la especificidad 84% y 92% para el IFA y el ELISA, respectivamente⁵².

Como muestran esas cifras, la mayor parte de los resultados falso-negativos ocurren en las primeras semanas de la enfermedad. Para tratar de mejorar estos resultados, se ha desarrollado un método de determinación de IgM por captura empleando ELISA, el cual puede

detectar 93% de los pacientes infectados con *B. burgdorferi* en el estadio 1 de la enfermedad⁵³.

Se han descubierto resultados serológicos falso-positivos, sobre todo del tipo IgM, en sujetos normales y en pacientes con otras enfermedades producidas por espiroquetas, fiebre de las Montañas Rocosas, mononucleosis infecciosa y algunas enfermedades autoinmunes y neurológicas^{15, 28}.

Cultivo

Es el método más específico, pero desafortunadamente tiene una baja sensibilidad. El período en que hay más posibilidad de recuperar *B. burgdorferi* en la sangre de los pacientes es durante los primeros días después de la aparición de los síntomas¹¹. El medio de cultivo empleado es el Barbour-Stoenner-Kelly¹⁵.

Histología

Es también un método muy específico y tiene una sensibilidad ligeramente superior al cultivo¹¹. La espiroqueta se puede encontrar en el 40% de los especímenes obtenidos por biopsia del borde externo del eritema migrans^{26, 29}. Las tinciones que pueden usarse son el método de Warthin-Starry modificado y la impregnación argéntica de Steiner¹¹.

Inmunosecado

Este método tiene una mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas serológicas existentes, por lo que ha sido sugerido para identificar los resultados falso-positivos¹⁵ y falso-negativos⁵⁴ de aquellas. Sin embargo, este procedimiento es considerablemente más difícil de ejecutar que los métodos serológicos, y aún empleándose, hay alrededor de un 20% de los pacientes a los cuales no se les puede detectar anticuerpos específicos en las primeras semanas de la enfermedad³⁸.

Blastogénesis de Linfocitos T

Este es un método *in-vitro* que sirve para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Lyme "seronegativa". Consiste en aislar los linfocitos de la sangre periférica del paciente y estimularlos con un inóculo de *B. burgdorferi* para luego observar la proliferación o no de esos linfocitos⁴⁴.

Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR)

Es un método de detección del DNA de *B. burgdorferi* que está siendo investigado y promete ser muy sensitivo y específico⁵⁵.

Determinación de Antígenos en Orina

La detección de antígenos de *B. burgdorferi* en la orina de los pacientes también está en investigación, pero hasta la fecha no ha arrojado buenos resultados⁵⁶.

Pruebas No-Específicas

Los exámenes rutinarios de laboratorio suelen aportar muy poco al diagnóstico de la enfermedad de Lyme.

La sinovia de los pacientes con "artritis de Lyme" puede mostrar de 500 a 110,000 glóbulos blancos por mm³, con una predominancia de polimorfonucleares, aumento de proteína y niveles de glucosa y complemento normales. Pueden haber complejos inmunes presentes^{11, 15, 18}.

El líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis suele tener un cuadro compatible con meningitis aseptica^{18, 26}. El diagnóstico de "miocarditis de Lyme" puede hacerse con estudios de medicina nuclear^{26, 57}.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La tabla 7 muestra las condiciones patológicas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme, dependiendo del órgano afectado^{15, 18, 26, 39}.

TABLA 7

Diagnóstico Diferencial de la Enfermedad de Lyme

PIEL: Celulitis, fiebre reumática (Eritema marginatum), eritema multiforme, urticaria, púrpura de Henoch-Schonlein, lupus eritematoso, tularemia.

SISTEMA MUSCULOESQUELETICO: Artritis reumatoidea juvenil (variedad pauciarticular), síndrome de Reiter, artritis psoriática, osteoartritis, artritis séptica, síndrome temporomandibular, artritis gonocócica.

