



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Enfermedad de Lyme

Aránzazu Portillo, Sonia Santibáñez y José A. Oteo*

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores, Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, España

RESUMEN

Palabras clave:

Borrelia burgdorferi sensu lato
Enfermedad de Lyme
España
Ixodes ricinus

La enfermedad de Lyme (EL) es un proceso multisistémico, de distribución universal, provocado por *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.) y transmitido por garrapatas duras. De hecho, es la enfermedad transmitida por garrapatas más frecuente del hemisferio norte. En España la transmite la garrapata *Ixodes ricinus* y la genespecie de *B. burgdorferi* s.l. mayormente implicada es *Borrelia garinii*. A la EL se la conoce como "el último gran imitador", por el amplio espectro clínico que puede provocar. Salvo en el caso de eritema migratorio (patognomónico de la enfermedad), el resto de manifestaciones clínicas deben confirmarse mediante pruebas microbiológicas.

Esta revisión pretende proporcionar a los lectores una visión actual sobre la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento de la enfermedad en nuestro medio. Se resaltan aspectos polémicos originados por la utilización de pruebas microbiológicas no validadas que están siendo utilizadas sin rigor científico.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lyme disease

ABSTRACT

Keywords:

Borrelia burgdorferi sensu lato
Lyme disease
Spain
Ixodes ricinus

Lyme disease (LD) is a worldwide-distributed multisystemic process caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.) and transmitted by hard ticks. In fact, it is the most common tick-borne infectious disease in the northern hemisphere. In Spain it is transmitted by *Ixodes ricinus* ticks and *Borrelia garinii* is the genespecies of *B. burgdorferi* s.l. mostly involved in our area. LD is known as "the last great imitator" due to the broad clinical spectrum that may cause. Except in the case of erythema migrans (pathognomonic feature of the disease), the remaining clinical manifestations should be confirmed using microbiological tests.

This review is intended to provide readers a current vision of the etiology, epidemiology, clinical manifestations, laboratory diagnosis and treatment of Lyme disease in our environment. Controversial aspects arising from the use of non-validated microbiological tests that are being used without scientific rigor are highlighted.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Lyme (EL), borreliosis de Lyme o infección por las espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.), es un proceso multisistémico, bien definido, de distribución universal, transmitido por garrapatas duras del género *Ixodes* y en nuestro medio, específicamente, por *Ixodes ricinus*¹⁻⁴. Desde la descripción de los

primeros casos de la que, en un principio, se denominó artritis de Lyme⁵ y de su agente etiológico⁶, se han escrito miles de artículos relacionados con esta afección, que es la enfermedad transmitida por garrapatas más frecuentemente diagnosticada en el hemisferio norte. No obstante, y a pesar de que es una de las infecciones en la que más se ha investigado e invertido en los últimos años, quedan aspectos etiopatogénicos sin dilucidar y cierta polémica en los criterios utilizados para el diagnóstico microbiológico⁷⁻⁹. Algunos médicos realizan diagnósticos de EL con clínica inespecífica, incluso con pruebas microbiológicas negativas de infección frente a *B. burgdorferi* s.l., apoyándose en la falta de sensibilidad de las pruebas microbiológicas

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaoteo@riojasalud.es (J.A. Oteo).

utilizadas para el diagnóstico. En la bibliografía se describen pacientes con EL en los que no se detecta una respuesta humoral¹⁰ y estos hallazgos alimentan la polémica. El problema se ha agravado con el desarrollo de pruebas diagnósticas no validadas, que intentan demostrar una infección por *B. burgdorferi* s.l., como el Elispot (ensayo de puntos por inmovilización ligada a enzimas) o la determinación de la disminución de la respuesta de linfocitos CD57. Para abordar el problema, las sociedades científicas y agencias sanitarias han elaborado guías y criterios diagnósticos estrictos¹¹⁻¹⁵. Ya en 1996, la European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis elaboró la primera definición europea de caso de EL¹, que sigue aún vigente¹⁴. Para complicar más el escenario se ha descrito un porcentaje mínimo de pacientes que, tras recibir un tratamiento adecuado con resolución de los signos objetivos de la enfermedad, presentan fatiga, dolores osteomusculares, dificultad para la concentración y otros síntomas que duran más de 6 meses y que se han denominado "síndrome post-Lyme"¹². El desarrollo de este síndrome post-Lyme es raro tras un tratamiento antibiótico adecuado, y nunca debería diagnosticarse a un paciente una EL por la única presencia de estas manifestaciones inespecíficas.

