

¿Podemos prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas?

José A. Oteo, José R. Blanco y Valvanera Ibarra

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital de La Rioja Logroño.

¿Qué son las garrapatas?

Las garrapatas son artrópodos hematófagos presentes en todo el mundo, que parasitan diferentes especies de mamíferos, aves y reptiles. A esta capacidad parasitaria se une la propiedad de ser huéspedes intermediarios de diferentes procesos bacterianos, víricos y protozoarios de gran importancia en Salud Pública^{1,2}.

Conocemos dos grandes familias de garrapatas capaces de producir enfermedad en el hombre, las *Ixodidae* o «garrapatas duras», y las *Argasidae*, «chinchorros» o «garrapatas blandas» que transmiten la fiebre recurrente endémica. Existe una tercera familia, *Nuttalliellidae*, pero ésta se encuentra confinada en el sudeste de África y, como tal, no tiene transcendencia en nuestro medio^{1,2}.

En la actualidad, las garrapatas duras se han convertido en los principales vectores de enfermedades infecciosas en el mundo industrializado, superando en este papel a mosquitos, pulgas y piojos^{2,3} y de éstas serán de las que nos ocupemos en esta revisión.

A efectos prácticos debe conocerse que durante el ciclo vital de estas garrapatas, que pasan por tres estadios (larva, ninfa y adulto), el hombre puede ser atacado y sufrir alguna de las enfermedades que son capaces de transmitir; el estadio que más ataca al hombre es el de ninfa.

Para que se produzca una determinada afección transmitida por picadura de garrapatas en una determinada zona, al menos deben concurrir tres factores:

1. Debe existir la especie de garrapata competente para la transmisión de la enfermedad en ese medio (especificidad de vector).

2. La garrapata debe estar infectada por el agente causal, para lo cual es necesario la presencia del reservorio de la enfermedad (pequeños roedores, aves, etc.).

3. Como en el resto de las enfermedades infecciosas, la víctima (paciente) debe ser susceptible al agente causal (o neurotoxina)².

¿Qué garrapatas existen en España?

En España existe una amplia variedad de garrapatas duras entre las que se incluyen al menos 23 especies correspondientes a los géneros *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* y *Boophilus*. Éstas son responsables de la transmisión de un variado espectro de enfermedades que afectan a los animales y al hombre produciendo además grandes pérdidas económicas (anemización del ganado)^{2,4,5}. Con relación al espectro de afecciones transmitidas por garrapatas presentes en la Península Ibérica debemos citar la fiebre botonosa o exantemática mediterránea⁶, babesiosis⁷, tularemia⁸, parálisis neurotóxica⁹, ehrlichiosis^{10,11} y una nueva enfermedad denominada DEBONEL-TIBOLA¹². No obstante, la borreliosis de Lyme (BL) es la que más impacto provoca, dada su alta incidencia y la posibilidad de desarrollar formas graves y secuelas de evolución crónica^{13,14}.

En la práctica clínica no es raro que se nos consulte porque un paciente ha sido picado por una garrapata o es portador del artrópodo. Cuando esto ocurre, una serie de dudas se nos pasan por la mente. ¿Desarrollará una enfermedad? ¿Debo ofrecerle profilaxis antibiótica? ¿Cómo debo extraer la garrapata? Además, en muchas ocasiones el paciente presenta una elevada carga de ansiedad y habrá que explicarle los riesgos y cómo prevenir una nueva picadura.

¿Cómo evitar las picaduras de garrapatas?

La medida profiláctica más eficaz para la prevención de las enfermedades transmitidas por garrapatas (ETG) consiste en evitar la picadura de las mismas. A este respecto debemos conocer que las actividades ocupacionales y recreativas (paseo por el campo, senderismo, caza, pesca, acampada, etc.) suponen el principal riesgo para sufrir las ETG^{2,3,13-19}. Así, sería conveniente señalar las áreas de mayor riesgo y realizar campañas publicitarias en las que se advierta del riesgo de ser picado por garrapatas (no tenemos constancia de que en ningún lugar de nuestra geografía existan tales advertencias).

Existen medidas de protección personal que resultan de utilidad si queremos evitar las picaduras de estos artrópodos:

1. En primer lugar se aconseja llevar ropa clara en las salidas al campo que permiten la identificación del artrópodo antes de que se ancle a la piel.