SISTEMA NERVIOSO: Meningitis aguda (enterovirus, leptospira, tuberculosis), meningitis crónica (sarcoidosis, síndrome de Behcet, meningitis de Mollaret), encefalitis viral, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, desórdenes psiquiátricos.

TRATAMIENTO

En la tabla 8 se señalan los regímenes terapéuticos para los diversos estadios de la enfermedad de Lyme.

Recientemente, un estudio en pacientes con enfermedad de Lyme demostró que la acetil-cefuroxima oral administrada dos veces al día es tan efectiva como la doxiciclina en pacientes que están en el estadio 1 de la enfermedad⁵⁸.

Hasta la fecha, existen varios puntos en el manejo de la enfermedad de Lyme que no han sido del todo aclarados: Primero, si los pacientes asintomáticos deben ser tratados y, de ser así, cuál ha de ser este tratamiento. Segundo, si es razonable administrar empíricamente antibióticos a pacientes que hayan sostenido una picadura de garrapata en una área endémica. Y tercero, cuál es el manejo apropiado de la enfermedad de Lyme durante el embarazo.

Sobre el último punto en cuestión, la recomendación actual de dar altas dosis de penicilina endovenosa a toda mujer embarazada en cualquier estadio de la enfermedad surgió de la publicación de un caso de eritema migrans en el primer trimestre de embarazo en que la paciente fue tratada con bajas dosis de penicilina oral por solo una semana. El producto de este embarazo a término murió en las primeras 24 horas de nacido y se le detectó *B. burgdorferi* en el cerebro durante la autopsia⁴⁶.

Como en otras enfermedades causadas por espiroquetas, 10 a 20% de los pacientes con enfermedad de Lyme tratada pueden presentar una reacción de Jarisch-Herxheimer, la cual se cree es debida a la liberación de lipopolisacáridos productos de la destrucción de la borrelia por parte de los antibióticos^{11,59}.

Manejo de Soporte

TABLA 8

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LYME

Manifestación	Adultos	Niños	Duración
Infección localizada, parálisis facial, bloqueo atrio-ventricular de primer grado	Doxiciclina oral Amoxicilina oral con Probenecid Tetraciclina oral	Amoxicilina oral Fenoximetil-Penicilina oral Eritromicina oral *	10 - 30 días
Artritis (primer episodio)	Doxiciclina oral Amoxicilina oral con Probenecid	Amoxicilina oral Eritromicina oral *	30 días
Síntomas neurológicos generales, bloqueo atrio-ventricular de alto grado, artritis refractaria o recurrente.	Ceftriaxona (EV) Penicilina G (EV) Cloranfenicol (EV) *	Ceftriaxona (EV) Penicilina G (EV) Cloranfenicol (EV) *	14 días
Acrodermatitis	Doxiciclina oral Amoxicilina oral con Probenecid Tetraciclina oral		30 días
Embarazo **	Penicilina G (EV)		10 -14 días

* En pacientes alérgicos a la penicilina

** No ha sido bien dilucidado

Los síntomas de artritis pueden ser mejorados con el uso de agentes anti-inflamatorios no-esteroidales. El uso de esteroides intra-articulares es otro tema en controversia^{15,60-61}. En los casos de artritis severa a veces es necesario recurrir a la sinovectomía por artroscopia²⁶⁻⁶².

Los pacientes con pseudotumor cerebri pueden llegar a necesitar acetazolamida para disminuir la presión intracraneal⁶³.

El bloqueo cardíaco completo que algunos pacientes pueden presentar raras veces persiste por más de una semana, en cuyo caso la inserción de un marcapasos permanente no es necesaria⁶⁴. Algunos autores han sugerido el uso de esteroides y/o salicilatos en pacientes con miopericarditis severa y bloqueo atrio-ventricular de alto grado^{15,65}.

Ciertas manifestaciones oftalmológicas han requerido la aplicación tópica de corticosteroides^{66,67}.

PREVENCION

Aún no se ha desarrollado una vacuna para la enfermedad de Lyme. La única forma efectiva de prevenir este mal es evitando el contacto con el vector o garrapata^{15,18}.