En esta revisión haremos hincapié en los diferentes aspectos diagnósticos relacionados con la infección por *B. burgdorferi* s.l., aportando las últimas tendencias y opiniones personales al respecto.

Agente etiológico

El complejo de *B. burgdorferi* s.l. está formado por bacterias Gram negativas del género *Borrelia* (orden Spirochaetales), de las que se han descrito hasta el momento 19 genoespecies. En los últimos años, al menos 5 genoespecies se han incorporado a la lista de bacterias patógenas causantes de la EL en Europa (tabla 1). No obstante, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* y *B. garinii* son las 3 genoespecies involucradas en la gran mayoría de los casos clínicos en nuestro continente¹⁶, y en España, según nuestra experiencia, específicamente, *B. garinii*.

Epidemiología

La EL es la infección transmitida por garrapatas más frecuentemente descrita en Europa. En España compite con las rickettsiosis, como la fiebre botonosa o exantemática mediterránea y el DEBONEL (necrosis, eritema y linfadenopatía transmitida por *Dermacentor* – *Dermacentor-borne-necrosis-erythema lymphadenopathy*–)¹⁷. La mayoría de los casos de EL se diagnostican en la mitad norte de la Península con zonas endémicas como La Rioja, Navarra, Norte de Castilla y León, Asturias, Cantabria y País Vasco. En estas áreas, la garrapata vector *I. ricinus* es la que con más frecuencia pica a las per-

sonas y los estudios de seroprevalencia de *B. burgdorferi* s.l. han mostrado reactividad en un porcentaje alto de la población. *B. garinii* es la principal genoespecie que circula en *I. ricinus* y es la única que ha sido aislada en pacientes que no han viajado fuera de España¹⁸. En zonas como La Rioja, *I. ricinus* vive habitualmente en áreas con una altitud mínima de 400 m y máxima de 1.200-1.300 m, con bosques de hoja caduca, matorral y pastos en los que hay ganado en explotación extensiva y presencia de cérvidos, además de fauna silvestre (roedores que actúan como reservorios y macromamíferos)¹⁹. En el norte de España y los Pirineos se ha visto que la distribución de esta garrapata varía también en función de la latitud: en las zonas más occidentales, debido a la influencia atlántica, con mayor humedad, podemos encontrar *I. ricinus* desde el nivel del mar hasta los 2.000 m de altitud. Conforme nos desplazamos hacia el este, en zonas más secas expuestas al clima mediterráneo, su distribución se limita a focos aislados de zonas altas (alrededor de 1.000 m)²⁰. Hay un período bifásico de máxima actividad del artrópodo vector (primavera, principio de verano y final de verano-otoño) que se corresponde con los períodos de diagnóstico del eritema migratorio (EM), que es el mejor marcador de la EL. No obstante, podemos encontrar ejemplares activos de *I. ricinus* durante todo el año.

Dado que la EL no es una enfermedad de declaración obligatoria, no hay estadísticas fiables sobre la incidencia. En La Rioja estimamos una incidencia aproximada de 3-5 casos/100.000 habitantes/año, fundamentalmente en su forma precoz cutánea localizada (EM).