2. En las actividades al aire libre se debe exponer la menor superficie corporal al artrópodo (pantalones dentro de los calcetines, camisa dentro de los pantalones, camisa de manga larga y gorro).

Correspondencia: Dr. J. A. Oteo.
Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.
Hospital de La Rioja.
Avda de Viana N° 1.
26001 Logroño.
Correo electrónico: medoteo@saludalia.com

Manuscrito recibido el 31-10-2001; aceptado el 31-10-2001

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 509-513

3. Administración de repelentes. El repelente ideal, entre otras características, debe ser efectivo frente a diversos artrópodos, no irritante en la piel tras su administración tópica o en los tejidos, inodoro o de olor agradable, perdurable tras los lavados y económico²⁰. Frente a las garrapatas, uno de los más efectivos es la permeterina, que es insecticida y repelente, y presenta una absorción cutánea mínima²⁰.

4. Desparasitación de los animales de compañía para evitar la presencia de garrapatas en el hogar y/o casas de campo²¹.

5. Con el fin de disminuir las poblaciones de garrapatas, se deben controlar las poblaciones de roedores, y eliminar la hojarasca y cuidar las zonas boscosas alrededor de las viviendas^{22,23}.

6. Con independencia de los mecanismos de protección empleados, se considera imprescindible realizar una inspección cuidadosa de las ropas, piel y cuero cabelludo, tras las salidas al campo en busca de garrapatas. A este respecto se debe conocer que en el caso de la BL hace falta que transcurra un mínimo de 48-72 horas de alimentación de la garrapata para que se inoculen espiroquetas. Así, si retiramos el artrópodo antes de que transcurra este tiempo podremos evitar la transmisión de las mismas²⁴⁻²⁷. Por desgracia esta medida no resulta tan eficaz en la prevención de otras enfermedades transmitidas por garrapatas como las ehrlichiosis y las rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas²⁷.

¿Cómo debemos retirar las garrapatas?

Una vez que se ha producido la picadura de la garrapata se debe proceder a la extracción de la misma. Existen numerosos métodos populares para extraer las garrapatas (aceite, vaselina, quemarlas con cigarrillos, alcohol, gasolina, etc.). No se debe confundir la forma en que mejor se desprenden las garrapatas, con cuál es el modo de extracción de las mismas que se asocia a un menor riesgo infeccioso. En la literatura no existen estudios diseñados para dar respuesta a esta última cuestión, salvo el realizado por nuestro grupo de trabajo¹⁵. En él se demuestra que la extracción de garrapatas con pinzas protege de forma significativa del desarrollo de complicaciones derivadas de la picadura ($p < 0,005$) y de la infección por microorganismos transmitidos por garrapatas ($p < 0,05$) con independencia de otras variables. Los expertos también coinciden en que la retirada cuidadosa con pinzas es el método de elección²⁸. Así, y aunque todos los métodos son eficaces para la extracción y/o suelta de las garrapatas de la piel, la manipulación, la impregnación en aceite o la extracción manual se asocian a un mayor riesgo de complicaciones.

La extracción de la garrapata se debe realizar con pinzas finas, con borde liso (sin dientes), introduciendo la pinza entre la cabeza y la piel. Posteriormente se debe aplicar una tracción constante y firme de forma perpendicular a la piel hasta que se extraiga el artrópodo. Si después de la extracción quedara alguna parte de la garrapata dentro de la piel, se debe realizar una biopsia del punto de inoculación ya que existe el riesgo de que se produzca una parálisis neurotóxica al quedar las glándulas salivares y la neurotoxina en el paciente⁹. Tras la

extracción se debe aplicar un desinfectante local (povidona yodada).

¿Debemos administrar profilaxis antibiótica tras la picadura de garrapatas?

La mayoría de las picaduras de garrapata no se acompañan de ningún tipo de complicación, a no ser del desarrollo de reacciones inflamatorias pruriginosas locales y leves (pápula eritematosa y pruriginosa en el punto de la picadura) de corta duración.

