

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE MEDICINA PREVENTIVA VETERINARIA

Borrelia burgdorferi: **UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL AGENTE
CAUSAL DE LA ENFERMEDAD DE LYME**

Memoria de Título presentada como parte
de los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO.

MARÍA PILAR VILLANUEVA CARO

VALDIVIA – CHILE

2009

PROFESOR PATROCINANTE Dra. Carla Rosenfeld M.
Nombre Firma

PROFESOR CALIFICADOR Dr. Gastón Valenzuela J.
Nombre Firma

PROFESOR CALIFICADOR Dr. Heriberto Fernández J.
Nombre Firma

FECHA DE APROBACIÓN 18 de Mayo de 2009

A mis mascotas, a mis padres y
hermanos, y a mi futuro esposo...

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6. REFERENCIAS.....	51
7. AGRADECIMIENTOS.....	68

1. RESUMEN

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme, es una enfermedad inflamatoria multisistémica, causada por espiroquetas patógenas del complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B.b.s.l.*). Esta bacteria es transmitida al hombre cuando es mordido accidentalmente por garrapatas portadoras del patógeno. En los Estados Unidos esta espiroqueta vive en la naturaleza en un ciclo enzoótico que incluye principalmente a garrapatas del género *Ixodes*, al roedor *Peromyscus leucopus* como el principal reservorio de la enfermedad y al hospedador de la garrapata, el ciervo *Odocoileus virginianus*.

Esta patología ha sido descrita en América del Norte, América Central, Europa, Asia, Oceanía, África y América del Sur. En la actualidad es la zoonosis transmitida por artrópodos que registra mayores reportes anuales y de mayor prevalencia en los Estados Unidos, Europa y también Asia.

La infección en el hombre puede comprometer múltiples órganos y sistemas pero se caracteriza principalmente por la afección cutánea denominada eritema migratorio crónico, siendo el antecedente más importante para el diagnóstico clínico de la enfermedad. Otras formas de presentación bien conocidas son las caracterizadas por la afección en las articulaciones, sistema nervioso y corazón. Además del hombre, esta enfermedad ha sido descrita en algunos animales de abasto, animales de compañía y en animales silvestres alrededor del mundo.

En Chile fue descrita por primera vez en humanos en 1989, pero no fue posible su aislamiento y confirmación. Se ha planteado entonces la posibilidad de una cepa autóctona de *Borrelia*, antigénicamente diferente a las demás espiroquetas pertenecientes al complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato, y que no ha podido ser diagnosticada dada la utilización de pruebas estándares para su identificación en el mundo. Además, se reconoce que en el país existen todos los factores involucrados en la ecología de la enfermedad para su establecimiento.

Factores como el calentamiento global, variación climática, globalización, importación, exportación, turismo y la imposibilidad de crear fronteras entre países, y más aún entre continentes, debido a la conectividad que hoy en día se ha generado en el mundo, podrían de alguna manera contribuir al establecimiento de esta enfermedad en áreas geográficas que actualmente se encuentran libres de su presencia, o más aún, podrían generar una exacerbación de las poblaciones de hospedadores, reservorios y vectores del patógeno, aumentando la prevalencia de la enfermedad de Lyme en el mundo.

Palabras clave: Lyme, *Borrelia burgdorferi*, garrapata, ecología, Chile.

2. SUMMARY

Borrelia burgdorferi: A REVIEW ABOUT THE PATHOGEN AGENT OF LYME DISEASE

Lyme disease is a multisystemic inflammatory disease caused by pathogenic spirochetes of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex (*B.b.s.l*). This bacteria is transmitted to humans when is accidentally bitten by ticks infected with the pathogen. In the United States this spirochete lives in the nature in an enzootic cycle that includes mainly ticks of the genus *Ixodes*, the rodent *Peromyscus leucopus* as the main reservoir of the disease and the tick host, the deer *Odocoileus virginianus*.

This disease has been described in North America, Central America, Europe, Asia, Oceania, Africa and South America. It is currently the zoonoses transmitted by arthropods, which recorded higher annual reports and more prevalence in the United States, Europe and Asia.

The infection in humans can affect multiple organs and systems but it is mainly characterized by the skin condition called Erythema Chronicum Migrans, being the most important sign for the clinical diagnosis of the disease. Other well known forms of presentation are those characterized by the disease in the joints, nervous system and heart. Besides humans, this disease has been described in cattle, companion animals and wildlife around the world.

In Chile was first described in humans in 1989, but it was not possible its isolation and confirmation. It has been proposed then the possibility of a native strain of *Borrelia*, antigenically different from the others belonging to the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, which could not be diagnosed because of the use of standard tests for identification of the spirochetes in the world. Furthermore, it is recognized that there exist all the factors involved in the ecology of the disease for its establishment.

Factors such as global warming, climate change, globalization, imports, exports, tourism and the impossibility of creating barriers between countries, and even more between continents, due to the connectivity that is now generated in the world, could somehow contribute to the establishment of this disease in areas currently free of its presence, or even more, could generate an exacerbation of populations of hosts, vectors and reservoirs of the pathogen, increasing the prevalence of Lyme disease in the world.

Key words: Lyme, *Borrelia burgdorferi*, tick, ecology, Chile.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme fue descrita por primera vez en 1976 por el reumatólogo Allen Steere, a raíz de un brote epidémico de artritis en una comunidad rural al Noreste de los Estados Unidos en Lyme, Connecticut (Steere y col 1977^a, Wallis y col 1978). Fue en 1981 que el entomólogo William Burgdorfer sospechó que espiroquetas podrían ser el agente causal de la enfermedad (Burgdorfer y col 1982). Posteriormente fue demostrada la presencia de espiroquetas en lesiones de piel y muestras de sangre de pacientes sospechosos de la enfermedad (Benach y col 1983, Berger y col 1983, Steere y col 1983^a).

Después de varios estudios hechos para caracterizar a esta espiroqueta, fue denominada *Borrelia burgdorferi* (Johnson y col 1984), dando comienzo a las investigaciones sobre la enfermedad de Lyme (Steere 1989, Bennett 1995), epidemiología, control, tratamiento, interacción borrelia-vector, inmunología, vacunas, diagnóstico y lesiones provocadas por el patógeno (Telford y col 1993, Bennett 1995, Schwan 1996). Así se fue definiendo la extensión de la enfermedad con compromiso de la piel, sistema nervioso, articulaciones, corazón, riñón y otros órganos (Steere y col 1983^a, Pachner y Steere 1984, Weber y Pfister 1994).

Desde que la vigilancia de esta patología comenzó en los Estados Unidos, por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en 1982, el número de reportes ha ido incrementando rápidamente (Steere y col 2004). En Chile fue descrita por primera vez en el año 1989 (Barahona y col 1989). Ya a finales del siglo XX, la enfermedad de Lyme fue reconocida como una importante infección emergente (Steere 2001).

Borrelia burgdorferi sensu lato incluye al menos 12 genoespecies alrededor del mundo. Hoy en día se han identificado 3 genoespecies patógenas para el ser humano, pero ultimamente se ha demostrado el posible rol de otras dos genoespecies, previamente consideradas no patógenas, las que también serían causantes de la enfermedad (Steere y col 2004, Derdáková y Lencáková 2005, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005).

La identificación de los hospedadores-reservorios del ciclo natural de borreliosis es uno de los componentes más importantes para entender la ecología de la enfermedad. Éstos mantienen la población de garrapatas además de ser la fuente de infección para estas mismas (Derdáková y Lencáková 2005).

Las garrapatas poseen una importante relación de simbiosis en la biología de las *Borrelias* (Soares y col 2000), existiendo una dependencia bioquímica entre espiroqueta-vector en el desarrollo y multiplicación de *Borrelia* (Schwan 1996, Randolph y col 1996).

Las condiciones ecológicas favorables para el desarrollo de la enfermedad de Lyme presentes en la actualidad, el incremento en el número de casos y el reto que significa la prevención, predicen que esta infección será una continua preocupación en Salud Pública. Se

debe destacar entonces, la importancia que tiene la identificación de los vectores y hospedadores-reservorios competentes involucrados en el ciclo de vida de la enfermedad, para la correcta aplicación de medidas (Steere y col 2004).

La presente revisión bibliográfica fue elaborada con el fin de aportar conocimiento sobre los antecedentes generales de la enfermedad de Lyme, su ecología, ciclo biológico, la interacción de aquellas variables tales como ambiente, hospedador, reservorio y vector con el agente. Con ello se busca entender la dinámica de la enfermedad, es decir, cómo se mueve el agente dentro y entre las variables nombradas destacando la importancia y el rol de cada uno de ellos en el ciclo biológico de *B. burgdorferi*. Además, esta revisión bibliográfica contendrá antecedentes epidemiológicos que describirán la situación de aquellos países donde se ha convertido en un problema de Salud Pública.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 MATERIALES

4.1.1 Fuentes de información

El campo o universo de estudio fueron aquellas publicaciones de artículos científicos nacionales e internacionales de interés en esta revisión, comprendidas entre los años 1976 y 2008, publicados en las bases de datos online seleccionadas para esta investigación, además de información científica en Internet detallada en cada pie de página en el escrito.

Las bases de datos online de las cuales se obtuvieron los artículos científicos en texto completo fueron: Isi Web of Science, Medline (National Library of Medicine), y Scielo (Scientific Electronic Library Online).

La información utilizada desde Internet fue seleccionada de organizaciones reconocidas internacionalmente como <http://www.cdv.org> e instituciones nacionales como <http://www.colegiomedico.cl> y <http://www.minsal.cl>. Algunas imágenes fueron obtenidas desde <http://www>. <http://images.google.cl/imghp?hl=es&tab=wi> correspondientes al buscador internacional Google.

4.1.2 Material de registro

Se utilizó un PC notebook de uso personal marca Hewlett Packard® modelo Pavilion, y se respaldó la información en disco compacto.

4.2 MÉTODOS

Esta investigación está basada en un formato de tesis teórica, en la que se recopiló material bibliográfico proveniente de publicaciones científicas empleando el método descriptivo para la confección de una revisión bibliográfica de diseño no experimental.

La metodología usada para la búsqueda del material bibliográfico se llevó a cabo a través de la lectura de los resúmenes de aquellos artículos científicos relacionados con la enfermedad de Lyme, que se encontraran publicados en las bases de datos online seleccionadas, y con ellos se realizó la recopilación de la información y finalmente la selección del material que se incluyó en esta revisión bibliográfica.

Los criterios de selección, inclusión y exclusión seguidos para considerar evaluables las publicaciones disponibles fueron:

- Antecedentes generales: todos aquellos artículos que aportaron información para la elaboración de la introducción, antecedentes históricos y antecedentes generales de la enfermedad.

- Estudios epidemiológicos: referentes a la epidemiología, situación mundial, distribución y ecología de la enfermedad.
- Tema principal del trabajo: aquellas publicaciones referentes a la epidemiología, identificación de los componentes principales del ciclo de vida y ecología de la enfermedad.
- Diseminación: aquellos artículos científicos que aportaron información relevante sobre los componentes que pudieran participar en la diseminación de la enfermedad.
- Idioma: Sólo se incluyeron los artículos publicados en idioma Inglés, Español y Portugués.
- Exclusión: Se excluyeron de revisión aquellos artículos que se encontraron en más de una base de datos y que por ende, ya habían sido revisados. No fueron incluidos en la revisión del material bibliográfico aquellos artículos irrelevantes respecto al tema principal de esta revisión bibliográfica.

Para la obtención de los artículos en las bases de datos se utilizaron palabras clave en diferentes combinaciones. Las combinaciones de palabras fueron separadas por los operadores AND y OR para evitar la exclusión de aquellos artículos relevantes para esta revisión, y así mismo, excluir aquellos artículos que no guardaban relación con esta revisión. A continuación se detallan las palabras clave usadas para la búsqueda de la información en las bases de datos online ya citadas:

- | | | |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| • Epidemiología | • <i>Borrelia burgdorferi</i> | • Zoonosis |
| • Borreliosis | • Eritema Migratorio Crónico | • Chile |
| • Vector | • Ciclo biológico | • Ecología |
| • Garrapatas | • Patogenia | • Control |
| • Diagnóstico | • <i>Peromyscus leucopus</i> | • <i>Ixodes</i> |
| • Prevención | • Hombre | • Tratamiento |
| • Reservorio | • Hospedador | • Aves |
| • Lyme disease | • Ambiente | • Diseminación |

Los artículos obtenidos fueron clasificados y archivados en carpetas con nombres que representaran un tema principal, por ejemplo, signos y síntomas, elaborando de este modo una base de datos computacional personal.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme, fue reconocida como tal en 1976 en los Estados Unidos a causa de un brote infeccioso en niños en la localidad de Lyme, en el estado de Connecticut, pero en ese momento, los investigadores confundieron el cuadro con artritis reumatoídea juvenil (Steere 1989). Sin embargo, la presencia de esta enfermedad en la historia del hombre se remonta hacia mucho antes de este episodio (Steere y col 2004).

En 1883 Buchwald describe en Alemania una atrofia difusa de la piel de carácter idiopático que en 1902, fue denominada por Herxheimer y Hartmann como acrodermatitis atrófica crónica de causa desconocida (Soares y col 2000). En 1910, el dermatólogo suizo Afzelius demostró que esta lesión estaba asociada a la mordida de la garrapata *Ixodes ricinus*, refiriéndose a la lesión como eritema migratorio, y planteó la posibilidad de la transmisión de un virus o toxinas (Burgdorfer 1993, Haywood y col 1993, Soares y col 2000), pero fue Lipschutz, en 1913, que usó el término eritema migratorio crónico (EMC) para describir la lesión que se manifestaba por más de siete meses (Burgdorfer 1993), descartando la hipótesis de las toxinas y afirmando que el eritema estaba asociado a patógenos, sugiriendo la pesquisa de microorganismos en el aparato digestivo de las garrapatas (Soares y col 2000).

La asociación del eritema con un cuadro neurológico fue descrito en Francia en 1922 por Garin y Bujadoux, en pacientes con meningoradiculitis e historial de mordida de la garrapata *Ixodes hexagonus*, cuadro al cual se le denominó parálisis por garrapatas, también sugirieron que el cuadro podría ser ocasionado por una espiroqueta (Haywood y col 1993). Más tarde, en 1930, este cuadro fue denominado por Hellerstrom como síndrome neurológico de Bannwerth. A partir de las observaciones hechas en pacientes con EMC se asoció también la presentación de meningitis, observándose síntomas meningocerebroespinales después de la mordida de garrapata que podían ser revertidos con penicilina, reforzando así la teoría de que una espiroqueta transmitida por *I. ricinus* sería la responsable del cuadro clínico (Soares y col 2000).