En el futuro, nos enfrentamos a un posible aumento en la distribución de casos de EL y, en general, de otras enfermedades transmitidas por garrapatas. El calentamiento global propicia el establecimiento de poblaciones de garrapatas fuera de su ambiente habitual²⁰ y parece incrementar la agresividad de estas²¹. Por otro lado están cambiando las rutas migratorias de las aves. Es bien sabido que las aves vehiculan garrapatas infectadas por *B. burgdorferi* s.l.²² y, si cambian las rutas, puede cambiar la distribución de los artrópodos o establecerse nuevas genoespecies de *B. burgdorferi* s.l.

Manifestaciones clínicas

De forma didáctica, la EL se ha clasificado en diferentes fases o estadios. En esta revisión hemos optado por ordenar las manifestaciones clínicas siguiendo un esquema cronológico-patogénico, que no siempre se observa, pero que nos parece el más didáctico (tabla 2). Por otro lado se debe considerar que las diferentes genoespecies de *B. burgdorferi* s.l. causantes de EL presentan distintos tropismos y distribución geográfica, habiéndose publicado diferencias entre el espectro clínico europeo y el americano (tabla 3).

La EL es un proceso que afecta a múltiples órganos y sistemas y, como tal, su espectro clínico es muy variado. Se observan manifestaciones típicas y patognomónicas, como el EM, y manifestaciones también típicas pero no específicas (radiculitis, artritis, etc.), de ahí que en la bibliografía la EL se conozca como "el último gran imitador". Al existir excelentes revisiones y artículos sobre el tema, remi-

Tabla 1
Genoespecies de *Borrelia burgdorferi* sensu lato presentes en Europa

Denominación	Antigua denominación
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto*	B31
<i>B. garinii</i> *	Grupo 20047
<i>B. afzelii</i> *	Grupo VS461
<i>B. valaisiana</i>	Grupos VS116 y M19
<i>B. lusitaniae</i>	Grupo Poti B2
<i>B. bissetii</i>	Grupo DN127
<i>B. spielmanii</i> *	
<i>B. bavariensis</i> *	<i>B. garinii</i> OspA tipo 4
<i>B. finlandensis</i>	
<i>B. turdi</i>	<i>B. turdae</i>

*Patógenos humanos reconocidos.

Tabla 2
Clasificación clínica de la enfermedad de Lyme

Fase precoz localizada	Presencia de EM o linfadenitis benigna cutis con o sin linfadenopatía u otros signos o síntomas	Estadio I
Fase precoz diseminada	Presencia de EM múltiple y/o manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares agudas	Estadio II
Fase crónica	Presencia de ACA, neuroborreliosis terciaria o artritis persistente o recidivante de al menos 6 meses de duración	Estadio III

ACA: acrodermatitis crónica atrófica; EM: eritema migratorio.

Tabla 3

Características clínicas de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos y en Europa y Asia

Cuadro clínico	Estados Unidos (<i>B. burgdorferi</i> s.s)	Europa y Asia (<i>B. afzelii</i> , <i>B. garinii</i>)
Dermatológico		
Fase aguda	Rápido desarrollo y resolución del EM, con intensa inflamación debida a diseminación hematogena	Presentación y resolución lenta del EM, con poca inflamación, debida a diseminación local o de áreas contiguas
Fase crónica	Rara vez acrodermatitis	Acrodermatitis atrófica (<i>B. afzelii</i>)
Sistema nervioso		
Fase aguda	Meningitis, cefalea intensa, rigidez de nuca, baja incidencia de radiculoneuritis	Dolor radicular intenso, pleocitosis, escasos signos meníngeos acompañantes (<i>B. garinii</i>)
Fase crónica	Polineuropatía sensorial sin acrodermatitis Encefalopatía, deterioro cognitivo, escasa producción de anticuerpos intratecales	Polineuropatía sensorial con acrodermatitis Encefalomiелitis severa, espasticidad, deterioro cognitivo, intensa producción de anticuerpos intratecales (<i>B. garinii</i>)
Cardíaco		
Fase aguda	Bloqueo AV, miocarditis	Bloqueo A-V, miocarditis
Fase crónica	Ausente	Miocardiopatía dilatada Endocarditis
Articular		
Fase aguda	Artritis oligoarticular, intensa inflamación articular	Menor frecuencia de artritis oligoarticular, escasa inflamación articular
Fase crónica	Artritis resistente al tratamiento en > 10% de los pacientes, mecanismo autoinmune	Artritis rara vez resistente, mecanismo no autoinmune
Infección asintomática	En el 10% de los pacientes	En > 10% de los pacientes
Respuesta a anticuerpos	Expansión de la respuesta a múltiples proteínas de las espiroquetas	Expansión de la respuesta a pocas proteínas de las espiroquetas