Dada la posibilidad del desarrollo de secuelas tardías, la mayoría de los estudios realizados para dar respuesta a la cuestión planteada han sido diseñados para prevenir la BL. A este respecto Warshafsky et al²⁹ publicaron un metaanálisis en el que incluyeron tres estudios prospectivos, randomizados y doble ciego (amoxicilina, penicilina o tetraciclina), y en el que se investigaron más de 600 personas picadas por garrapatas competentes en la transmisión de *Borrelia burgdorferi* en zonas de alta endemidad para la BL. En sus conclusiones estiman que por cada 83 pacientes que recibían profilaxis, únicamente se prevenía un caso de BL. Además, dependiendo del antibiótico empleado (por ejemplo, amoxicilina), de cada diez pacientes tratados, uno desarrollaría una reacción cutánea (urticaria) que podría ser de gravedad. Los autores concluyen que los efectos adversos serían mayores que los beneficios.

Los Centros de Control de Enfermedades y Prevención de Atlanta (CDC) no recomiendan el uso rutinario de profilaxis antibiótica para la profilaxis de las infecciones transmitidas por garrapatas³⁰. Además, hace aproximadamente un año, un panel de expertos de enfermedades infecciosas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomendó que los pacientes que sufrían una picadura de garrapatas no recibieran de forma rutinaria antibioterapia profiláctica³¹.

No obstante, existen trabajos que apuntan la idoneidad del tratamiento profiláctico con antibióticos. En un estudio de coste-efectividad realizado por Magid et al³² sobre una cohorte ficticia de 100.000 individuos picados por garrapatas (objetivo: disminución de las complicaciones tardías de la BL) concluyen que el tratamiento empírico con doxicilina durante dos semanas estaría indicado si la probabilidad de infección por *B. burgdorferi* fuera $\geq 3,6\%$, dependiendo este resultado del porcentaje de garrapatas infectadas en cada medio. Este artículo fue muy debatido y criticado sin que se llegara a un consenso. En todo caso, opinamos que el conocimiento del porcentaje de infección del vector en cada medio es una herramienta que puede ayudar a la toma de decisiones^{19,33}.

Por otro lado, y tal y como hemos comentado con anterioridad, a la hora de administrar una antibioterapia profiláctica, algunos autores también recomiendan considerar el tiempo que ha estado alimentándose la garrapata o el grado de engorde de la misma ya que al parecer se necesita un tiempo mínimo de alimentación del artrópodo sobre la víctima para que se produzca el paso de espiroquetas. Así, el riesgo de infección por *B. burgdorferi* es mayor cuando la garrapata se está alimentando durante más de 48-72 horas²⁴⁻²⁷. No obstante, creemos que esta recomendación es poco práctica, ya que en una gran

mayoría de los casos no es posible valorar bien estos aspectos, y aún menos reconocer la especie de artrópodo. Además en Europa el período de incubación de la BL parece ser más corto que en América. Por otro lado y como también hemos señalado, otras infecciones como las provocadas por *Ehrlichia* (agente de la ehrlichiosis humana granulocítica) o infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres manchadas, pueden transmitirse de forma precoz (en horas)²⁷, por lo que el concepto no es extensible a la profilaxis universal de las ETG.

En el caso de que se decida la administración de un antibiótico para la profilaxis de la BL, éste debería administrarse en las primeras 48 horas de producirse la picadura, ya que éste es el tiempo mínimo que permanece la espiroqueta en la puerta de entrada en el modelo animal³⁴. En este mismo año, la revista *New England Journal of Medicine* publica un original de Nadelman et al en el que evalúan la eficacia de una dosis única de 200 mg de doxiciclina para la profilaxis de la BL en una zona hiperendémica en los Estados Unidos de América³⁵. Se trata de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que presentaban una garrapata adherida durante más de 72 horas. La eficacia del tratamiento con doxicilina fue del 87%. Además, esta pauta evitó la aparición de complicaciones relacionadas con la BL como eritema migratorio ($p < 0,04$). No obstante, esta actuación no estuvo exenta de complicaciones, siendo las más frecuentes las náuseas y los vómitos tras la administración de doxiciclina ($p < 0,001$). El artículo motivó un editorial en el que se apuntaba la posibilidad de la administración tópica de antibióticos para la prevención de la BL³⁶. A este respecto, nuestro grupo de trabajo realizó hace años un estudio controlado, randomizado y doble ciego, con el objetivo de valorar la eficacia de la administración tópica de oxitetraciclina al 2% en una zona endémica para la BL. En él comparábamos su administración tópica (dos aplicaciones durante dos días) frente a vaselina, realizando un seguimiento clínico y serológico a los 30 y 60 días. Los pacientes que recibieron el antibiótico tópico no desarrollaron infección o enfermedad relacionada con la picadura de garrapata (BL, fiebre botonosa y/o infección por sus respectivos agentes causales), observándose diferencias significativas ($p=0,0113$ test exacto de Fisher [TEF]). Además, ningún paciente desarrolló efectos adversos relacionados con la administración del placebo o terramicina tópica (no publicado). Estos datos no han sido corroborados y el pequeño tamaño de la muestra no permite realizar una recomendación en regla (seguimos trabajando).