PRONOSTICO

El tratamiento a tiempo de los pacientes con enfermedad de Lyme temprana, frecuentemente, aunque no siempre, conlleva a una rápida resolución de los síntomas y previene las secuelas⁶⁸.

Hasta ahora no se ha identificado un factor viable que pueda predecir cuáles pacientes se recuperarán y quienes van a desarrollar una enfermedad crónica¹¹. Lo único que ha podido demostrarse es que los pacientes con artritis crónica tienen una mayor frecuencia de HLA DR4 y DR2, y que de estos, aquellos pacientes con DR4 tienden a responder menos a los antibióticos⁴².

BIBLIOGRAFIA

- Dammin GJ. Erythema migrans: a chronicle. *Rev Infect Dis* 1989; 11:142-151.
- Bannwarth A. Zur klinik und pathogenese der "chronischen lymphocytaren meningitis". *Arch Psychiatr Nervenkr* 1944; 117:161-185.
- Scrimenti RJ. Erythema chronicum migrans. *Arch Dermatol* 1970;102:104-105.
- 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* 1977; 20:7-17.
- Burgdorfer W, Barbour Ag, Hayes SF, et al. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216:1317-1319.
- Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308:733-740.
- Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308:740-742.
- Ackerman R, Kabatzki J, Hp, et al. Spirochäten-atiologie der erythema-chronicum-migrans-Krankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:92-97.
- Asbrink E, Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronica migrans afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1985; 93:161-163.
- Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, et al. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3:564-565.
- Abele DC, Anders Kh, The many faces of borreliosis: I. Lyme disease. *J Acad Dermatol* 1990; 23:167-186.
- Hovind-Hougen K, Asbrink E, Stiernstedt G, et al. Ultrastructural differences among spirochetes isolated from patients with Lyme disease and related disorders, and from Ixodes ricinus. *Zentralbl Bakteriol Hyg [A]* 1986; 263:103-111.
- Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, et al. Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 539: 126-143.
- Barbour AG. Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. *J Clin Microbiol* 1988; 26:475478.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321:586-596.
- Anderson JF. Epizootiology of *Borrelia* in Ixodes tick vectors and reservoir hosts. *Rev Infect Dis* 1989; 11:S1451-S1459.
- Schulze TL, Bowen GS, Bosler EM, et al. *Amblyomma americanum*: a potential vector of Lyme disease in New Jersey. *Science* 1984;224:601-603.
- Stechenber BW. Lyme disease: the latest great imitator. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:409.
- Dekonenko EJ, Steere AC, Berardi VP, et al. Lyme borreliosis in the Soviet Union: a cooperative US-USSR report. *J Infect Dis* 1988; 158:748-753.
- Ai CX, Wen YX, Zhang YG, et al. Clinical manifestations and epidemiological characteristics of Lyme disease in Hailin county, Heilongjiang Province, China. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:302-313.
- Kawabata M, Baba S, Iguchi K, et al. Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, *Ixodes persulcatus*. *J Infect Dis* 1987; 156:854.