AV: auriculoventricular; EM: eritema migratorio.

Modificada de Steere².

timos a los lectores a los mismos^{2,3,4,11,12,23}. Como resumen se puede consultar la tabla 3. Queremos destacar que en España, las manifestaciones clínicas más frecuentes son el EM y los cuadros neurológicos correspondientes a meningoradiculitis dolorosas y parálisis facial. La denominada artritis de Lyme es poco frecuente, como lo son las manifestaciones cutáneas tardías y la neuroborreliosis terciaria. En todo caso es recomendable investigar la posibilidad de infección por *B. burgdorferi* s.l. en todo paciente afectado de manifestaciones neurológicas, una vez descartadas otras posibilidades diagnósticas. Recientemente, *B. afzelii* se ha implicado como agente causal de endocarditis en Francia²⁴.

Un aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de que una garrapata transmita más de un agente patógeno a la vez, lo que puede hacer que las manifestaciones clínicas que presenta el paciente sean atípicas. Así, se debe recordar que *I. ricinus* también puede transmitir la anaplasmosis humana, la babesiosis, la infección por *Rickettsia monacensis*, *R. helvetica*, *Candidatus Neoerlichia mikurensis*, *Borrelia miyamotoi* y, en algunas zonas de Europa, la encefalitis centroeuropea (virus TBE).

Aunque los grupos clínicos que se dedican al estudio de la EL sospechaban que un paciente podía presentar EL en más de una ocasión, muchos se preguntaban si se trataba de recidivas o de reinfecciones. Recientemente, Nadelman et al han dejado claro que un paciente puede reinfestarse y presentar en más de una ocasión una EL^{25,26}.

Posiblemente, en una gran parte de las personas que son picadas por garrapatas infectadas por *B. burgdorferi* s.l., no se llega a desarrollar una EL, desarrollando una infección asintomática.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EL debe sustentarse en un ambiente epidemiológico adecuado (zonas en las que exista el artrópodo vector) y el antecedente de picadura de garrapata o su posibilidad. Además de-

ben existir unas manifestaciones clínicas compatibles con la infección por *B. burgdorferi* s.l. y que deben ser confirmadas microbiológicamente^{12,27}. Únicamente en la fase precoz localizada (EM o linfadenosis benigna cutis en un niño, que son muy específicas de la infección por *B. burgdorferi* s.l.), en la que puede haber ausencia de una respuesta inmune medible por su precocidad, no es necesaria la confirmación microbiológica. Un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz también puede evitar que se produzca el desarrollo de anticuerpos y, como tal, dificultar la confirmación microbiológica²⁸.

Como en el resto de las enfermedades infecciosas, el cultivo es la prueba microbiológica de referencia. Este se realiza en medios bacteriológicos enriquecidos, como Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) u otros modificados a partir del medio de Kelly, como el modificado Kelly-Pettenkofer (MKP), por citar algunos de los más utilizados^{29,30}. Estos métodos tienen poca sensibilidad, salvo cuando se aplican en el EM u otras afecciones cutáneas. Son laboriosos, lentos (hasta 12 semanas en observación), de fácil contaminación y solo están disponibles en centros de referencia. Hace años se demostró que el inóculo de biopsia de piel de un paciente con EM en ratones C3H/He aumenta la rentabilidad de la técnica¹⁸.