En Europa, en 1955, Binder y colaboradores realizaron transplantes de piel afectada por eritema a personas sanas concluyendo de esta forma que se trataba de una enfermedad infecciosa, porque además, el agente era sensible a la penicilina. La asociación de los signos neurológicos a virus fue descartada ya que la encefalitis viral no remite a la aplicación de antibióticos, lo que llevó a la aceptación de que la enfermedad era causada por bacterias (Soares y col 2000). También se pensó en la hipótesis de rickettsias, debido a que algunos pacientes presentaban aglutinación para *Rickettsia prowazekii*, pero las pruebas de fijación de complemento y de inmunofluorescencia también fueron negativas (Burgdorfer 1993).

El primer caso de EMC en Estados Unidos fue reportado en 1969 en Wisconsin en un paciente mordido por una garrapata. Posteriormente, cuatro nuevos casos fueron reportados en Connecticut en 1975, pero los pacientes no recordaban el haber sido picados por algún artrópodo (Mast y Burrows 1976, Soares y col 2000). Más tarde, se reportó un episodio de artritis asociado a eritema migratorio en Old Lyme y en áreas cercana a los pueblos de Lyme y East Haddam, en el estado de Connecticut. Los signos y síntomas relatados fueron cefalea severa, lesión de la piel, artritis y signos neurológicos, los que sugerían podría tratarse de artritis reumatoídea juvenil. Fue entonces cuando el Departamento de Salud de Connecticut solicitó ayuda al Dr. Allen Steere, Reumatólogo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale. Steere realizó un estudio retrospectivo en 51 pacientes y postuló que la artritis podría estar asociada a eritema, procediendo entonces a realizar un estudio serológico para 216 arbovirosis, de las cuales 38 eran transmitidas por garrapatas, además de realizar test para rickettsias; pero todos los resultados fueron negativos. Se pesquisaron virus en garrapatas *Ixodes dammini* también sin éxito (Steere y col 1977^a, Wallis y col 1978, Soares y col 2000). Steere denominó entonces a la enfermedad como artritis de Lyme o enfermedad de Lyme, un desorden multisistémico de agente desconocido (Steere y col 1977^b).

Entre septiembre y octubre de 1981, Jorge Benach colectó garrapatas *I. dammini*, también conocida como *I. scapularis*, en un área endémica para la enfermedad de Lyme en New York, para el estudio de *Rickettsia montana*. Al examinar la hemolinfa de las garrapatas hembras observó microfilarias, larvas del nemátodo *Dipetalonema rugosicauda*, parásito natural de cérvidos. También en 1981 Willy Burgdorfer disecó y preparó cortes teñidos con Giemsa en una ninfa de *Ixodes scapularis* para determinar también la presencia de microfilarias en el aparato digestivo de las garrapatas (Steere y col 2004). No encontró microfilarias, sino más bien estructuras semejantes a espiroquetas, y al observar las preparaciones de tejido intestinal en microscopio de campo oscuro confirmó que se trataban de espiroquetas. Al examinar 124 garrapatas, el 60% contenía espiroquetas en el aparato digestivo (Burgdorfer y col 1982). El material contenido en el intestino de garrapatas fue sembrado en medio Stoenner enriquecido con medio Kelly para cultivo de *Borrelia hermsii*. Después de 5 días se observó crecimiento de espiroquetas las que fueron designadas como cepa B31 (Barbour 1984). Burgdorfer reexaminó frotis de intestino de *I. ricinus* colectadas en Suiza y teñidos con Giemsa, encontrando espiroquetas similares a las de *I. dammini* (Burgdorfer y col 1983).

Posteriormente, fue demostrada la presencia de espiroquetas en lesiones de piel y muestras de sangre de pacientes sospechosos de la enfermedad (Benach y col 1983, Berger y col 1983, Steere y col 1983^a), y en 1983 Ackermann y colaboradores demostraron a través de inmunofluorescencia indirecta la presencia de espiroquetas en *I. ricinus* en áreas donde fueron descritos casos de eritema en Alemania (Ackermann y col 1984).

Después de varios estudios la primera cepa de *Borrelia* descrita, la cepa B31, fue caracterizada y denominada *Borrelia burgdorferi* (Johnson y col 1984). A partir de aquí se inició una intensa pesquisa sobre la enfermedad de Lyme, así se fue definiendo la extensión de la enfermedad con compromiso de la piel, sistema nervioso, articulaciones, corazón, riñón y otros órganos (Steere y col 1983^a, Pachner y Steere 1984, Weber y Pfister 1994), y el estudio

de casos de eritema migratorio asociados a la mordida de garrapata (Steere 1989, Bennett 1995). Por otra parte, diversas investigaciones fueron hechas a cerca de la epidemiología, control, tratamiento, interacción *Borrelia*-vector, inmunología, vacunas, diagnóstico y lesiones provocadas por el patógeno (Telford y col 1993, Bennett 1995, Schwan 1996). Así mismo y en base al vector *I. dammini* se procedió al estudio epidemiológico que caracterizó al hospedador de la garrapata, el ciervo *Odocoileus virginianus*, y el reservorio del agente en la naturaleza, el roedor *Peromyscus leucopus* (Jaenson 1991, Lane y col 1991, Bosler 1993).

Ya a principios de la década del '90 se fueron estableciendo los diferentes cuadros clínicos de la enfermedad en los diferentes continentes (Pfister y col 1994). Se responsabilizó a *Borrelia garinii* por los síntomas predominantemente neurológicos en pacientes europeos y más tarde, también en Japón (Baranton y col 1992). Luego en Europa se fue revelando que acrodermatitis atrófica crónica tenía como agente a *Borrelia afzelii*, al igual que en Rusia y Japón (Canica y col 1993). Las investigaciones siguieron en Japón donde en 1993 se descubre a *Borrelia japonica* considerada poco patógena para el hombre (Kawabata y col 1993). Dos años después, la genoespecie 21038 con características filogenéticas similares a *B. afzelii* fue descrita en Estados Unidos como *Borrelia andersonii* (Marconi y col 1995). Más tarde se descubre una borrelia inicialmente considerada no cultivable, aislada a partir de *Amblyomma americanum*. Esta bacteria fue llamada *Borrelia lonestari* con características filogenéticas cercanas a *B. burgdorferi* (Barbour y col 1996). En 1997 fue descrita en Europa *Borrelia lusitaniae* (Le Fleche y col 1997, Soares y col 2000) y *Borrelia valaisiana* (Wang y col 1997).

Finalmente se denominó a la primera especie descrita la cepa B31, como *B. burgdorferi* sensu stricto, y a las demás especies del grupo como pertenecientes al complejo *B. burgdorferi* sensu lato (*B.b.s.l*) (Soares y col 2000).

5.2 ECOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE LYME

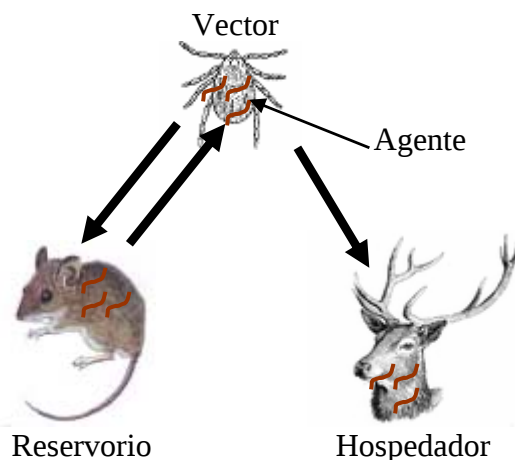
Las enfermedades infecciosas son el resultado de la invasión de un hospedador por un organismo patógeno. La sobrevivencia del agente infeccioso, con o sin la producción de la enfermedad, depende de su exitosa transmisión a un hospedador susceptible, la inducción de la infección en el mismo y replicación del agente para la conservación del ciclo de infección. El ciclo completo de un agente infeccioso es su historia de vida (ciclo de vida). El entendimiento de esta misma es esencial e implica el conocimiento de:

- los modos de transmisión y conservación de la infección,
- las condiciones ecológicas que favorecen la sobrevivencia y transmisión del agente infeccioso (Thursfield 1995).

La enfermedad de Lyme es causada por espiroquetas patógenas del complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Cluss y Boothby 1990, Vostal y Zákovská 2003) y transmitida al hombre por garrapatas del género *Ixodes*. Debido a esto último el vivir, trabajar o vacacionar

en un ambiente rural y boscoso incrementará el riesgo de contraer la enfermedad (Gustafson y col 1990), que oscila entre un 0,012% a 0,05% en áreas endémicas para la enfermedad (Magid y col 1992). En Estados Unidos esta espiroqueta vive en la naturaleza en un ciclo enzoótico que incluye como vector a garrapatas del género *Ixodes* (Magnarelli y col 1992), al reservorio principal del agente en la naturaleza el roedor *Peromyscus leucopus*, y al hospedador de la garrapata, el ciervo *Odocoileus virginianus* (Jaenson 1991, Lane y col 1991, Bosler 1993). La identificación del agente, vectores, reservorios y hospedadores involucrados en el ciclo natural de borreliosis es esencial para entender la ecología de la enfermedad (Derdáková y Lencáková 2005).

- Agente infeccioso: un microorganismo (virus, bacteria, hongo, protozooario o helminto) que es capaz de producir una infección o una enfermedad infecciosa.
- Vector: animal invertebrado, generalmente un artrópodo, capaz de transmitir un agente infeccioso a un vertebrado.
- Reservorio: término usado como sinónimo o en conjunto con hospedador. Un hospedador-reservorio es aquel en el cual un agente infeccioso vive y se multiplica y es una fuente común de infección para otros animales y/o vectores.
- Hospedador: aquel organismo que alberga a otro en su interior o lo porta sobre sí (Thursfield 1995).



La presencia de *B. burgdorferi* determinada a través de PCR ha sido también reportada en animales domésticos tales como: caballos (*Equus caballus*), vacas (*Bos taurus*) y gatos (*Felis catus*). Estos estudios indican la susceptibilidad del hospedador a la infección pero no la capacidad de transmitir la espiroqueta a las garrapatas. La evidencia serológica positiva confirma la exposición a la infección, pero no demuestra la sobrevivencia de la espiroqueta en el hospedador y la consecuente transmisión a una garrapata a través de la alimentación de la misma (Derdáková y Lencáková 2005).

5.2.1 Aspectos generales del género *Borrelia*

Basados en estudios morfológicos, perfil antigénico y análisis molecular de ADN es posible clasificar al complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B.b.s.l.*) dentro del Reino *Procaryotae*, Filo *Spirochetes*, Clase *Scotobacteria*, Orden *Spirochaetales*, Familia *Spirochaetaceae* y Género *Borrelia* (Johnson y col 1984). El género *Borrelia* recibió esta denominación en honor a A. Borrel por Swellengrebel en 1907 (Soares y col 2000).

- Reino *Procaryotae*
- ↓
- Filo *Spirochetes*
- ↓
- Clase *Scotobacteria*
- ↓
- Orden *Spirochaetales*
- ↓
- Familia *Spirochaetaceae*
- ↓
- Género *Borrelia*
- ↓
- Especie *B. burgdorferi*
- ↓
- Genoespecies *B. burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia japonica*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdae*, *Borrelia bissettii*, *Borrelia sinica* y *Borrelia burgdorferi* cepa A14S (*Borrelia spielmani* sp. nov.)

Existen alrededor de 37 especies pertenecientes al género *Borrelia*, que en su mayoría son parásitos sanguíneos de los animales y del hombre, en estrecha relación de simbiosis con las garrapatas (Soares y col 2000). Las *Borrelias* patógenas conocidas producen 5 enfermedades distintas en los animales y el hombre: (1) fiebre recurrente humana, ocasionada por el grupo de bacterias pertenecientes a *Borrelia recurrentis* sensu lato (Barbour y Hayes 1986); (2) borreliosis aviar, causada por una única especie, *Borrelia anserina*; (3) borreliosis bovina, causada por *Borrelia theileri* (Soares y col 2000); (4) aborto epizootico bovino, enfermedad que afecta a bovinos y cérvidos producida por *Borrelia coriaceae* (Johnson y col 1987, Zingg y Lefebvre 1994) y (5) enfermedad de Lyme, causada por bacterias patógenas pertenecientes al complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Soares y col 2000).

Son bacterias gram negativas que crecen a temperatura de 33°C en medios de cultivo artificiales (Barbour y Hayes 1986). Los microorganismos de este género poseen forma helicoidal, con 3 a 10 espirales, miden de 0,2 a 0,5 µm de ancho por 3 a 30 µm de largo, tienen protoplasma cilíndrico envuelto por una membrana citoplasmática y que posee entre 7 a 11 flagelos periplasmáticos o endoflagelos, además, poseen externamente otra membrana que contiene diversas proteínas de superficie (Soares y col 2000, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005). Las espiroquetas pertenecientes al complejo *B. burgdorferi* se distinguen

morfológicamente de los demás géneros de esta familia por ser de mayor tamaño, poseer mayor número de flagelos periplasmáticos, de 15 a 20, y menor número de espirales (Pfister y col 1994), aunque dentro de una misma especie puede ocurrir pleomorfismo (Bennett 1995, Soares y col 2000). Se reproducen por fisión binaria transversal, son microaerófilos (Austin 1993, Soares y col 2000, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005) lo que también las distingue de los demás género que en su mayoría son aeróbicos (Soares y col 2000). Se tiñen fácilmente por colorantes usados habitualmente en hematología, tales como los derivados de ácidos de anilina, tinción de Romanovski, coloraciones a base de sales de plata y pueden ser visualizadas a través de microscopía de campo oscuro y microscopía de contraste de fase posterior a ser teñidas (Barbour y Hayes 1986).

5.2.2 *Borrelia burgdorferi*, el agente causal de la enfermedad de Lyme

El grupo de bacterias pertenecientes a este complejo, llamado *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B.b.s.l.*) incluye al menos a 12 genopecies alrededor del mundo: *B. burgdorferi* sensu stricto (*B.b.s.s.*) (Johnson y col 1984), *Borrelia garinii* (Baranton y col 1992, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia afzelii* (Canica y col 1993, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia valaisiana* (Wang y col 1997, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia lusitaniae* (LeFleche y col 1997, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia japonica*, *Borrelia andersonii* (Marconi y col 1995, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdae* (Fukunaga y col 1996, Derdáková y Lencáková 2005), *Borrelia bissettii* (Postic y col 1998) y *Borrelia sinica* (Masuzawa y col 2001, Derdáková y Lencáková 2005), y últimamente *Borrelia burgdorferi* cepa A14S (Wang y col 1999), según Richter y colaboradores *Borrelia spielmani* sp. nov. (Richter y col 2004, Derdáková y Lencáková 2005). La variabilidad genética de esta bacteria dentro y entre cada especie tiene impacto sobre la patogenicidad, cuadro clínico, métodos de diagnóstico, mecanismos de transmisión y su ecología (Derdáková y Lencáková 2005).