En nuestro Centro no aconsejamos la profilaxis generalizada de las ETG con antibióticos. En principio los datos de eficacia de la profilaxis con doxiciclina de Nadelman et al³⁵ no son extrapolables a Europa, en donde habría que realizar un estudio multicéntrico para demostrar la efectividad de la profilaxis antibiótica. Otra cuestión es si los resultados de este hipotético estudio pudiesen ser aceptados por todas las regiones de Europa, ya que existen grandes diferencias climáticas, de fauna y flora entre las mismas. En todo caso, somos de la opinión de ofrecer profilaxis con doxiciclina cuando la garrapata haya sido manipulada¹⁵, la garrapata se encuentre repleta (varios días de alimentación) o cuando el paciente presente un alto grado de ansiedad. En la práctica diaria

preferimos avisar de las posibles complicaciones (labor formativa que venimos realizando en los Centros de Salud de nuestra Comunidad) y realizar un seguimiento del paciente detectando de forma precoz la aparición de signos y/o síntomas relacionados con la picadura y actuando en consecuencia. Tampoco somos de la opinión de realizar un seguimiento serológico ya que éste resulta caro y molesto para el paciente.

¿Qué importancia tienen las vacunas en la prevención de las enfermedades transmitidas por garrapatas?

En los Estados Unidos de América se dispone de una vacuna eficaz frente a BL (vacuna frente a la OspA). La decisión de administrar esta vacuna está en función del riesgo individual, de la prevalencia de BL en la zona y del contacto que el individuo presenta con las garrapatas (duración, estacionalidad). Por otro lado, esta vacuna sólo ofrece protección frente a la BL no frente a otras zoonosis que sabemos que pueden coinfectar a las mismas garrapatas (babesia, ehrlichia), por lo que a pesar de la existencia de una vacuna se han de continuar aplicando las medidas antes comentadas.

No existen datos de eficacia de esta vacuna en Europa, por lo que de momento no está justificado su uso, sin que por ello dejemos de exponer aquí alguna de las características de esta vacuna y algunos de los datos publicados³⁷⁻⁴⁵.

En primer lugar hay que señalar que la administración de esta vacuna es segura y eficaz tanto en animales como en seres humanos³⁸⁻⁴². Se administra vía intramuscular (30 µg), aconsejándose tres dosis para una mayor efectividad. Existen dos posibles pautas. Una de administración en los meses 0, 1 y 12; y otra en los meses 0, 1 y 2. En esta última se aconseja que la tercera dosis se administre en el mes de abril con el fin de obtener un título de anticuerpos suficientes durante el verano^{37,42-44}. El título de anticuerpos obtenidos con ambas pautas es similar⁴². En un análisis sobre la intención de tratar, la eficacia definitiva de la vacuna frente a la BL (presencia de eritema migrans, o de manifestaciones neurológicas, músculo-esqueléticas, o cardiovasculares de la BL, junto a confirmación microbiológica mediante cultivo, (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] positiva o seroconversión medida mediante western-blot) tras administrar dos dosis fue del 49% (IC 95%: 15-69) y tras una tercera dosis del 76% (IC 95%: 58-86)⁴³. La eficacia en la protección de los pacientes infectados pero sin clínica (pacientes asintomáticos pero con seroconversión) fue del 83% durante el primer año (IC 95%: 32-97) y del 100% en el segundo año (IC 95%: 26-100).