Al considerarse *B. burgdorferi* s.l. un microorganismo fastidioso, las técnicas de biología molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación se han incorporado a la rutina diagnóstica de la EL en muchos hospitales, si bien no están estandarizadas. Como dianas de la PCR se utilizan diferentes fragmentos de genes de *Borrelia* spp. (*ospA*, *ospB*, *flaB*, *p66*, *rrs* o el espacio intergénico ARNr 5S/23S, entre otros). Desgraciadamente, y al igual que sucede con el cultivo, la rentabilidad de la PCR es baja. Así, cuando el EM está presente, la sensibilidad ronda el 50-70%. En pacientes con manifestaciones neurológicas, en los que esta técnica sería de gran utilidad, su sensibilidad no supera el 30%. En cambio, la PCR muestra mejores resultados (hasta un 80% de sensibilidad) en muestras de

tejido sinovial de pacientes con manifestaciones articulares no sometidos a tratamiento antibiótico³¹. Un resultado de PCR negativo no excluye una infección por *B. burgdorferi* s.l. En caso de positividad, el análisis de la secuencia nucleotídica nos informará, además, sobre la genoespecie implicada. En nuestro laboratorio utilizamos, con relativo éxito, *ospA* y *flaB* como dianas de la PCR³². Hasta el momento, los estudios de la espectrofotometría de masas aplicados al diagnóstico de esta infección son escasos³³.

Por último, *B. burgdorferi* s.l. puede ponerse de manifiesto en los tejidos infectados mediante tinciones argentícas y otras, aunque estas técnicas no se utilizan en la rutina.

En la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica, el diagnóstico de la infección por *B. burgdorferi* s.l. se realiza mediante técnicas serológicas. Los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) o de inmunofluorescencia (IFA) de Lyme basados en sonidos de células enteras contienen múltiples antígenos; en consecuencia, son poco específicos y presentan alto riesgo de reacciones cruzadas, aunque su sensibilidad es alta. Por este motivo, las sociedades científicas americanas y europeas recomiendan un diagnóstico microbiológico en 2 pasos, que incluye: la utilización de ELISA o IFA como técnica de cribado y si esta prueba resulta positiva o dudosa, realizar una inmunotransferencia (*western blot* o *immunoblot*)^{11,31,34}.

En nuestro laboratorio rehusamos la determinación de IgM frente a *B. burgdorferi* s.l., ya que la posibilidad de obtener falsos positivos con otras espiroquetosis como la sífilis, infección por virus Epstein-Barr, VIH, LES y otras conectivopatías y procesos inmunológicos es muy alta^{35,36}. Además hay que tener en cuenta que la IgG y la IgM pueden persistir durante años, por lo que un valor de IgM no puede interpretarse como demostración de infección reciente ni de reinfección, salvo en el caso de que aparezca una IgG negativa que se positivice transcurridas 3-6 semanas en presencia de las características clínicas y epidemiológicas adecuadas.

Hay pruebas comerciales con diferente sensibilidad y especificidad en función del antígeno utilizado. Actualmente se recomiendan los ensayos de ELISA de, al menos, segunda generación, que usan un extracto antigénico purificado de la bacteria³¹. La incorporación de péptidos sintéticos, como el VlsE (*variable major protein-like sequence, expressed*), a la inmunotransferencia (pruebas de tercera generación) ha mejorado el rendimiento en los estadios tempranos de la infección por *B. burgdorferi* s.l.³⁷. Según nuestra experiencia, al analizar los resultados de las pruebas de inmunotransferencia (*Euroline-WB, Euroimmun*) correspondientes a pacientes con EL de nuestro medio, la banda antigénica recombinante VlsE fue la visualizada con más frecuencia (89,7%), seguida de VlsE + p17, solas o en combinación con otras (42,3%). En los casos en que no se detectó VlsE (10,3% del total de pacientes con serología positiva), las bandas p30 y p31 fueron las predominantes, combinadas entre ellas o con otras bandas específicas de *B. burgdorferi* s.l. (datos no publicados). Por otra parte, desde hace unos años se ha propuesto simplificar el proceso sustituyendo la inmunotransferencia (técnica cara y subjetiva en ocasiones) por el denominado ELISA C6, que utiliza como antígeno un péptido sintético inmunodominante (C6) de la proteína VlsE. Esta prueba ha mostrado valores de sensibilidad y especificidad similares a los del protocolo en 2 pasos para el serodiagnóstico de la EL. En España no hay publicaciones al respecto y en Europa son muy escasas^{38,39}.