Anteriormente sólo 3 genopecies eran consideradas patógenas para el ser humano, *B. afzelii*, *B. garinii* y *B. burgdorferi* s.s., pero en base a nuevas publicaciones se ha probado que *B. valaisiana* y *B. lusitaniae*, previamente consideradas como no patógenas, también son causantes de la enfermedad (Steere y col 2004, Derdáková y Lencáková 2005, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005). Además, es posible encontrar estas cinco genopecies en Europa (Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005).

El genoma de *B. burgdorferi* cepa B31 (*B.b.s.s.*) ha sido totalmente secuenciado (Steere y col 2004, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005), siendo una de las más complejas dentro de los procariotes (Porcella y Schwan 2001). Tiene un pequeño cromosoma lineal de 910.725 pb (medida de tamaño expresada en pares de bases) (Steere y col 2004), 9 plásmidos circulares y 12 lineales totalizando otros 610.694 pb (Porcella y Schwan 2001) que constituyen el 40% de su ADN (Casjens y col 2000). La relación guanina-citosina oscila entre el 23% y el 32% (Fraser y col 1997, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005). El genoma de *B. burgdorferi* contiene al menos 132 genes que codifican para lipoproteínas, donde las proteínas de membrana externa (Osp's) son predominantemente inmunogénicas. Se han identificado desde la OspA a la OspF (Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005), de las cuales

dos han sido bien caracterizadas, las proteínas de superficie externa A (OspA) y OspC (Porcella y Schwan 2001).

Se ha sugerido un rol importante de estas lipoproteínas (OspA y OspC) en la sobrevivencia de la espiroqueta en diversos hospedadores y/o en la transmisión de ésta a través de la mordida de garrapata. Se ha demostrado que la síntesis de estas lipoproteínas se incrementa al alterar la temperatura de crecimiento de 23°C a 35°C, imitando las condiciones de temperatura cuando *B. burgdorferi* es inoculada por la garrapata a un mamífero. Las fluctuaciones considerables de temperatura que experimenta la bacteria entre la sangre caliente de los mamíferos y la temperatura corporal de la garrapata generan importantes cambios adaptativos (Porcella y Schwan 2001). La migración de la bacteria dentro del vector está asociada a la expresión de estas proteínas. Mientras la garrapata aún no se ha alimentado la espiroqueta permanece preferentemente en el intestino medio donde expresa OspA pero no OspC (Fingerle y col 1995, Schwan y col 1995, Derdáková y Lencáková 2005).

Sobre su superficie OspA posee receptores para el plasminógeno del hospedador. Una vez que la garrapata se ha alimentado sobre un hospedador, el plasminógeno se transforma en plasmina, la cual facilita la migración de *Borrelia* a través de las paredes del intestino medio de la garrapata hacia el hemocele (Derdáková y Lencáková 2005). Durante el ciclo natural de transmisión, OspA es producida por la espiroqueta sólo cuando ésta se encuentra en la garrapata, sugiriendo que un aumento en la temperatura genera una baja expresión de esta proteína. Este aumento en la temperatura se observaría mientras la garrapata se alimenta sobre su hospedador o cuando la espiroqueta pasa de la garrapata al hospedador, donde la temperatura se elevaría hasta los 37°C. La ausencia de una respuesta inmune humoral a OspA en ratones y humanos infectados a través de la mordida de garrapata sugieren que la ausencia de esta lipoproteína persiste durante toda la infección (Porcella y Schwan 2001).

En contraste, la producción de OspC es iniciada por la espiroqueta en garrapatas que se han alimentado. Durante las primeras 48 horas en que la garrapata infectada se alimenta, el 75% de las espiroquetas en el intestino medio de las garrapatas expresa OspC. La rápida expresión de esta proteína durante el periodo de alimentación de la garrapata sugiere que está involucrada en la transmisión y colonización temprana del patógeno en los mamíferos (Porcella y Schwan 2001). Es durante este periodo que la espiroqueta migra hacia las glándulas salivales de la garrapata (Derdáková y Lencáková 2005). El aumento en la expresión de OspC está asociado a la respuesta inmune del hospedador durante la infección temprana (Pal y col 2000, Porcella y Schwan 2001, Anguita y col 2003, Derdáková y Lencáková 2005).

Diversos estudios han explorado el rol potencial que tendrían estas proteínas en la producción de citoquinas y en la activación de la respuesta inmune celular. Las lipoproteínas de membrana externa activarían toda una respuesta a nivel de macrófagos, células endoteliales, neutrófilos y células B. Observaciones hechas en ratones y conejos posterior a inyecciones de lipopeptidos de *B. burgdorferi* muestran inflamación de la dermis caracterizada por infiltración de neutrofilos, heterófilos y células mononucleares. Por lo tanto, estas lipoproteínas podrían estar involucradas en el inicio de los procesos inflamatorios que ocurren en EMC (Porcella y Schwan 2001).

También se sugiere una participación específica de las lipoproteínas y lipopéptidos en los tejidos en la artritis inflamatoria donde los neutrófilos son el infiltrado predominante, además de su rol en la inducción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias tales como TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, I-10 e IL-12 en monocitos (Porcella y Schwan 2001).

Además de estas lipoproteínas de membrana, *B. burgdorferi* posee un sistema genético con el potencial de generar variaciones antigénicas en las moléculas de superficie, un sistema de proteína mayor variable (Vmp) el cual codifica para lipoproteínas expuestas de superficie de dos clases de tamaño, proteína variable pequeña (Vsp) y proteína variable grande (Vlp) (Porcella y Schwan 2001).

En contraste, el genoma codifica para muy pocas proteínas con una reconocida actividad de biosíntesis, por lo tanto, el microorganismo depende del hospedador para la mayoría de los requerimientos nutricionales. Un hecho muy inusual de *B. burgdorferi* es que no tiene requerimientos de hierro, al menos para su crecimiento *in vitro* (Posey y Gherardini 2000). A si mismo, no se reconocen genes que codifiquen para toxinas, por lo tanto, la infección causada por este patógeno es producto de la migración a través de los tejidos, adherencia a las células hospedador, respuesta autoinmune y la evasión del sistema inmune de defensa (Steere y col 2004).

5.2.3 Artrópodos y su interacción con *Borrelia*

Las garrapatas poseen una importante relación de simbiosis en la biología de las *Borrelias* (Soares y col 2000). Diversos estudios reportan que sucesivas infecciones por *Borrelia*, sin la participación de garrapatas, éstas disminuyen su patogenicidad, pudiendo tornarse en apatógenas (Restrepo y col 1994, Schwan 1996). Se verificó la existencia de una dependencia bioquímica entre *Borrelia*-vector en el desarrollo y multiplicación de esta bacteria, que se da principalmente a nivel del tracto intestinal de la garrapata (Schwan 1996, Randolph y col 1996). Este fenómeno actúa más bien como quimiotaxis de la bacteria por determinados sitios del aparato digestivo del vector, relacionados con la activación de genes en determinadas fases de su ciclo biológico (Barbour 1990, Restrepo y col 1994).

En Europa, además de garrapatas fueron encontrados infectados con *Borrelia* mosquitos, tábanos, moscas de la familia *Stomoxys*, pulgas y piojos, pero no hay estudios que confirmen su competencia como vectores, siendo sólo consideradas como especies “carriers”, o sea, capaces de una transmisión transestadial de *Borrelia* pero no a un hospedador (Derdáková y Lencáková 2005).

En esta relación entre vector y patógeno un importante factor que influye en la transmisión de *Borrelia* es la temperatura ambiente en la que vive la garrapata. Temperaturas elevadas son letales para muchas especies de espiroquetas, dada su influencia en el metabolismo, balance hídrico y procesos digestivos del vector (Soares y col 2000). El curso de la infección puede ser modificado por la temperatura, causando la muerte o estimulando un estado de diapausa del vector, o simplemente provocar la alteración en la síntesis proteica del patógeno (Nakayama y col 1989, Fingirle y col 1995).

El crecimiento y multiplicación de la espiroqueta también es afectado por los procesos fisiológicos durante el ciclo vital del artrópodo. Muchas espiroquetas mueren en el proceso de muda del vector cuando éste pasa de un estado fisiológico a otro, así como también la garrapata puede morir por un número excesivo de espiroquetas que pudieran lesionar órganos en su interior (Hoogstraal 1985, Schwan 1996).

El modo de transmisión de *Borrelia* en la garrapata puede ser transovarial (vertical) y/o transtadial (horizontal), lo que está intrínsecamente relacionado al tipo de garrapata, región geográfica, especie de *Borrelia* y a la asociación con otros patógenos (Burgdorfer y col 1985, Hoogstraal 1985, Anderson y col 1987, Ewing y col 1994, Soares y col 2000). Sin embargo, la transmisión transovarial de este patógeno desde hembras adultas a huevos no ha sido consistentemente demostrada o ha sido considerada irrelevante (Piesman y col 1986, Patrican 1997).

La transmisión del agente a un hospedador-reservorio es exclusivamente por vía salival (Soares y col 2000), por lo que el tiempo de adherencia de la garrapata sobre un animal susceptible es relevante en cuanto a la eficiencia de la transmisión. Varios estudios han demostrado que para garrapatas del género *Ixodes* es necesario un tiempo superior a 48 horas para la transmisión exitosa de la espiroqueta (Piesman y col 1987, Falco y col 1995). Antígenos salivales de la garrapata pueden ser inoculados junto con el patógeno, de forma de inducir determinadas expresiones antigénicas en *Borrelia* y una consecuente respuesta inmunológica específica por parte del hospedador (Barbour y col 1983). En el momento de la transmisión, la saliva de la garrapata ejerce acciones farmacológicas como bloqueo de células fagocitarias e inflamatorias, facilitando la penetración y diseminación del patógeno (Ribeiro y col 1987, Urioste y col 1994).

Un ejemplo de esta alta eficiencia en la transmisión horizontal de *B. burgdorferi* ocurre en el noreste de los Estados Unidos, desde Maine hasta Maryland y en los estados del centro norte entre Wisconsin y Minnesota, por la sobrevivencia del patógeno dentro *I. scapularis* durante el proceso de muda de larva a ninfa, y la consecuente transmisión del agente hacia algunos roedores, particularmente el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) y los mapaches (*Procyon lotor*) en el momento en que la garrapata se alimenta de un hospedador reservorio competente (LoGiudice y col 2003). Este ciclo genera altos niveles de infección entre roedores y ninfas de garrapatas, y como consecuencia, nuevos casos de enfermedad de Lyme en humanos durante fines de primavera y comienzos de verano (Steere y col 2004).

5.2.4 Características y ecología del vector

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados de vertebrados durante todos los estadios de su ciclo vital. Éstas pertenecen al Reino *Animalia*, Filo *Arthropoda*, Clase *Arachnida*, Orden *Acarina*, encuadradas en el Super-orden *Parasitiformes*. Los vectores de la enfermedad de Lyme pertenecen al Sub-orden *Ixodida*, Familia *Ixodidae* (garrapatas duras) y a los géneros *Ixodes* y *Amblyomma* (Márquez-Jiménez y col 2005). El género *Ixodes* incluye aproximadamente 245 especies, de las cuales 14 están dentro del complejo *Ixodes ricinus*, pero sólo cuatro de ellas, *I. scapularis* (Figura 2), *I. pacificus*, *I. ricinus* e *I. persulcatus* se

cuentan como los mayores vectores-*Ixodes* de enfermedades para el ser humano, además de estar distribuidas a lo largo de todo el mundo (Swanson y col 2006).



Figura 2. Hembra adulta de *Ixodes scapularis* sobre la piel de una persona. Esta garrapata es el principal vector de la enfermedad de Lyme en el Noreste de los Estados Unidos¹.

Estos ácaros son relativamente grandes, con una longitud de entre 2 y 20 mm. Antes de alimentarse presentan un cuerpo comprimido dorsoventralmente. Los machos de numerosas especies a pesar de mantenerse fijados en la piel no incrementan su volumen corporal, mientras que las hembras pueden incrementar su masa corporal en aproximadamente 100 veces el tamaño inicial pre-ingesta. Sin embargo, el volumen de sangre ingerida es muy superior a este incremento de peso o volumen, por lo que poco después se inicia la digestión de la misma y la excreción del exceso de agua, sales minerales y parte de los desechos del metabolismo fundamentalmente a través de la saliva (Márquez-Jiménez y col 2005).

En 1993, algunos investigadores demostraron que *I. dammini* era sinónimo de *I. scapularis* (Oliver Jr y col 1993). Posteriormente en otros trabajos no se estaba de acuerdo con esta sinonimia, y actualmente se acepta que *I. dammini* es una subespecie, quedando entonces como *I. scapularis dammini* (Telford y col 1997). Esta garrapata es capaz de adquirir la espiroqueta post-ingesta y mantenerla durante sus mudas dentro de su ciclo de vida, y subsecuentemente transmitir el patógeno a un hospedador susceptible (Swanson y col 2006).

Otra forma de infección es por medio de la co-alimentación, o sea, cuando la espiroqueta pasa desde una garrapata infectada a otra no infectada, cuando ocurre alimentación simultánea de éstas en el mismo sitio sobre un hospedador, aún cuando éste no presente la infección sistémica (Gern y col 1998, Derdáková y Lencáková 2005).

El ciclo de vida de *Ixodes scapularis* (anteriormente llamada *Ixodes dammini*) portador más común de *B. burgdorferi* en el noreste de los Estados Unidos, es de aproximadamente 2 años. Presenta cuatro estadios (huevo, larva, ninfa y adulto) (Márquez-Jiménez y col 2005). Durante la primavera del primer año, las larvas emergen de los huevos en aproximadamente un mes. Llegado el verano las larvas se alimentan de pequeños roedores u otros mamíferos o aves, generalmente del ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*). El paso de un estadio post-embionario al siguiente implica la ingesta de un gran volumen de sangre obtenida de un

¹ <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/05/070510002708.htm> Revisado: 03/08/2008

hospedador que requiere por lo menos de unos tres a cinco días para completarse (Swanson y col 2006). Si los roedores son portadores de la bacteria que provoca la enfermedad de Lyme, las larvas de garrapata pueden quedar infectadas. Al entrar al otoño las larvas mudarán a ninfa, quedando inactiva durante el invierno. En la primavera del segundo año, las ninfas se activan, periodo en el cual se alimenta nuevamente. La transmisión generalmente ocurre cuando la ninfa está activa y se alimenta de animales grandes y pequeños, y ocasionalmente de los humanos. Al llegar el otoño, las ninfas se transforman en garrapatas adultas que también pueden transmitir la enfermedad. Durante el periodo de otoño e invierno la garrapata adulta se alimentará y se apareará principalmente sobre el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*). En la primavera la garrapata cae al suelo para poner los huevos que se desarrollarán y el ciclo se repetirá². La Figura 3 esquematiza el ciclo de vida de 2 años de la garrapata del ciervo.