En el otro estudio, realizado por Sigal et al⁴⁴ (no comparable al anterior por su diferencia metodológica), la eficacia al año tras administrar dos dosis fue del 68%, logrando a los dos años tras la administración de la tercera dosis una eficacia del 92%. En este sentido, aunque no existen recomendaciones oficiales³⁷, para evitar el descenso del título de anticuerpos, se aconseja una revacunación cada año o cada tres años, si bien la revacunación anual aumenta el coste-efectividad de la misma^{44,45}. Los

efectos adversos más frecuentes son locales con enrojecimiento, dolor y edema en el punto de inyección de la vacuna. Puede aparecer un cuadro pseudo-gripal con fiebre, escalofríos y mialgias^{37,42-44}. De forma anecdótica, en el estudio de Sigal et al⁴⁴ se observó un aumento de la incidencia de otitis externas. A pesar de que se ha señalado la posibilidad del desarrollo de cuadros de artritis resistentes asociados a la respuesta inmune frente a la OspA, la frecuencia en los vacunados no aumenta respecto del grupo placebo. No se conoce con certeza la efectividad del uso de esta vacuna en mujeres embarazadas, en inmunodeprimidos, ni en pacientes menores de 15 años o mayores de 70 años. Tampoco se ha evaluado la efectividad en zonas no endémicas para la BL⁴¹.

Según los estudios referidos, los pacientes que deben ser vacunados son aquellos entre 15 y 70 años que residen en zonas endémicas, y aquellos que por su actividad, deben acudir a estas zonas de riesgo (forestales, etc)^{37,41,42,44}.

Que nosotros sepamos, no existen vacunas para la prevención de otras ETG presentes en nuestro medio. No obstante en Centroeuropa una de las garrapatas presentes en España (*Ixodes ricinus*) es el vector de la Encefalitis Centro-Europea de Primavera–Verano (familia de los flaviviruses)^{46,47}. Para su prevención existe una gammaglobulina que puede administrarse pre o postexposición al vector (siempre en una zona endémica) antes de que transcurran cuatro días⁴⁷⁻⁴⁹. En poblaciones de alto riesgo o en individuos que visitan con regularidad zonas con alto riesgo para contraer esta enfermedad también se aconseja la administración de vacunas. La pauta recomendada se basa en la inyección de una primera dosis de vacuna (basal), seguida de una segunda dosis entre el primer y tercer mes, y otra tercera dosis entre nueve y doce meses de la segunda^{47,48,50}.