Por último hay otras técnicas, como la determinación del antígeno de Lyme en orina, la tinción inmunofluorescente para formas deficientes de la pared celular de *B. burgdorferi* s.l., la PCR en sangre u orina para la detección de ADN de *B. burgdorferi* s.l., las pruebas de transformación de linfocitos (LTT) y la determinación de la disminución de la respuesta de linfocitos CD57, que no han sido aprobadas por ninguna agencia o sociedad científica como válidas para el diagnóstico y que, por este motivo, están desaconsejadas en estos casos⁴⁰⁻⁴⁴.

Un problema frecuente en la práctica clínica es el paciente sin una sintomatología típica de EL (habitualmente suele tratarse de pacien-

tes con algias, astenia, síndrome de fatiga crónica, etc.) que, en función de un resultado serológico (habitualmente una IgM positiva mediante técnica de ELISA o incluso una prueba de inmunotransferencia positiva), es diagnosticado de EL. El caso se complica cuando, además, recibe tratamiento con doxiciclina y mejora, sin que desaparezca totalmente la clínica o recidive al cabo de un tiempo indeterminado. Estos pacientes son "etiquetados" por algunos médicos como EL crónica y reciben repetidas tandas de antimicrobianos, con el peligro que esto puede conllevar^{12,45-47}. En su gran mayoría, dichos pacientes no tienen una verdadera infección por *B. burgdorferi* s.l. Se trata de "falsos positivos" en los que se debe buscar la causa de esta falsa positividad o de la reacción cruzada^{40,44,48}. La mejoría de la clínica tras el empleo de doxiciclina se debe al efecto no antibiótico de las tetraciclinas⁴⁹.

Tratamiento

Borrelia burgdorferi s.l. es sensible a muchos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, etc.) y no se han descrito resistencias secundarias o durante el tratamiento. En función de la fase de la enfermedad y de las manifestaciones clínicas se utiliza una pauta u otra (tablas 4 y 5)^{3,12,23}. En principio, siempre que sea posible, el tratamiento de elección en el adulto es doxiciclina por vía oral. Un ensayo clínico reciente ha dejado patente que 10 días de tratamiento con 100 mg de doxiciclina cada 12 h son suficientes para tratar el EM en Europa (Eslovenia)⁵⁰. En relación con los tratamientos prolongados o la realización de varias tandas de antimicrobianos no hay datos que sustenten estas prácticas.

Tabla 4
Régimenes terapéuticos para la enfermedad de Lyme en adultos

Situación	Régimen
Infección precoz (local o diseminada)	Doxiciclina, 100 mg v.o. cada 12 h × 10-14 días*
	Amoxicilina, 500 mg v.o. cada 8 h × 14-21 días
Si alergia o intolerancia a doxiciclina o amoxicilina	Cefuroxima, 500 mg v.o. cada 12 h × 14-21 días
	Eritromicina, 250 mg v.o. cada 6 h × 14-21 días
Patología neurológica	
Meningorradiculitis y otras	Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h × 14-28 días
	Cefotaxima, 2 g i.v. cada 8 h × 14-28 días
	Penicilina G sódica, 3,3 MU i.v. cada 4 h (20 MU/día) × 14-28 días
Si alergia o intolerancia a ceftriaxona o penicilina	Doxiciclina, 100 mg v.o. cada 8 h × 30 días
	Régimen v.o. puede ser eficaz
Parálisis facial aislada	Régimen v.o. puede ser eficaz
Artritis (intermitente o crónica)	Régimen v.o. × 30-60 días o i.v. × 14-28 días
Patología cardíaca	
BAV 1.º grado	Tratamiento v.o. × 14-21 días
BAV 2.º-3.º grados	Tratamiento i.v. y monitorización cardíaca. Tras su estabilización, pasar a v.o.
Mujeres embarazadas	Evitar la doxiciclina