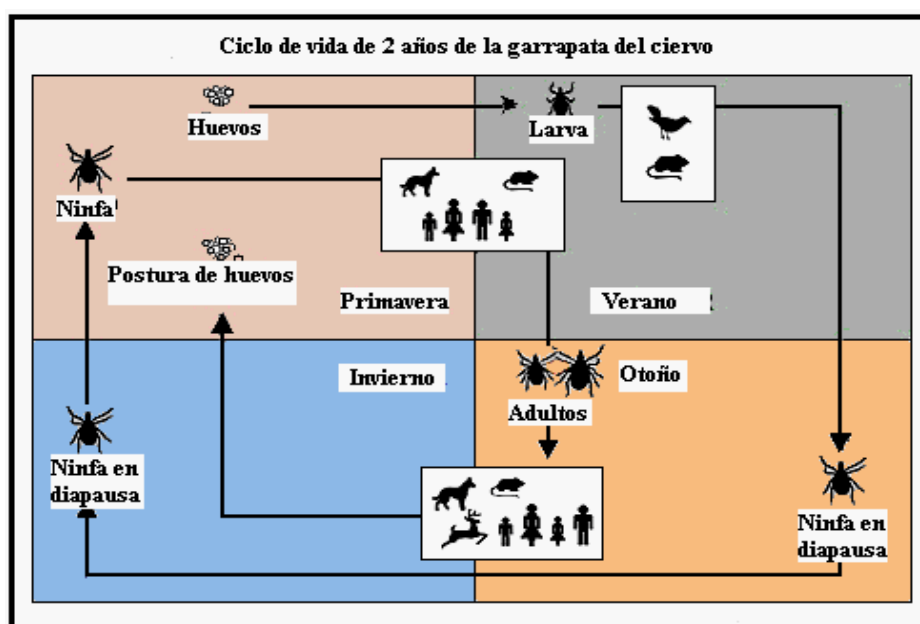


Figura 3. Ciclo de vida de *Ixodes scapularis*³.

La mayor parte de las garrapatas son relativamente inmóviles, por lo que permanecen en la vegetación o en los nidos y madrigueras a la espera de un hospedador. Habitualmente, estas garrapatas se localizan en la vegetación a diferentes alturas en función del grupo de hospedadores que utilizará cada estadio (reptiles, aves o distintos mamíferos tales como roedores, lagomorfos, rumiantes o carnívoros). Mediante distintos quimiorreceptores, particularmente los situados en el órgano de Haller, son capaces de detectar diferencias en las presiones parciales de anhídrido carbónico y olores característicos emitidos por un hospedador. Cuando perciben su presencia dirigen el primer par de patas en la dirección de donde procede el estímulo y se preparan para aferrarse al cuerpo de éste una vez que han sido

² <http://www.albanycounty.com/departments/health/lyme.asp?id=1501> Revisado: 03/06/2008

³ <http://www.albanycounty.com/departments/health/lyme.asp?id=1501> Revisado: 03/06/2008

transferidas por contacto. Posteriormente, la garrapata se desplaza hasta alcanzar el lugar de fijación predilecto. Cada uno de los estadios de una especie suele seleccionar una zona de fijación característica (Márquez-Jiménez y col 2005). *I. scapularis* es una garrapata de tres hospedadores diferentes requiriendo por lo tanto, tres periodos de alimentación, como larva, ninfa y posteriormente como adulto (Keirans y col 1996, Ostfeld y col 2006). Se calcula que el tiempo que una garrapata dura pasa sobre el hospedador es de aproximadamente el 10% del tiempo total de su ciclo vital (Márquez-Jiménez y col 2005).

Ya que las garrapatas pasan aproximadamente de un 90% a un 95% de sus vidas en el suelo de los bosques digiriendo su alimento durante la diapausa o buscando un nuevo hospedador, la exposición a la temperatura ambiente y a la humedad pueden ser importantes para los niveles de sobrevivencia y la dinámica de sus poblaciones (Bertrand y Wilson 1996, Ashley y Meentemeyer 2004, Brownstein y col 2005, Ostfeld y col 2006). Bajo condiciones de laboratorio se experimenta una alta mortalidad de las garrapatas al ser expuestas a una baja humedad y a altas temperaturas (Needham y Teel 1991, Ostfeld y col 2006), esto debido al reducido tamaño de su cuerpo, el que es particularmente susceptible a la pérdida de agua (Yoder y Spielman 1992, Stafford 1994, Subak 2003). En consecuencia, primaveras y veranos calurosos y/o secos han sido señalados como climas que reducirían subsecuentemente la densidad de las ninfas y el riesgo de la enfermedad de Lyme (Jones y Kitron 2000, Subak 2003, McCabe y Bunnell 2004, Ostfeld y col 2006).

También se señala que la incidencia de la enfermedad de Lyme en las personas está positivamente correlacionada con las temperaturas de verano y que niveles intermedios de precipitación favorecen la existencia de las ninfas. Pero una baja densidad en las poblaciones de ninfas y de ninfas infectadas fue observada en años de altas precipitaciones que generaron una alta mortalidad, probablemente causada por las inundaciones o por enemigos naturales (hongos) que se vieron favorecidos por una mayor humedad (Benjamin y col 2002, Ostfeld y col 2006). Además de las lluvias, los inviernos fríos pueden afectar en la incidencia de la enfermedad de Lyme debido a la reducida actividad en garrapatas adultas buscando nuevos hospedadores de los cuales alimentarse, y porque *Peromyscus leucopus*, el hospedador de las garrapatas y principal reservorio de la espiroqueta, está pobremente adaptado a climas fríos además de verse reducidas las fuentes de alimentación para el roedor (Subak 2003).

Para *I. ricinus* o especies de garrapatas relacionadas a ella, el rango de actividad oscila entre los 4 a 5°C, y para el desarrollo de las garrapatas y postura de huevos es entre los 8 y los 11°C. Más aún, temperaturas de congelación durante el invierno pueden afectar la sobrevivencia y la capacidad de desarrollarse en la próxima primavera (Lindsay y col 1995, Lindgren y col 2000). Ninfas y adultos pueden resistir temperaturas de congelación bajo los -7°C, temperaturas en las cuales los huevos y larvas, especialmente si estas últimas se han alimentado, son mucho más sensibles (McEnroe 1984, Fujimoto 1994, Lindsay y col 1995, Lindgren y col 2000).

En Estados Unidos se ha identificado como vector de la enfermedad a garrapatas del complejo *Ixodes ricinus* (*I. scapularis*, *I. pacificus*), y del género *Amblyomma* (*A. americanum*) cuya distribución se esquematiza en la Figura 4 (Magnarelli y col 1992). En el

noreste y centro norte del país el principal vector es *I. scapularis*, en cambio en la costa oeste el vector primario es una especie morfológicamente similar, *I. pacificus* (Swanson y col 2006), cuya distribución es presentada en la Figura 4 y Figura 5. En Canadá también se ha identificado a *I. pacificus* (British Columbia) e *I. scapularis* (centro y este incluyendo Ontario)⁴.

En Europa, incluidas las Islas Británicas, se identificaron garrapatas del complejo *I. ricinus*, pero en el este de Europa y en países de Asia como China, Japón y parte de Rusia se identificó a *I. persulcatus* (Kurtenbach y col 1994, Kirstein y Gray 1996, Derdákóvá y Lencákóvá 2005, Swanson y col 2006) esquematizado en la Figura 6.

En Perú fue posible identificar a garrapatas de los géneros *Ixodes* y *Amblyomma* sin demostrarse su participación en la presentación de la enfermedad (Glenny y col 2004).

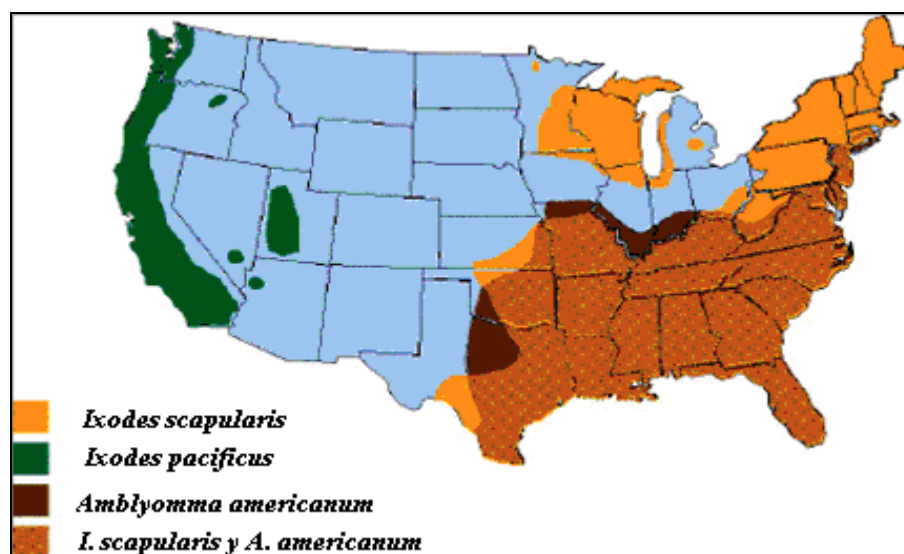


Figura 4. Distribución de *I. scapularis*, *I. pacificus* y *A. americanum* en los Estados Unidos⁵.

⁴ <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/dr3221ea.html> Descriptive epidemiology of Lyme disease in Ontario: 1999-2004. Public Health Agency of Canada Revisado: 10/06/2008

⁵ <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/resources/handbook.pdf> Revisado: 03/06/2008

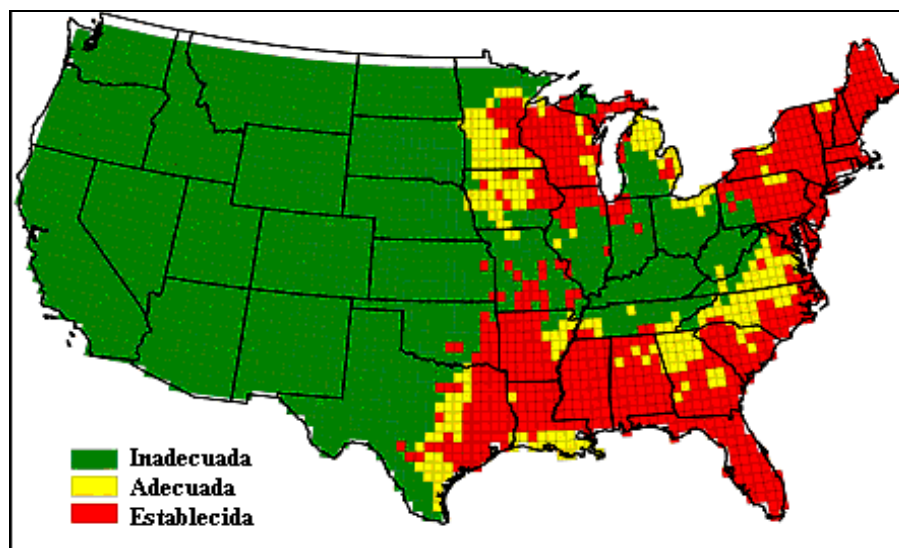


Figura 5. Mapa predictivo de la distribución espacial de *I. scapularis*. Se definieron tres categorías; Verde-Inadecuada: áreas que no son aptas para la colonización por el vector, Amarillo-Adecuada: para la colonización pero aún no introducida, y Rojo-establecida: área donde la garrapata está establecida (Brownstein y col 2003).

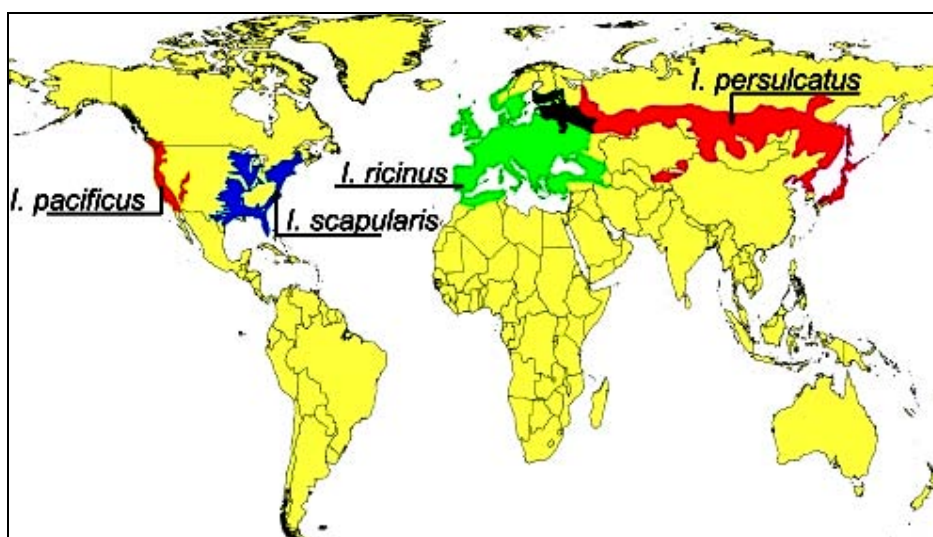


Figura 6. Distribución geográfica aproximada en el hemisferio norte de las cuatro garrapatas del género *Ixodes* de importancia médica (Swanson y col 2006).

Las larvas de *I. scapularis* se alimentan principalmente sobre *Peromyscus leucopus*, el reservorio más competente de *B. burgdorferi* (Mather y col 1989, Daniels y col 1993, Ostfeld y col 2006). El alto éxito que alcanza la garrapata al alimentarse sobre este hospedador combinado a la alta competencia del reservorio en transmitir la espiroqueta al artrópodo ha

llevado a algunos investigadores a postular que el riesgo de la enfermedad de Lyme también varía con la abundancia del roedor (Ostfeld y col 1996, Ostfeld y col 2006). Más aún, ya que adultos de *I. scapularis* se alimentan preferentemente sobre *Odocoileus virginianus* (Lane y col 1991, Ostfeld y col 2006), se ha evaluado el impacto que tendría la variación en la abundancia de este ciervo sobre las poblaciones de garrapatas. Cuando este ciervo fue eliminado de ciertas áreas ya sea por la caza o por el encercamiento que estas sufrieron, la abundancia de la garrapata también se vio fuertemente disminuida (Daniels y col 1993, Ginsberg y col 2004, Rand y col 2004, Ostfeld y col 2006).

5.2.5 Reservorio

La identificación de los hospedadores-reservorios involucrados en el ciclo natural de borreliosis es uno de los componentes más importantes para entender la ecología de la enfermedad. Estos mantienen la población de garrapatas además de ser la fuente de infección para estas mismas (Derdáková y Lencáková 2005) (Tabla 1).