22. Stewart A, Glass J, Patel A, et al. Lyme arthritis in the Hunter valley. *Med. J Aust* 1982; 1:139.
23. Centers for Disease Control. Lyme disease - Canada. *MMWR* 1989; 38:677-678.
24. Centers for Disease Control. Lyme disease - United States, 1987 and 1988. *MMWR* 1989; 38:668-672.
25. Williams CL, Strobino B, Lee A, et al. Lyme disease in childhood: clinical and epidemiologic features of ninety cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:10-14.
26. Duffy J. Lyme disease. *Ann Allergy* 1990; 65:1-13.
27. Steere AC; Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Ann Intern Med* 1979; 91:730-733.
28. Longworth DL. The clinical challenge of Lyme disease. *Cleve Clin J Med* 1990; 57:453-463.
29. Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11:S1475-1481.
30. Piesman J, Mathier TN, Sinkov RJ, et al. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25:557-558.
31. Shapiro E, Gerber M, Persing D, et al. Risk of developing Lyme disease after a deer tick bite in an endemic area [abstract no. 970]. In: Programs and abstracts of the 30th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Atlanta, GA: American Society of Microbiology. 1990.
32. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE., et al. Prospective study of tick bites in an endemic area of Lyme disease. *J Infect Dis* 1989; 159:136-138.
33. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations of *Ixodes-borne borreliosis* (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:4-15.
34. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, et al. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 1986; 154:295-300.
35. Hanrahan JP, Benach JL, Voleman JL, et al. Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J Infect Dis* 1984; 150:489-496.
36. Eichenfield AH, Goldsmith DP, Benach JL, et al. Childhood Lyme arthritis: experience in an endemic area. *J Pediatr* 1986; 109:753-758.
37. Steere AC, Bartenhagen NN, Graft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:76-82.
38. Editorial. Diagnosis of Lyme disease. *Lancet* 1989; 2:198-199.
39. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107:725-731.
40. Steere AC, Barsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Med* 1980; 93:8-16.
41. Nadal D, Gundelfinger R, Flueller, et al. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dis Child* 1988; 63:72-74.
42. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med* 1990; 323:219-223.
43. Logigian EI, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438-1444.
44. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, et al. Seronegative Lyme disease. *N Engl J Med* 1988; 319:1441-1446.
45. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985; 103:67-69.
46. Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, et al. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:286-289.
47. Ciesielski CA, Russell H, Johnson S, et al. Prospective study of pregnancy outcomes in women with Lyme disease. Presented at the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 1987, Abstract 39. 48. Williams CL, Benach JL, Curran S, et al. Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:504-506.
49. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:65-79.
50. Graft JE, Gischer DK, Shimamoto, et al: Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease: Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness. *J Clin Invest* 1986; 78:934-939.
51. Ciesielski C, Markowitz LE, Horsley R, et al. The geographic distribution of Lyme disease in the United States. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:283-288.
52. Wilkinson HW. Immunodiagnostic tests for Lyme disease. *Yale J Biol Med* 1984; 57:567-572.
53. Berardi VE, Weeks KE, Steere AC. Serodiagnosis of early Lyme disease: Analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 1988; 158:754-760.
54. Nowakowski J, Donta ST, Gerber MA, et al. Immunoblot-positive, ELISA-negative Lyme disease [abstract no. 1185]. In: Programs and abstracts of the 30th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Atlanta, GA: American Society of Microbiology.
55. Rosa PA, Schwan TG. A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1989; 160:1018-1029.
56. Hyde FW, Johnson RC, White TJ, et al. Detection of antigens in urine of mice and humans infected with *Borrelia burgdorferi*, etiologic agent of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1989; 27:158-161.
57. Jacobs JC, Rosen JM, Szer IS. Lyme myocarditis diagnosed by gallium scan. *J Pediatr* 1984; 105:950-952.
58. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of the efficacy and safety of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of patients with early Lyme disease [abstract no. 655]. In: Programs and abstracts of the 30th Interscience conference on antimicrobial

- agents and chemotherapy. Atlanta, GA: American Society of Microbiology.
59. Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:346-351.
60. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191-1194.
61. Sigal LH, Steere AC, Freeman DH, et al. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29:761-769.
62. Trock DH, Craft JE. Lyme disease: A clinical perspective. *Med Times* 1989; 117:56-65.
63. Raucher HS, Kaufman DM, Goldfarb J, et al. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: A new association. *J Pediatr* 1985; 107:931-933.
64. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989; 110:339-345.
65. Olson LJ, Okafor EC, Clements IP. Cardiac involvement in Lyme disease: Manifestations and management. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 745-749.
66. Baum J, Barza M, Weinstein P, et al. Bilateral keratitis as a manifestation of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:75-77.
67. Bertuch AW, Rocco E, Schwartz EG. Lyme disease: Ocular manifestations. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 376-378.
68. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:22- 26.