BAV: bloqueo auriculoventricular; i.v.: vía intravenosa; MU: millones de unidades; v.o.: vía oral.

*Recientemente se ha publicado que en Europa un tratamiento de 10 días puede ser suficiente para tratar un eritema migratorio⁵⁰. Basada y modificada de Wormser et al¹² y Stanek et al²³.

Tabla 5
Regímenes terapéuticos para la enfermedad de Lyme en niños

Situación	Régimen
Infección precoz (local o diseminada)	Doxiciclina ^a , 4 mg/kg/día (máximo, 100 mg 2 veces al día) dividido en 2 dosis × 10-14 días ^b Amoxicilina, 250 mg v.o. cada 8 h o 50 mg/kg/día dividido en 3 dosis × 14-21 días
Si alergia o intolerancia a amoxicilina	Cefuroxima, 125 mg v.o. cada 12 h o 30 mg/kg/día dividido en 2 dosis × 14-21 días Eritromicina, 250 mg v.o. cada 8 h o 30 mg/kg/día dividido en 3 dosis × 14-21 días Azitromicina, 10 mg/kg/día (máximo, 500 mg 1 vez al día) × 5-10 días
Patología neurológica	Ceftriaxona, 75-100 mg/kg/día (máximo, 2 g) i.v. cada 24 h × 14-28 días Cefotaxima, 150 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis (máximo, 6 g) × 14-28 días Penicilina G sódica, 200.000-400.000 U/kg/día i.v. dividido en 6 dosis × 14-28 días
Parálisis facial aislada	Doxiciclina ^a , 4 mg/kg/día (máximo, 100 mg 2 veces al día) × 14-21 días
Artritis (intermitente o crónica)	Doxiciclina ^a , 4 mg/kg/día (máximo, 100 mg 2 veces al día) durante 28 días. En menores, amoxicilina o cefuroxima a las mismas dosis que en la patología neurológica durante 28 días
Artritis recurrente tras tratamiento oral	Mismas pautas orales durante 28 días o ceftriaxona durante 14-28 días
Patología cardíaca	
BAV 1.º grado	Mismas pautas orales durante 14-21 días
BAV 2.º-3.º grados	Tratamiento i.v. y monitorización cardíaca. Tras su estabilización, pasar a v.o.

i.v.: vía intravenosa; U: unidades; v.o.: vía oral.

^aEn mayores de 8 años y en caso de que haya alergia a β-lactámicos, considerando el riesgo del uso de tetraciclinas.

^bRecientemente se ha publicado que en Europa un tratamiento de 10 días puede ser suficiente para tratar un eritema migratorio⁵⁰ (estudio realizado en pacientes mayores de 15 años).

Basada y modificada de Wormser et al¹² y Stanek et al²³.