Se ha definido entonces al hospedador-reservorio competente de este agente infeccioso como aquella especie animal capaz de conservar al patógeno y servir de fuente de infección a garrapatas vectores que se alimentan sobre éste, siendo la principal vía de infección (Gern y col 1998, Derdáková y Lencáková 2005).

En el noreste y noroeste medio de los Estados Unidos el ratón de patas blancas *Peromyscus leucopus*, mostrado en la Figura 7, es el reservorio primario de *Borrelia burgdorferi* el agente causal de la enfermedad de Lyme (Magnarelli y col 1984^a, Magnarelli y col 1984^b, Spielman y col 1985, Donahue y col 1987, Godsey y col 1987, Schwan y col 1989, Lord y col 1992, Rahn y Malawista 1991, Brunet y col 1995). Este roedor es también el hospedador primario de larvas infectantes y ninfas de *Ixodes dammini* (Tabla 1). Estudios previos demuestran que este ratón puede permanecer infectado por largos periodos de tiempo (Schwan y col 1989, Magnarelli y col 1992). *Peromyscus gossypinus* es otro roedor que ha arrojado resultados positivos a estudios serológico contra la espiroqueta (Magnarelli y col 1992).



Figura 7. *Peromyscus leucopus*, principal reservorio de *B. burgdorferi* en Estados Unidos⁶.

⁶ <http://www.cdc.gov/rodents/images/PLuecopus.jpg> Revisado: 03/06/2008

La ecología del vector de *B. burgdorferi* muestra diferencias el noreste y la costa Oeste en el norte de California, donde se muestra una baja frecuencia de la enfermedad de Lyme. Dos interesantes ciclos son necesarios para la transmisión de la enfermedad, uno que involucra a la rata cambalachera de patas oscuras o dusky-footed wood rat (*Neotoma fuscipes*) y a *Ixodes spinipalpis*, también llamada *Ixodes neotomae*, garrapata que no muerde a humanos, pero que mantiene el ciclo en la naturaleza, y el otro que involucra a la rata de bosque (*Neotoma floridana*) y a *Ixodes pacificus*, que a menudo no se encuentra infectada pero que si muerde al hombre (Steere y col 2004). Lo mismo ocurre en Colorado, donde las ratas del bosque e *I. spinipalpis* pueden estar infectadas con *B. bissettii*, una de las especies no patógenas, en un ciclo que no es conocido como causante de infección al hombre (Schneider y col 2000). En el Sureste de los Estados Unidos las ninfas de *I. scapularis* se alimentan principalmente de sangre de lagartos, los cuales son resistentes a la infección por *B. burgdorferi* (Kuo y col 2000). Además, la enfermedad de Lyme es rara en esa parte del país (Steere y col 2004).

En Europa y Asia en cambio, se identificó a *Apodemus spp.* como el reservorio primario de la espiroqueta (Matuschka y col 1992, Richter y col 2000). En Europa específicamente, se han identificado como reservorios competentes a roedores tales como ratones: *Apodemus sylvaticus*, *Apodemus flavicollis*, *Apodemus agrarius* (Matuschka y col 1991, De Boer y col 1993, Humair y col 1993), *Clethrionomys glareolus* (Kurtenbach y col 1994), *Glis glis*, *Eliomys quercinus*, ratas: *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus* (Matuschka y col 1994, Matuschka y col 1999, Richter y col 2000), *Microtus agrestes*, ardillas: *Sciurus vulgaris* y *Sciurus carolinensis*, insectívoros tales como musarañas: *Neomys fodiens*, *Sorex minutus* y *Sorex araneus*, erizos: *Erinaceus europeus* y liebres: *Lepus europaeus* y *Lepus timidus*. Todas estas especies también contribuyen a mantener a *B. burgdorferi* sensu lato en la naturaleza. (Tabla 1) (Derdáková y Lencáková 2005).

Los roedores silvestres actúan además como portadores de la bacteria, disseminando al patógeno tanto en el ambiente silvestre como el peridomiciliar (Burgess y col 1986^a, Masuzawa y col 1995, Jaenson y Talleklint 1996).

Los ungulados no son competentes como reservorios de la enfermedad de Lyme. Los ciervos no son capaces de infectar a garrapatas con el patógeno (Telford y col 1988, Matuschka y col 1993). La espiroqueta causante de la enfermedad de Lyme infecta a diversos mamíferos, pero no todos ellos sirven como reservorios competentes (Richter y col 2000).

La restringida respuesta inmune de *Peromyscus leucopus* contra la infección por la espiroqueta refleja la compleja relación que se desarrolla naturalmente entre las poblaciones de patógenos y sus hospedadores-reservorios. Por ejemplo, la exposición temprana a un agente infeccioso durante el desarrollo fetal puede alterar la respuesta inmune del reservorio (Brunet y col 1995).

Observaciones hechas en un estudio sobre la competencia de *Peromyscus leucopus* como reservorio de *B. burgdorferi* sugieren una total ausencia de inmunorespuesta en contra de los principales antígenos tales como el flagelo de la espiroqueta, OspA, OspB y OspC. Este

hecho puede estar relacionado a la excepcional competencia como reservorio que tiene este ratón en la naturaleza. En contraste, se observa una alta reactividad contra tres poco caracterizados antígenos, p35.5, p39 y p58. Se concluye entonces que el principal reservorio enzoótico desarrolla una respuesta humoral rápida, intensa y de larga duración contra más antígenos. La ausencia de respuesta contra las principales proteínas de superficie externa puede representar una coevolución, aparentemente como una interacción benigna entre *B. burgdorferi* y su reservorio (Brunet y col 1995).

La composición de los hospedadores-reservorios en determinadas áreas geográficas parece afectar la distribución local de las distintas genoespecies. Es así como en Europa *B. afzelii* se encuentra en roedores pero *B. garinii* se encuentra en algunas aves (Gern y col 1991), pero ninguna asociación ha sido sugerida para *B. burgdorferi* sensu stricto, siendo ambos hospedadores, *Peromyscus leucopus* y *Turdus migratorius*, reservorios competentes para *B.b.s.s.* única genoespecie patógena para el hombre en los Estados Unidos (Barbour y Hayes 1986, Postic y col 1999). Otra genoespecie, *B. valaisiana*, también parece estar mejor adaptada a las aves (Tabal 1) (Derdáková y col 2003, Richter y col 2004).

5.2.5.1 Otros reservorios: Las aves silvestres tienen un papel relevante en la epidemiología de la enfermedad de Lyme (Anderson y col 1986, Anderson 1988) por su rol como reservorios de *B. burgdorferi* sensu lato (Olsen y col 1995). En un área enzoótica de los Estados Unidos, el zorzal (*Turdus migratorius*), mostrado en la Figura 8, es considerado como el ave candidata a ser reservorio de la infección, debido a que son localmente abundantes, se alimentan en el suelo y en matorrales, y son frecuentemente parasitados por garrapatas vectores (Battaly y Fish 1993, Richter y col 2000). Su mayor participación la ejercen las aves migratorias por el transporte de garrapatas portadoras de la enfermedad colaborando en la diseminación mundial de la espiroqueta a lo largo de las rutas de migración (Olsen y col 1995, Hubálek y col 1996, Derdáková y Lencáková 2005).



Figura 8. Zorzal (*Turdus migratorius*) con dos ninfas de *Ixodes dammini* adheridas bajo el ojo, indicadas por la flecha (Richter y col 2000).

En Europa diferentes genoespecies de *Borrelia* han sido detectadas en garrapatas (*I. ricinus* e *I. uriae*), muestras de sangre y de biopsias de piel colectadas en una variedad de especies de aves (Tabla 1) (Rahn y Malawista 1991, Derdáková y Lencáková 2005).

Tabla 1 Las genoespecies de *Borrelia burgdorferi*, patogenicidad, vectores, reservorio y su distribución (Steere y col 2004, Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005) Modificado.

ESPECIES	VECTOR PRINCIPAL (Steere y col 2004)	RESERVORIO (Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005)	DISTRIBUCIÓN (Escudero-Nieto y Guerrero-Espejo 2005)
ESPECIES PATÓGENAS			
<i>Borrelia burgdorferi</i> s.s	a. <i>Ixodes scapularis</i> b. <i>Ixodes pacificus</i> c. <i>Ixodes ricinus</i>	Roedores Roedores Roedores	Noreste y centronorte EE.UU Oeste EE.UU Europa
<i>Borrelia garinii</i>	a. <i>Ixodes ricinus</i> b. <i>Ixodes persulcatus</i> c. <i>Ixodes uriae</i>	Roedores Roedores Aves marinas	Europa Asia Bipolar
<i>Borrelia afzelii</i>	a. <i>Ixodes ricinus</i> b. <i>Ixodes persulcatus</i>	Roedores Roedores	Europa Asia
ESPECIES LEVEMENTE PATÓGENAS O APATÓGENAS			
<i>Borrelia andersonii</i>	<i>Ixodes dentatus</i>	Conejos	Este EE.UU.
<i>Borrelia bissettii</i>	a. <i>Ixodes spinipalpis</i> b. <i>Ixodes pacificus</i>	Conejos Roedores	Oeste EE.UU. Oeste EE.UU
<i>Borrelia valaisiana</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Desconocido	Europa y Asia
<i>Borrelia lusitaniae</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Desconocido	Europa
<i>Borrelia japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i>	Roedores	Japón
<i>Borrelia tanukii</i>	<i>Ixodes tanukii</i>	Roedores	Japón
<i>Borrelia turdae</i>	<i>Ixodes turdus</i>	Desconocido	Japón
<i>Borrelia sinica</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Desconocido	China

No existen registros de la enfermedad en aves provocada por la espiroqueta. Se afirma que la elevada temperatura corporal sería letal o por una incompatibilidad inmunológica que bloquearía la acción patogénica de la bacteria en el ave (Manweiler y col 1990, Nicholls y Callister 1996, Silva y Fikrig 1997). La participación de las aves silvestres en la epidemiología de la enfermedad de Lyme esta bien documentada en Norte América (Manweiler y col 1990, Battaly y Fish 1993, Nicholls y Callister 1996) y en Asia (Miyamoto y col 1993, Nakao y col 1994, Hubálek y col 1996).

En Brasil, algunos estudios demostraron que los marsupiales pueden participar en la epidemiología de la enfermedad de Lyme (Yoshinari y col 1995, Yoshinari y col 1997, Battesti y col 1997), al observarse espiroquetas con características morfológicas de *Borrelia sp.* en sangre periférica de *Didelphis (marsupialis) aurita* (Soares y col 2000). Estas espiroquetas eran infectantes para ratones albinos (Barboza y col 1998). La relación entre los marsupiales y esta espiroqueta aún está en discusión, pero existe homología antigénica en las pruebas como ELISA y Western Blotting entre esta bacteria y *B. burgdorferi* (Yoshinari y col 1995, Bonoldi y col 1996, Soares y col 2000).

Investigaciones hechas para demostrar la competencia de los perros como reservorios de la enfermedad de Lyme fueron también efectuados. Un total de 11 perros de raza Beagle fueron infectados experimentalmente al ser expuestos a garrapatas adultas de *I. scapularis*. Tres semanas después, larvas de garrapatas se alimentaron sobre los perros. Los estudios mostraron que el 78% de las garrapatas inmaduras examinadas resultaron infectadas con la espiroqueta. El estudio concluyó que los perros podrían incrementar el riesgo de exposición a garrapatas infectadas con *B. burgdorferi* a la población humana, por lo tanto, también deben ser protegidos de la exposición (Mather y col 1994).

5.2.6 El hospedador de la garrapata

El ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) mostrado en la Figura 9, es el principal hospedador de garrapatas adultas de *I. scapularis*, siendo esencial en la sobrevivencia de estos artrópodos (Piesman y col 1979, Anderson y Magnarelli 1980, Magnarelli y col 1984^c, Steere y col 2004), sin embargo, no están involucrados en el ciclo de vida de la espiroqueta (Steere y col 2004).



Figura 9. *Odocoileus virginianus* es el principal hospedador de garrapatas adultas de *I. scapularis*⁷.

Una serie de grandes mamíferos, tales como ciervos: *Capreolus capreolus*, *Cervus elaphus*, *Cervus nipon yesoensis*, alces: *Alces alces*, gamos: *Dama dama*, vacas: *Bos taurus* y ovejas: *Ovis aries* han sido reportados como reservorios no-significativos pero incluso estos pueden participar en la transmisión de *B. burgdorferi* sensu lato al vector vía co-alimentación (Derdáková y Lencáková 2005).

⁷ <http://www.biosurvey.ou.edu/okwild/misc/images/deer.jpg> www.cdc.gov Revisado: 12/08/2008

5.3 PATOGÉNESIS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL HOMBRE

Una vez que el ser humano es mordido accidentalmente por una garrapata que permanece adherida en la piel de la víctima por un periodo de aproximadamente 48 horas, se produce la inoculación exitosa del patógeno que necesita de un periodo de incubación que oscila entre 3 a 32 días (Steere y col 2004), migrando extrínsecamente en la piel causando una lesión en el sitio de la mordida, denominado eritema migratorio crónico (EMC) (Rahn y Malawista 1991, Steere y col 2004). Posteriormente se produce la diseminación a través de los nódulos linfáticos regionales o a través de la sangre hacia otras áreas de la piel (lesiones anulares secundarias) y órganos tales como sistema nervioso central, articulaciones, corazón y posiblemente hígado, vejiga y riñones (Rahn y Malawista 1991). Es probable aunque no muy común la transmisión materno-fetal, así como ocurre con otras espiroquetas patógenas también documentadas (Barbour 1988). Los síntomas y signos clínicos de la enfermedad en humanos se dividen clínicamente en tres estados según se presentan durante el transcurso de la enfermedad (Steere 1989, Steere y col 2004, Derdáková y Lencáková 2005). Estos síntomas involucran múltiples órganos y tejidos (Derdáková y Lencáková 2005).

El primer estado y el mejor antecedente clínico-epidemiológico de la enfermedad de Lyme usualmente comienza con el EMC (Figura 10) desarrollándose en el 60% a un 80% de los pacientes (Steere y col 2004, Derdáková y Lencáková 2005). Por lo general la lesión se desarrolla en el sitio de la mordida de garrapata 3 a 14 días después del ataque (Barbour 1988), pudiendo variar de 3 a 32 días (Rahn y Malawista 1991). Esta lesión se caracteriza por un eritema anular ligeramente elevado con un área central sin descamación (Barbour 1988). En Estados Unidos la lesión cutánea y el inicio de las manifestaciones clínicas a veces pueden ser confundidas con otras enfermedades tales como influenza (Barbour 1988, Steere y col 2004). Se acompaña de fatiga, fiebre, cefalea, mialgia y/o artralgia, lo que puede asociarse erróneamente con otras etiologías (Glenny y col 2004, Steere y col 2004) (Tabla 2). Estos signos sugieren diseminación de la espiroqueta (Guerra y col 2002, Steere y col 2004).