Bibliografía

1. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 897-928.
2. Oteo JA. Garrapatas: cien años como vector. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 1-2.
3. Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche ThR. Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 936-947.
4. Estrada A, Osacar JJ, Cortázar C, Calvete C, Lucientes J. An account of the ticks from the northeast of Spain. *Ann Parasit* 1992; 67: 42-49.
5. Oteo Revuelta JA. Tick-borne diseases in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (S1): 31.
6. Font B, Espejo E, Muñoz T, Uriz S, Bella F, Segura F. Fiebre botonosa mediterránea. Estudio de 246 casos. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 121-125.
7. Oteo JA, Estrada A. Babesiosis humana. Estudio de vectores. *Enf Infect Microbiol Clin* 1992; 10: 466-469.
8. Oteo JA, Martínez de Artola V, Casa JM. Tick-borne diseases in Spain. Abstract book of the 6th International Congress for Infectious Diseases. Prague (Czech Republic) 1994; A660.
9. Oteo JA, Maraví E, Martínez de Artola V, Antuñano P. Parálisis por moredadura de garrapata. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 275-276.
10. Oteo JA, Blanco JR, de Artola VM, Ibarra V. First report of Human Granulocytic Ehrlichiosis from Southern Europe (Spain). *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 430-431.
11. Oteo JA, Gil H, Barral M, Pérez A, Jiménez S, Blanco JR, et al. Presence of granulocytic ehrlichia in ticks and serological evidence of human infection in La Rioja. Spain. *Epidemiol Infect* 2001; 127:353.
12. Oteo JA, Ibarra V. Dermacentor Borne Necrosis Eritema Linfadenopatía (DEBONEL). ¿Una nueva enfermedad transmitida por garrapatas? *Enferm Infect Microbiol Clin* (en prensa).
13. Guerrero A, Escudero R, Martí-Belda P, Quereda C. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de la borreliosis de Lyme en España. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1996; 14: 72-79.
14. Oteo Revuelta JA, Blanco Ramos JR, Martínez de Artola V, Grandival García R, Ibarra Cucalón V, Dopereiro Gómez R. Eritema migratorio (borreliosis de Lyme). Características clínico-epidemiológicas de 50 pacientes. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 60-63.
15. Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casa JM, Blanco JR, Rosel L. Evaluación de los métodos de retirada de las garrapatas en la ixodidiasis humana. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 584-587.
16. Oteo JA, Martínez de Artola V. Borreliosis de Lyme: aspectos epidemiológicos y etiopatogenia. *Enf Infect y Microbiol Clin* 1995; 13: 557-558.
17. Oteo JA, Casa JM, Martínez de Artola V. Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures and tick removal methods. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 754-755.
18. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 136-139.
19. Oteo JA, Estrada-Peña A. Garrapatas infectadas por *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme). Estudio de 4.662 garrapatas (Ixodoidea) en la Comunidad Autónoma de La Rioja. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1992; 10 (S2): 139.
20. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 243-249.
21. Curran KL, Fish D. Increased risk of Lyme disease for cat owners. *N Engl J Med* 1989; 320: 183.
22. Schulze TL, Jordan RA, Hung RW. Suppression of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) after removal of leaf litter. *J Med Entomol* 1995; 32: 730-733.
23. Curran KL, Fish D, Piesman J. Reduction of nymphal *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) in a residential suburban landscape by area application of insecticides. *J Med Entomol* 1993; 30: 107-113.
24. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 557-558.
25. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, 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* 1997; 175: 996-999.
26. Piesman J. Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J Infect Dis* 1993; 167: 1.082-1.085.
27. Des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schuhzle TL, Stafford KC III, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophilia* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001; 183: 773-778.
28. Matuschka FR, Spielman A. The vector of the Lyme disease spirochete. *N Engl J Med* 1992; 327: 542.
29. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson S, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme borreliosis. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 329-333.
30. Antibiotic prophylaxis of Lyme disease following recognized bite: Bacterial Zoonoses Branch, Division of Vector-Borne Diseases National Center for Infectious Diseases, Centers for Diseases Control. *Con Med* 1991; 55: 691-693.
31. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (S1): S1-S14.
32. Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites: a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1992; 327: 534-541.
33. Estrada-Peña A, Oteo JA, Estrada-Peña R, Gortazar C, Osácar JJ, Moreno JA, Castellá J. *Borrelia burgdorferi* in ticks (Acari: Ixodidae) from two different foci in Spain. *Exp Acarol* 1995; 19: 173-180.
34. Shih CM, Pollack RJ, Telford SR III, Spielman A. Delayed dissemination of Lyme disease spirochetes from the site of deposition in the skin of mice. *J Infect Dis* 1992; 166: 827-831.
35. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001; 345: 79-84.
36. Shapiro ED. Doxycycline for tick bites – not for everyone. *N Engl J Med* 2001; 342: 133-134.
37. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115-125.
38. Schoen RT, Meurice F, Brunet CM, Cretella S, Krause DS, Craft JE, et al. Safety and immunogenicity of an outer surface protein A vaccine in subjects with previous Lyme disease. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.324-1.329.
39. Telford SR, Kantor FS, Lobet Y, Barthold SW, Spielman A, Flavell RA, et al. Efficacy of human Lyme disease vaccine formulations in a mouse model. *J Infect Dis* 1995; 171: 1.368-1.370.
40. Keller D, Koster FT, Marks DH, Hosbach P, Erdile LF, Mays JP. Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1.764-1.768.
41. Recommendations for the Use of Lyme Disease Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR07): 1-17.

42. Schoen RT, Sikand VK, Caldwell MC, Van Hoecke C, Gillet M, Buscarino C, et al. Safety and immunogenicity profile of a recombinant outer-surface protein A Lyme disease vaccine: clinical trial of a 3-dose schedule at 0, 1, and 2 months. *Clin Ther* 2000; 22: 315-325.
43. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339: 209-215.
44. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R, et al. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 216-222.
45. Meltzer MI, Dennis DT, Orloski KA. The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease. *Emerging Infect Dis* 1999; 5: 321-328.
46. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS* 1993; 101: 735-745.
47. Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leidensia* 1992; 60: 1-14.
48. Barrett PN, Dorner F. Tick-borne encephalitis vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. Second Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 715-727.
49. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, Boltshauser E, Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 775-779.
50. Kunz C. The impact of a mass vaccination campaign on tick-borne encephalitis in Austria. En: 2nd International Symposium on Tick-borne encephalitis. Baden/Viena 6th- 7th June, 1991.