No existen vacunas comercializadas para la profilaxis de la EL, y el mejor método para prevenir esta afección es, como sucede con otras enfermedades transmitidas por garrapatas, evitar la picadura⁵¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M, et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1996;108:741-7.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:115-25.
- Oteo Revuelta JA, Blanco JR, Ibarra Cacialón V. Enfermedad de Lyme y otras borreliosis. *Medicine*. 2002;8:3693-700.
- Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:69-79.
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, 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, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982;216:1317-9.
- Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357:1422-30.
- Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis*. 2013;57:333-40.
- Shoen RT. Better laboratory testing for Lyme disease: No more Western Blot. *Clin Infect Dis*. 2013;57:341-3.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med*. 1988;319:1441-6.
- Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:1108-32.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1089-134.
- Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/niosh/topics/LymeDisease_sp.html
- European Union Concerted Action on Lyme borreliosis (EUCALB). 2008.
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010;17:8-16.
- Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex-clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:487-93.
- Oteo JA, Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012;3:271-8.
- Oteo JA, Backenson PB, Del Mar Vitutia M, García Moncá JC, Rodríguez I, Escudero R, et al. Use of the C3H/He Lyme disease mouse model for the recovery of a Spanish isolate of *Borrelia garinii* from erythema migrans lesions. *Res Microbiol*. 1998;149:39-46.
- Oteo-Revuelta JA, Martínez de Artoles V. Borreliosis de Lyme: aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995;13:550-5.
- Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013;6:1.
- Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, Bitam I, Fournier PE, Sotto A, et al. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e338.
- Palomar AM, Santibáñez P, Mazuelas D, Roncero L, Santibáñez S, Portillo A, et al. Role of birds in dispersal of etiologic agents of tick-borne zoonoses, Spain, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1188-91.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379:461-73.
- Hidri N, Barraud O, De Martino S, Garnier F, Paraf F, Martin C, et al. Lyme endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E531-2.
- Nadelman RB, Wormser GP. Reinfection versus relapse in Lyme disease. *N Engl J Med*. 2013;368:1063-4.
- Steere AC. Reinfection versus relapse in Lyme disease. *N Engl J Med*. 2013;368:1064.
- Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:484-509.
- Glatz M, Golestani M, Kerl H, Müllegger RR. Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. *Arch Dermatol*. 2006;142:862-8.
- Precac-Mursic V, Wilske B, Reinhardt S. Culture of *Borrelia burgdorferi* on six solid media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10:1076-9.
- Wilske B, Schriefer M. *Borrelia*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 937-54.
- Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;3:215-27.
- Pereyra-Rodríguez JJ, Bernabeu-Wittel J, Cañas E, Julián Conejo-Mir J. Mácula eritematosa lentamente progresiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:68-9.
- Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* from whole blood of patients with early Lyme disease. *PLoS One*. 2012;7:e36825.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:590-1.
- Oteo JA, Martínez de Artoles V, Casas JM, Estrada Peña A. Lyme disease in La Rioja. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:599.
- Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1236-40.
- Branda JA, Linsley K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2011;53:541-7.
- Portillo A, Chaparro E, Oteo JA, Jado I, Anda P, Escudero R. Evaluación de dos ensayos comerciales para el diagnóstico serológico de la borreliosis de Lyme. Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 10-13 Mayo 2006.
- Cinco M, Murgia R. Evaluation of the C6 enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of Lyme borreliosis in north-eastern Italy. *New Microbiol*. 2006;29:139-41.

40. Klempner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, et al. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. *Am J Med.* 2001;110:217-9.
41. Kalish RS, Wood JA, Golde W, Bernard R, Davis LE, Grimson RC, et al. Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J Infect Dis.* 2003;187:102-8.
42. Notice to readers: caution regarding testing for Lyme disease. *MMWR CDC Surveill Summ.* 2005;54:125.
43. Rauter C, Mueller M, Diterich I, Zeller S, Hassler D, Meergans T, et al. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12:910-7.
44. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16:1249-50.
45. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis.* 1995;171:356-61.
46. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1107-9.
47. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003;60:1923-30.
48. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro E, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. Reply to Pollack, Donta, Wilson and Arnez. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1137-9.
49. García-Álvarez L, Oteo JA. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:4-11.
50. Stupica D, Lusa L, Ruzić-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin Infect Dis.* 2012;55:343-50.
51. Oteo JA, Blanco JR, Ibarra V. ¿Podemos prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:509-13.