Figura 10. EMC en paciente con enfermedad de Lyme⁸.

⁸ http://en.wikipedia.org/wiki/Erythema_chronicum_migrans Revisado: 12/08/2008

En contraste, EMC en Europa es más una infección localizada, sin signos de dolor y la diseminación de la espiroqueta es menos común (Strle y col 1999, Steere y col 2004).

Una vez que la enfermedad progresa se ven afectados otros órganos y tejidos además de la piel, como articulaciones, sistema nervioso y corazón. Esto sucede durante el segundo y tercer estado de la enfermedad (Barbour 1988).

En la Tabla 2 se muestran los resultados de un estudio con 314 pacientes reportados con EMC, realizado por Steere y Bartenhagen, para determinar síntomas y signos clínicos tempranos que pudieran también estar asociados a la enfermedad. El EMC fue requerido en el 100% de los pacientes para la inclusión en el estudio (Rahn y Malawista 1991).

Tabla 2. Signos y síntomas tempranos de enfermedad de Lyme en pacientes con EMC (Rahn y Malawista 1991).

SÍNTOMAS	%	SIGNOS	%
• Fatiga y letargia	80	• Eritema crónico migratorio	100
• Dolor de cabeza	64	• Fiebre	59
• Escalofríos	59	Lesiones anulares múltiples	48
• Artralgias	48	• Linfadenopatía a. regional	41
• Mialgias	33	b. generalizada	20
• Anorexia	23	• Sarpullido	13
• Náuseas y dolor de cuello	17	• Conjuntivitis	11
• Dolor abdominal	8	• Vómitos	10
• Fotofobia	6	• Esplenomegalia	6
• Tos	5	• Hepatomegalia	5
		• Edema periorbital	3
		• Diarrea	2

En la mayoría de los pacientes el sistema inmune celular es el primero en reaccionar ante *B. burgdorferi* en el sitio de la mordida de garrapata. Dependiendo de la genoespecie de *Borrelia* y del hospedador, el complemento sería la primera línea de defensa en la lisis del microorganismo patógeno (Figura 11) (Steere y col 2004). En cortes histológicos de piel con EMC se observa un marcado infiltrado perivascular compuesto por linfocitos, macrófagos, CDs y un bajo número de células plasmáticas (Mullegger y col 2000). Como acción innata de la respuesta inmune, los macrófagos fagocitan y matan a las espiroquetas (Wooten y col 2002, Steere y col 2004). Las lipoproteínas de la espiroqueta junto a otras señales de esta misma activan macrófagos, liderando la producción de citoquinas pro-inflamatorias, especialmente TNF- α e IL-1 β . Los macrófagos fagocitan espiroquetas degradándolas en compartimentos intracelulares. Las lipoproteínas de espiroquetas que son mitógenas para las células B también estimulan respuestas adaptativas de las células T-independientes de células B. Sin embargo, la respuesta inmune humoral a proteínas de espiroquetas es más una acción de células T dependientes. La función primaria de células CD4+Th1 específica para *B. burgdorferi* es preparar la respuesta de células T-dependientes de células B, y las células T CD8+ específicas

de antígeno podrían ser una importante fuente de IFN- γ . El ataque mediado por los anticuerpos ocurre por fijación de complemento y por opsonización (Steere y col 2004).

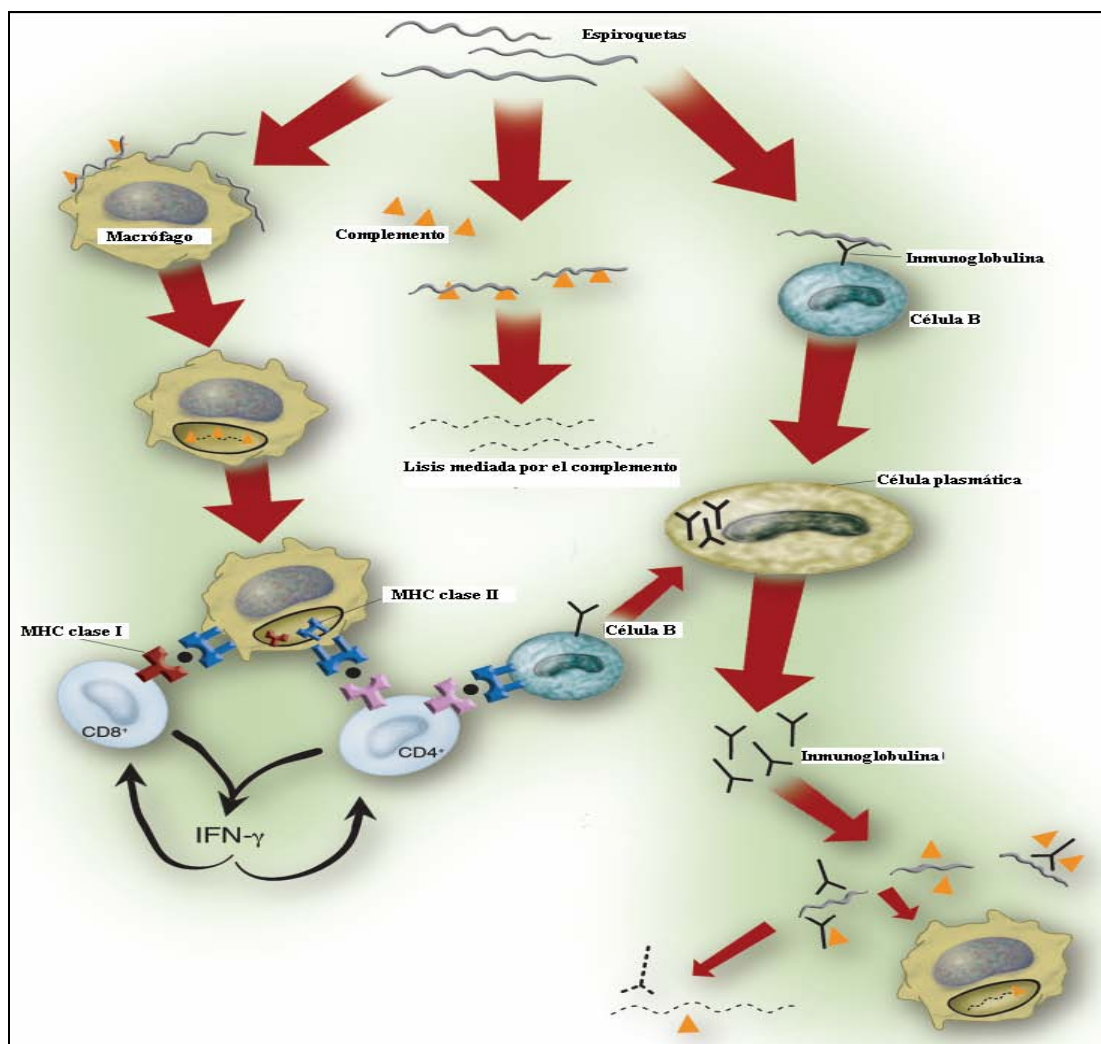


Figura 11. Mecanismos del hospedador para la eliminación de la espiroqueta (Steere y col 2004).

El segundo estado se manifiesta de pocas semanas a unos cuantos meses después de iniciado el EMC y se caracteriza por una poliartritis migratoria (Barbour 1988). Alrededor del 60% de los pacientes con enfermedad de Lyme desarrolla artritis franca (Rahn y Malawista 1991). Otros estudios hablan de que un 60% de los pacientes no tratados experimentarían ataques intermitentes de artritis, principalmente en las articulaciones mayores y particularmente en las rodillas (Steere y col 1987, Steere y col 2004). Al igual que en lo observado en ratones, la extravasación de neutrófilos dentro de la articulación infectada, es la primera etapa clave en el desarrollo de la inflamación (Steere y col 2004). Es posible que se

presente dolor en los tendones, bursa y músculos y pocas semanas después puede desarrollarse efusión articular (Barbour 1988).

La afección cardíaca se presenta en el 8% de los pacientes en los Estados Unidos (Rahn y Malawista 1991) y se caracteriza por una miocarditis difusa auto limitante en la mayoría de los casos. Por esta razón es la complicación más seria, variando desde bloqueo cardíaco de primer grado a completo. La presentación de cardiomegalia y falla cardíaca es rara pero existe evidencia de la presentación de leve disfunción ventricular y alteraciones electrocardiográficas similares a miopericarditis aguda (Barbour 1988).

Otras alteraciones cutáneas son consideradas estados tardíos de la enfermedad, como el linfocitoma, inflamación eritematosa que se ubica en el lóbulo de la oreja o alrededor del pezón apareciendo pocas semanas después de la mordida de la garrapata. En Europa y Asia, *B. afzelii* puede persistir por décadas en la piel, resultando en acrodermatitis atrófica crónica (Steere y col 2004) que comienza como “rush” cutáneo localizado en las extremidades o tronco, que con el transcurso de los meses y años, progresa a fibrosis y atrofia del área de la piel afectada (Barbour 1988). Se presenta primariamente en las zonas de la piel más expuestas al sol (Steere y col 2004).

Los desórdenes neurológicos en el segundo estado pueden manifestarse repentinamente pocas semanas después del EMC, o progresar insidiosamente durante meses (Barbour 1988). *B. garinii*, que sólo se presenta en Europa y Asia, parece ser la más neurotrópica de las especies de *Borrelia* patógenas para el hombre (Steere y col 2004). Aproximadamente de un 30 a un 40% de los pacientes con enfermedad progresiva tras el EMC (15% de los pacientes en Estados Unidos (Rahn y Malawista 1991), presentan complicaciones neurológicas como meningitis aséptica, meningo-radiculopatía con pleocitosis linfocítica y encefalitis con estado mental alterado. Además, los pacientes con alteración del sistema nervioso pueden presentar signos de compromiso cortical local o difuso así como deterioro del intelecto, hemiparesia y anormalidades psiquiátricas (Barbour 1988).

La presentación de artritis crónica se considera el tercer estado de la enfermedad una vez que ésta lleva un desarrollo de meses a años después de la manifestación de los primeros signos clínicos (Barbour 1988). Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollará artritis crónica en las articulaciones mayores (Rahn y Malawista 1991, Steere y col 2004), incluso después del tratamiento estandarizado con antibióticos. Esta complicación raramente es observada en Europa. La inflamación de las articulaciones puede persistir después de la total o parcial eliminación de la espiroqueta en las articulaciones bajo terapia antibiótica. Para explicar esto se cree que los pacientes desarrollarían una infección persistente o el desarrollo de una respuesta autoinmune inducida por la infección. Además, a menudo es posible detectar a través de PCR el ADN de *B. burgdorferi* en líquido articular de pacientes que previamente han recibido terapia antibiótica (Steere y col 2004). A si mismo, en la presentación de artritis es común la concentración de complejos inmunes en el líquido articular pero no se incrementan los niveles en sangre periférica. Los hallazgos histoquímicos en las articulaciones y líquido sinovial se comparan a los encontrados en artritis reumatoídea, dado que *Borrelia burgdorferi* potencialmente simula a las células mononucleares para producir IL-1, generando

así una reacción autoinmune similar. Es así como se generan lesiones en cartílago y hueso muy parecidas en ambas enfermedades (Rahn y Malawista 1991).

Anteriormente fue posible relacionar una cierta geno especie a un determinado hospedador reservorio, hoy también es posible establecer una relación entre determinada geno especie y la signología clínica que presenta el paciente. Es así como *B. afzelli* parece estar asociada a acrodermatitis crónica atrófica, *B. garinii* con neuroborreliosis y *B. burgdorferi* s.s. con artritis. Sin embargo, un espectro de signos clínicos causados por diferentes especies de *Borrelia* pueden presentarse en conjunto (Wang y col 1999, Derdákóvá y Lencákóvá 2005).

Aún así, la enfermedad presenta variaciones: algunos pacientes sólo desarrollan la infección localizada de la piel, mientras que otros solo presentan manifestaciones tardías de la enfermedad, como la artritis. Más aún, existen variaciones regionales, principalmente entre la enfermedad descrita en América y la descrita en Europa y Asia (Steere 2001, Steere y col 2004).

5.4 ENFERMEDAD DE LYME EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

La enfermedad de Lyme en animales domésticos y en especial en perros puede actuar como un importante centinela epidemiológico, albergando al agente, llevándolo al ambiente intra o peri-domiciliar, transportando garrapatas vectores del patógeno hacia el hombre (Appel 1990, Bosler 1993, Mather y col 1994). Conocer la prevalencia de la enfermedad en los animales domésticos nos permite, en cierto modo, evaluar el riesgo para el ser humano de la exposición al agente.

La primera descripción de la enfermedad de Lyme en caninos fue hecha en el año 1983 en un área endémica de presentación de la enfermedad en New York, Estados Unidos. El paciente era un doberman de 3 años, con un severo cuadro de artritis en la articulación carpiana, con 40.2°C de fiebre y claudicación. El examen por microscopía de campo oscuro, cultivo de líquido sinovial y de sangre evidenció la presencia de espiroquetas. La serología para la detección de anticuerpos de clase IgG por medio de inmunofluorescencia confirmaron que se trataba de *B. burgdorferi* (Lissman y col 1984).

La transmisión de *B. burgdorferi* sensu lato a los caninos ocurre por la mordida de garrapatas infectadas, siendo el género *Ixodes* (*I. scapularis*, *I. persulcatus*, *I. pacificus* e *I. ricinus*) de importancia epidemiológica, sin embargo, *Dermacentor variabilis* y *Amblyomma americanum* también actúan como agentes vectores transmisores de enfermedad (Mather y col 1994).

Los síntomas clínicos primarios en la borreliosis canina están relacionados con la afección del sistema músculoesquelético. No hay diferencias en cuanto a la edad, raza o sexo del paciente. Se caracteriza por el compromiso de diversas articulaciones principalmente carpiana y tarsiana, desarrollándose un cuadro de artritis progresiva (Lissman y col 1984, Levy y Dreesen 1992). Los síntomas y signos incluyen fiebre, letargia, inapetencia y dolor

articular (Magnarelli y col 1985, Levy y Magnarelli 1992). El paciente presenta claudicación, con dificultad de apoyo del miembro, puede presentarse eritema en el sitio de la mordida de la garrapata (Appel 1990). También se describe cardiopatía con bloqueo atrio-ventricular y alteración del ritmo cardíaco (Levy y Dreesen 1992, Azuma y col 1994). En Europa también se ha reportado el compromiso neurológico en infecciones naturales y experimentales por *B. burgdorferi*, describiéndose como un cuadro de meningitis (Azuma y col 1994). La anemia progresiva puede deberse a características hemolizantes de la espiroqueta, fenómeno comprobado *in vitro* (Williams y Austin 1992). Puede presentarse nefritis asociada a proteinuria, azotemia, cilindruria, piuria y hematuria, que puede progresar a neuropatía severa (Levy y Dreesen 1992, Azuma y col 1994). Esta enfermedad en caninos ha sido descrita en América del Norte, Europa y Asia (Azuma y col 1994, Soares y col 2000).

La terapia antibiótica es en base a tetraciclina, penicilina, ampicilina o amoxicilina, más efectivas por poseer una mejor absorción, sin embargo doxicilina es la más indicada debido a su característica lipoproteica, que confiere mayor penetración en el tejido (Appel 1990, Levy y Dreesen 1992). En cuanto a la prevención existen vacunas comerciales para caninos con bacterinas íntegras o completas, vacunas con subunidades de proteínas que contienen principalmente a proteínas de superficie OspA, OspB, OspC, y vacunas con proteínas recombinantes (Soares y col 2000).

Existen pocos estudios de borreliosis en felinos. La espiroqueta asociada a *Felis catus* es *B. burgdorferi*, pero su incidencia en áreas enzoóticas es muy baja (Appel 1990, Soares y col 2000). Se sostiene que los felinos son más resistentes a la espiroqueta, con sólo unos pocos signos clínicos relatados (Appel 1990). En infecciones experimentales los animales no desarrollan signos clínicos aparentes y al estudio histopatológico no se observa alteraciones (Soares y col 2000). Estudios seroepidemiológicos por medio de ELISA indirecto demostraron una seroprevalencia de 20 a 35% en áreas donde hay parasitismo por *I. scapularis* en Estados Unidos (Burgess 1992).

En bovinos infectados con el patógeno se ha descrito aumento del volumen articular, mialgia, fiebre, laminitis, bajas en la producción y aborto (Wells y col 1993). Otro signo observado es el desarrollo de dermatitis digital. Estudios en Europa (Blowey y col 1994) y en Norte América implican a una espiroqueta como causa de dermatitis digital de etiología desconocida (Blowey y col 1992). En ovinos también hay registros de esta espiroqueta como causante de enfermedad (Ogden y col 1994). La enfermedad de Lyme en rumiantes ha sido reportada en Norte América y en Europa, pero estudios seroepidemiológicos demuestran que animales positivos a la espiroqueta en su mayoría son asintomáticos (Soares y col 2000).

La enfermedad de Lyme en equinos provoca pérdida de peso, claudicación esporádica, laminitis, fiebre, aumento articular, rigidez muscular, uveítis anterior y signos neurológicos como depresión, alteración del comportamiento, disfagia y encefalitis (Parker y White 1992). Artritis y panuveítis han sido reportados en animales de edad avanzada (Burgess y col 1986^b). La enfermedad de Lyme en equinos está bien descrita en Estados Unidos. Estudios epidemiológicos demuestran seropositividad de un 12% a 75% en animales asintomáticos (Parker y White 1992).

5.5 DIAGNÓSTICO

Excepto en aquellos pacientes con EMC, el diagnóstico usualmente se basa en el reconocimiento de los signos clínicos y en pruebas serológicas donde se pesquisan anticuerpos contra *B. burgdorferi* a través de ELISA y Western Blotting (Steere y col 2004). Sin embargo, existen otros métodos para su determinación.

El diagnóstico de borreliosis puede ser realizado a través de frotis de sangre periférica usando tinción de Giemsa o el método Fontana, pero para que estos métodos sean útiles, se requiere niveles de alta espiroquetemia en los pacientes infectados (Matton y Melckebeke 1990). También es posible realizar frotis teñidos con Giemsa a partir de tejidos de garrapata como intestino medio, glándula salival y hemolinfa (Burgdorfer y col 1982, Soares y col 2000). La recuperación puede realizarse a través de filtración utilizando microfiltros de 0.20 a 0.45 μm (Jobe y col 1993). Para el aislamiento se utiliza medio BSK, medio Kelly, medio Stoenner o similares, donde se siembran tejidos como sangre, fragmentos de tejido de garrapata o biopsias de piel de pacientes con EMC, observándose crecimiento de la espiroqueta a 33°C en aproximadamente siete días (Soares y col 2000). El aislamiento de *Borrelia* también es posible realizarlo a partir de saliva, fragmentos de glándula salival e intestino de garrapatas *Ixodes scapularis*, *I. s. dammini*, *I. pacificus*, *I. persulcatus*, *I. ricinus*, *I. ovatus*, *A. americanum*, *Dermacentor variabilis* entre otras (Miyamoto y col 1992).

Las pruebas serológicas son negativas durante las primeras dos semanas de infección y dependen mayormente de la detección de una respuesta positiva a IgM, con la probabilidad de ser un falso positivo (Steere y col 1987, Steere y col 2004).

La inmunohistoquímica es un método que presenta excelentes resultados ya que permite la observación de borrelia, la caracterización microscópica de la lesión y muestra marcadores antigénicos del patógeno en el tejido, sin embargo, la dificultad de obtención de tejidos en humanos hacen que esta técnica sea poco utilizada (Lebech y col 1995).

La inmunofluorescencia indirecta es un método subjetivo para ser utilizado como diagnóstico de la enfermedad de Lyme, pudiendo emplearse ocasionalmente cuando los datos clínicos y epidemiológicos ayudan al diagnóstico (Bennett 1995). Es usada en tejidos de garrapata para la observación de espiroquetas, sin embargo, esta técnica presenta reacción cruzada y es inespecífica (Burgdorfer 1993).

La técnica de ELISA de captura fue utilizada en tejidos de garrapata *I. dammini* para la detección de antígenos de *B. burgdorferi* con buenos resultados. También se utilizaron anticuerpos policlonales. El método de ELISA indirecto ha sido ampliamente utilizado para la pesquisa de anticuerpos anti-garrapata en humanos de áreas en riesgo, donde ocurren enzootias de enfermedad de Lyme, babesiosis humana y ehrlichiosis humana. Este método sirve como herramienta para el conocimiento epidemiológico de enfermedades, además de comprobar la interacción de la garrapata con el patógeno a través de anticuerpos anti-saliva (Soares y col 2000).

A pesar de haber sido demostrada igual sensibilidad y especificidad entre inmunofluorescencia y ELISA la mayoría de los estudios revelan la superioridad de ELISA, además de una mayor operacionalidad (Soares y col 2000). También se compararon los resultados obtenidos entre ELISA e IF en perros, en donde ELISA demostró nuevamente ser más eficiente (Magnarelli y col 1984^d). En 1988 se desarrollaron estudios utilizando ELISA indirecto para la detección de anticuerpos de clase IgG e IgM en humanos, observándose ausencia de reacción cruzada heteróloga entre *B. burgdorferi*, *Leptospira canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippotyphosa* y *L. wolffi*, y hubo apenas una leve reacción cruzada con *Treponema sp.* Los autores concluyen que este método puede ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme y para el diagnóstico diferencial con otras espiroquetosis (Magnarelli y Anderson 1988).

Western blotting también ha sido utilizado secundariamente como método confirmatorio en la obtención de un resultado definitivo, en aquellos casos en los que no es posible confirmar la enfermedad sólo a través de ELISA. En humanos con enfermedad de Lyme se demostró la superioridad del inmunoblotting por sobre ELISA, pues esta técnica posee mayor sensibilidad y especificidad. La aplicación de este método en canes y bovinos también comprobó su superioridad (Soares y col 2000), sin embargo, esta prueba debe seguir ciertos criterios de interpretación, pues se observan variaciones antigénicas regionales entre las cepas de borrelia además de la existencia de especies distintas y homólogas (Rahn y Malawista 1991, Baranton y col 1992), debiendo establecerse cualidades de bandas reactivas de acuerdo al antígeno utilizado para cada región estudiada, y también cantidades de bandas, con un número no menor a cinco (Steere 1989).

La técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR) es la más precisa de los métodos, pues garantiza un resultado específico a través de la amplificación del ADN del agente. Esta técnica ha sido empleada en fluidos y tejidos de humanos, animales y fragmentos de garrapata, sin embargo, la desventaja de la aplicación de este método es su alto costo (Soares y col 2000).

5.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las dificultades al diagnosticar surgen cuando la lesión de la piel característica de la enfermedad no está presente o cuando pasa desapercibida tanto para el paciente como para el médico. En este caso, las manifestaciones individuales de la enfermedad tardía pueden sugerir una diversidad de otras enfermedades infecciosas. En estos pacientes con un cuadro agudo de la enfermedad se puede asumir que sufren de influenza, meningitis enteroviral aséptica, hepatitis no icterica o mononucleosis infecciosa (Steere y col 1983^b).

En algunos casos, la enfermedad de Lyme con manifestaciones cardiacas ha sido diagnosticada como miocarditis viral o fiebre reumática atípica (Barbour 1988).

La afección inicial en las articulaciones puede confundirse con infección gonocócica diseminada o en una forma más localizada, a artritis séptica (Jacobs y col 1986). En este caso,

los cultivos bacterianos estándar de líquido articular serán negativos. Otras presentaciones de artritis pueden confundirse con el síndrome de Reiter, ya que la distribución de la afección en las articulaciones en ambos cuadros es similar. Algunos niños en áreas endémicas para la enfermedad han sido erróneamente diagnosticados con artritis reumatoídea juvenil antes de presentar títulos elevados de anticuerpos para la enfermedad de Lyme (Barbour 1988).

Una respuesta positiva al tratamiento con antibióticos usados en pacientes con cuadro neurológico sospechoso de enfermedad de Lyme, descartaría enfermedades tales como esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, neurosífilis o meningitis fúngica, que no remiten con la antibioticoterapia. En el cuadro de neuroborreliosis durante el segundo estado de la enfermedad, el líquido cefalorraquídeo (LCR) usualmente revela pleocitosis linfocítica con células plasmáticas, proteínas elevadas sobre los 100 mg/ml y un “peak” oligoclonal en electroforesis de proteínas (Reik y col 1979, Barbour 1988). La presencia de inmunoblastos y células plasmáticas a la citología del LCR sugieren linfoma o manifestación de afección de las meninges en mieloma múltiple (Barbour 1988).

5.7 TRATAMIENTO

En términos generales, las garrapatas del género *Ixodes* requieren de al menos 24-72 horas de adherencia sobre un hospedador para la transmisión exitosa de la espiroqueta a un hospedador susceptible. La remoción de la garrapata dentro de las primeras 24 horas de adherencia es usualmente suficiente para prevenir la enfermedad (Steere y col 1987, Steere y col 2004). Si una ninfa de *I. scapularis* es encontrada adherida a la piel, y debido al inconveniente que significa el diagnosticar la enfermedad ante de las dos semanas posteriores a la mordida de garrapata, se recomienda el tratamiento profiláctico por 10 a 20 días, sin pruebas serológicas. Lo más usado en adultos es doxiciclina, y en niños la amoxicilina (Steere y col 2004). En adultos, una dosis única de 200 mg de doxiciclina usualmente es suficiente para prevenir la infección (Nadelman y col 2001, Steere y col 2004). En general, existen varios protocolos según la etapa en la que se encuentre la enfermedad, como los descritos a continuación en la Tabla 3 (Rahn y Malawista 1991).

Los pacientes con anomalías neurológicas requieren tratamiento antibiótico intravenoso, usualmente ceftriaxona (Steere y col 2004).

La artritis de Lyme puede ser tratada con terapia oral o intravenosa, pero la terapia oral presenta la ventaja de ser fácilmente aplicable, con bajos efectos colaterales y ser la alternativa de menor costo (Logigian y col 1990). En pacientes con inflamación articular que persiste después de dos meses de antibioticoterapia oral o un mes de antibioticoterapia intravenosa, y con resultados de PCR negativos, se tratan con antiinflamatorios no esteroideos, drogas antirreumáticas o sinovectomía a través de artroscopía (Steere y col 2004).

Tabla 3. Antibiótico terapia para determinadas etapas de la enfermedad de Lyme (Rahn y Malawista 1991).

ETAPA DE LA ENFERMEDAD	DROGA	DOSIS DIARIA	DIAS DE TRATAMIENTO
• Infección temprana	1. Doxiciclina	100 mg c/12 hrs.	10 a 21
	2. Amoxicilina	500 mg c/8 hrs.	10 a 21
	3. Eritromicina	250 mg c/6 hrs.	10 a 21
• Manifestaciones neurológicas			
a. Parálisis facial	1. Doxiciclina	100 mg c/12 hrs.	10 a 21
	2. Amoxicilina	500 mg c/8 hrs.	10 a 21
	3. Eritromicina	250 mg c/6 hrs.	10 a 21
b. Otras (ej. Meningitis)	1. Penicilina G	20 mill. UI IV	14 a 21
	2. Ceftriaxona	2 gr. IV	14 a 21
• Manifestaciones cardiacas			
a. Leve	1. Doxiciclina	100 mg c/12 hrs.	30
b. Moderado a severo	1. Penicilina G	20 mill. UI IV	14 a 21
	2. Ceftriaxona	2 gr. IV	14 a 21
• Artritis	1. Doxiciclina	100 mg c/12 hrs.	30
	2. Amoxicilina	500 mg de c/u	30
	+ Probenecid	c/6 hrs.	
	3. Penicilina G	20 mill. UI IV	14
	4. Ceftriaxona	2 gr. IV	14

IV = intravenoso, UI = unidades internacionales

5.8 PREVENCIÓN

Las condiciones ecológicas favorables para el desarrollo de la enfermedad de Lyme, el incremento en el número de casos y el reto que significa la prevención, predicen que esta infección será una continua preocupación en Salud Pública (Steere y col 2004).

Es así como se han desarrollado múltiples estrategias enfocadas en prevenir la adquisición de la enfermedad, las cuales incluyen medidas de protección personal como el uso de ropa protectora, repelentes o acaricidas, chequeo y remoción de garrapatas adheridas a piel, modificaciones en el área del jardín en las zonas residenciales o áreas cercanas (Figura 12).



Figura 12. Las actividades de riesgo pueden atenuarse tomando ciertas medidas de protección y prevención⁹.

Sin embargo, estas medidas son difíciles de llevar a cabo regularmente durante el verano. Intentos de controlar la infección a gran escala por medio de la erradicación de los ciervos o el uso masivo de acaricidas, medidas que pudieran resultar efectivas, tienen limitada aceptación pública (Hayes y Piesman 2003, Steere y col 2004). Nuevos métodos para el control de garrapatas que incluyen el uso de acaricidas en roedores y ciervos, están siendo desarrollados los cuales pudieran ser de utilidad en el futuro. Estos métodos van directamente relacionados con la época del año y el ciclo de vida de la garrapata en la naturaleza (Steere y col 2004). En primavera, usar repelente de ácaros, chequeo de garrapatas en el cuerpo y ropa, tratamiento antibiótico profiláctico contra la mordida de garrapata, manejo de la vegetación y jardines, rociar acaricida para demarcar perímetro seguro. En verano, manejo de la vegetación y jardines, rociar acaricida para demarcar perímetro seguro. Durante el otoño usar repelente de ácaros, chequeo de garrapatas en el cuerpo y ropa, tratamiento antibiótico profiláctico contra la mordida de garrapata. Manejo de la vegetación y jardines, rociar acaricida para demarcar perímetro seguro. Eliminación o erradicación de ciervos. Aplicación de acaricida a los ciervos (aún en duda por tratarse de nuevas propuestas) (Hayes y Piesman 2003) (Figura 13).

También está indicado el tratamiento antibiótico profiláctico posterior a la mordida de una garrapata, consistente en una única dosis de 200 mg de doxiciclina administrada dentro de las primeras 72 horas después del ataque. Esto tendría una eficacia de un 87% en la prevención de EMC (Hayes y Piesman 2003).

En los '90, fueron desarrolladas vacunas recombinantes con OspA, las cuales mostraron ser seguras y efectivas en la prevención de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos. Una de estas vacunas fue desarrollada comercialmente, pero la aceptación pública y de los médicos fue limitada, por lo que fue retirada del mercado en 2002. Algunas de las razones de esta limitada aceptación se debió al bajo riesgo que presenta la enfermedad en la mayor parte del país, la necesidad de re-inyección cada año o cada dos años, y el alto costo de la prevención en comparación al costo del tratamiento antibiótico a comienzos de la infección, además de que teóricamente preocupaba que la vacunación provocara artritis autoinmune, hecho que nunca fue probado (Steere y col 2004).

⁹ <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/resources/handbook.pdf> Revisado: 12/08/2008

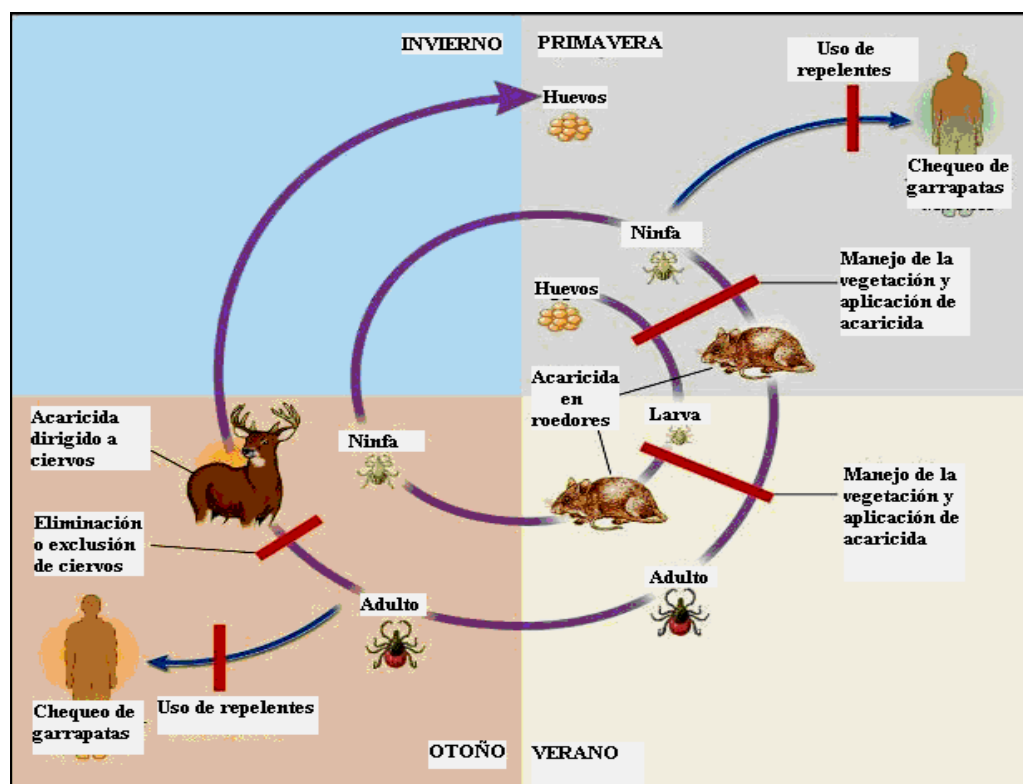


Figura 13. Etapas de aplicación de medidas protectivas y preventivas según estación del año, durante el ciclo de transmisión de la enfermedad de Lyme (Hayes y Piesman 2003).

Por ahora, el control de la enfermedad de Lyme seguirá dependiendo de las medidas de protección personal y una apropiada terapia antibiótica ante la sospecha de mordida de garrapatas (Hayes y Piesman 2003, Steere y col 2004), ya que la erradicación de la enfermedad de Lyme no es posible debido a que *B. burgdorferi* está diseminada en la naturaleza y es mantenida en ciclos de vida enzoóticos (Porcella y Schwan 2001).

5.9 EPIDEMIOLOGÍA

5.9.1 La emergencia de la enfermedad de Lyme en el hombre

Durante la colonización europea de los Estados Unidos, las tierras boscosas de Nueva Inglaterra fueron convertidas en granjas y los ciervos fueron cazados casi hasta su extinción (Spielman 1994). Sin embargo, durante el siglo XX las condiciones se tornaron favorables para la ecología de la enfermedad de Lyme. Las granjas se convirtieron en bosques produciendo un resurgimiento en las poblaciones de ciervos y de roedores, creando condiciones ideales para un mayor desarrollo y sobrevivencia de las garrapatas (Guerra y col 2002). Finalmente, estas áreas boscosas fueron altamente pobladas por el hombre y los ciervos, sin predadores donde además la caza de éstos mismos fue prohibida (Steere y col 2004).

Durante los últimos 40 años la enfermedad se ha diseminado por todo el Noreste de los Estados Unidos (CDC 2002, CDC 2007) con brotes de la enfermedad en algunas áreas costeras y zonas suburbanas cerca de Boston, New York, Philadelphia y Baltimore, donde se encuentran algunos de los centros urbanos más grandes del país (Steere y col 2004). Ya para el año 2000 la incidencia de los casos reportados en Connecticut, el estado con mayor frecuencia de reportes de enfermos de Lyme, fue de 111 por cada 100.000 habitantes (CDC 2002). Sin embargo, la mayoría de los casos aun se agrupan en focos, particularmente en dos condados hacia el Sudeste del pueblo de Lyme (Steere y col 2004).

En Europa se sabe que el agente de la enfermedad de Lyme se distribuye por las áreas boscosas del continente. La mayor frecuencia de reportes de la enfermedad pertenece al centro de Europa, particularmente en Alemania, Austria, Eslovenia y Suecia (Steere y col 2004).

5.9.2 Variables que influyen en el riesgo de adquirir la enfermedad de Lyme

Las áreas boscosas que albergan un gran número de vectores, hospedadores mamíferos, y el reservorio de la espiroqueta son consideradas zonas de alto riesgo para la enfermedad (Glass y col 1995), que puede verse potenciado al incrementar el número y la prevalencia de la infección en los vectores (Ostfeld y col 2006). Virtualmente la incidencia de todas las zoonosis transmitidas por vectores varía substancialmente año a año (Gubler y col 2001, Ostfeld y col 2006). El determinar las causas de esta variación interanual del riesgo entomológico facilitaría el desarrollo y despliegue de las medidas preventivas, reduciendo potencialmente la carga de las enfermedades (Ostfeld y col 2006).

El riesgo de la exposición de los humanos a la enfermedad ocurre al entrar al hábitat de las garrapatas, principalmente los bosques (Ostfeld 1997, Ostfeld y col 2006). El riesgo se mide en función a la densidad de ninfas infectadas, la cual es producto del total de la densidad de las ninfas (DDN) y la prevalencia de la infección en las ninfas (PIN). Determinar la causa de la variación en la densidad de ninfas infectadas (DNI) y sus componentes es un importante acierto con implicancias ecológicas y epidemiológicas (Ostfeld y col 2006). Estudios previos de los factores que influyen DNI y DDN se han enfocado en la importancia de la variabilidad climática y en la abundancia y distribución del ciervo de cola blanca *Odocoileus virginianus* en los Estados Unidos. Bajo condiciones de laboratorio se observa una alta mortalidad de las garrapatas al ser expuestas a una baja humedad y a altas temperaturas (Ostfeld y col 2006), debido al reducido tamaño de su cuerpo que es particularmente susceptible a la pérdida de agua (Subak 2003). En consecuencia, primaveras y veranos calurosos y/o secos han sido señalados como climas que reducirían subsecuentemente la densidad de las ninfas y el riesgo de la enfermedad de Lyme (Subak 2003, McCabe y Bunnell 2004, Ostfeld y col 2006).

Las fuentes de alimento para los hospedadores de las garrapatas también debiera ser importante para medir el riesgo de la enfermedad de Lyme. Los bosques de roble (*Quercus spp.*) que dominan gran parte de las zonas endémicas para la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, producen bellotas, convirtiéndose en una fuente importante de alimento para muchos vertebrados, incluyendo a los reservorios de la enfermedad tales como ratones, ardillas y a los ciervos, que son los hospedadores de las garrapatas. Este alimento puede influir directamente en la densidad de población de los roedores, así como el espacio usado por los

ciervos y como consecuencia, influir también en el riesgo de contraer la enfermedad (Ostfeld y col 2006).

Larvas y ninfas de *I. scapularis* se alimentan sobre *Peromyscus leucopus*, el reservorio más competente de la enfermedad (Ostfeld y col 2006). El alto éxito que alcanza la garrapata al alimentarse sobre este hospedador, combinado a la alta competencia del reservorio en transmitir la espiroqueta al artrópodo, ha llevado a algunos investigadores a postular que el riesgo de la enfermedad de Lyme varía con la abundancia del roedor (Ostfeld y col 1996, Ostfeld y col 2006). Adultos de esta misma garrapata se alimentan principalmente sobre *Odocoileus virginianus* (Ostfeld y col 2006). Se ha evaluado el impacto que tendría la variación en la abundancia de este ciervo sobre las poblaciones de garrapatas. Cuando este ciervo fue eliminado de ciertas áreas ya sea por la caza o por el encercamiento que éstas sufrieron, la abundancia de la garrapata también se vio fuertemente disminuida, y con ello el riesgo de contraer la enfermedad (Daniels y col 1993, Ostfeld y col 2006).

5.9.3 Distribución geográfica

La epidemiología de la enfermedad de Lyme en los animales y el hombre presenta características variadas de acuerdo a la región geográfica en estudio dada la existencia de distintas genoespecies y cepas de *B. burgdorferi*, así como también la diversidad de garrapatas vectores, la interacción vector-patógeno y el efecto de los distintos ecosistemas (Baranton y col 1992, Bennett 1995, Yoshinari y col 1997).

La enfermedad de Lyme ha sido descrita en América del Norte, América Central, América del Sur, Asia, África, Europa y Australia (Bennett 1995, Barbour y col 1996).

En América del Sur esta enfermedad ha sido descrita en Argentina (Stanchi y Balague 1993), Bolivia (Ciceroni y col 1994) y Brasil (Costa y col 1996, Soares y col 2000), Venezuela, Colombia, Perú (Glenny y col 2004) y Chile (Neira y col 1996). Sin embargo, los reportes hechos en Sudamérica se basan sólo en hallazgos de tipo clínicos y serológicos, evidencia insuficiente para confirmar la presencia de la enfermedad. El aislamiento y cultivo de la espiroqueta es la única prueba de laboratorio aceptada para confirmar la presencia de la bacteria y la existencia de la enfermedad en un país (Neira y col 1996). Pero en Brasil se sabe que la especie de *Borrelia* existente, aislada a partir de garrapatas y marsupiales, posee características antigénicas homólogas a las de *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinni* y *B. afzelii*, detectadas a través de ELISA y Western Blotting (Yoshinari y col 1995, Yoshinari y col 1997), país en el cual la enfermedad fue caracterizada como zoonosis emergente de interés multidisciplinario (Yoshinari y col 1995).

En Europa Lyme borreliosis está presente por todo el continente exceptuando las zonas cálidas (Sicilia y sur de España) y frías (norte de Escandinavia y norte de Rusia). A partir de 1263 cultivos de *B. burgdorferi* de 26 países de Europa, fue posible identificar la presencia de *B. garinni* (39,7%), *B. afzelii* (37,1%), *B. burgdorferi* s.s. (15,9%), *B. valaisiana* (6,7%) y *B. lusitaniae* (0,6%) (Derdáková y Lencáková 2005).

En algunas zonas de Asia han sido descritas *B. garinii* (Baranton y col 1992) *B. afzelii* (Canica y col 1993), y a *B. sinica* en China (Masuzawa y col 2001), y a *B. japonica* (Marconi y col 1995), *B. turdi* y *B. tanukii* en Japón (Fukunaga y col 1996).

En Ontario Canadá, desde noviembre de 1988 es considerada una enfermedad de notificación obligatoria. Una publicación hecha en el 2006 muestra que un total de 172 casos fueron reportados entre 1999-2004, de los cuales 31 (18%) fueron adquiridos en Ontario y 110 (64%) fueron asociados a viajes. La mayoría de los reportes tienen como fecha de inicio entre junio y septiembre. La distribución para hombres (n=84) y mujeres (n=87) es casi la misma, y el mayor número de casos se presentó en pacientes de entre 50-59 años para las mujeres, y 40-49 años para los hombres¹⁰.

Anualmente se reportan en Europa entre 14-140 nuevos casos de la enfermedad por cada 100.000 habitantes. La más alta incidencia la muestran Eslovenia y Austria con 120 y 130 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente, y en Eslovaquia en cambio, la incidencia es de tan sólo 14 casos por cada 100.000 habitantes (Derdáková y Lencáková 2005).

En Brasil, la enfermedad de Lyme fue caracterizada a través de estudios clínicos, serológicos, epidemiológicos y respuesta a tratamiento, realizados en perros, bovinos, animales silvestres y garrapatas, y para 1997 habían sido reportados 30 casos de la enfermedad en seres humanos similar a la enfermedad de Lyme (Yoshinari y col 1997). Posteriormente en Sao Paulo, a través de ELISA indirecto se comprobó una seroprevalencia del agente de un 9,7% y un 20% en perros de un área donde fueron descritos casos de la enfermedad similar a Lyme en humanos (Soares y col 2000).

En los Estados Unidos se ha aislado *Borrelia andersonii*, *Borrelia bissettii* y *Borrelia burgdorferi* sensu stricto de las cuales esta última es patógena para el ser humano. El Noreste del país presenta la mayor prevalencia de la enfermedad (Johnson y col 1984, Clark y col 2005). La vigilancia epidemiológica de la enfermedad de Lyme comenzó en 1982 a cargo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), División de Enfermedades Infecciosas Transmitidas por Vectores. Ya para el año 1991 se declaró como enfermedad de notificación obligatoria en el país. Para efectos de vigilancia epidemiológica, los reportes de la enfermedad de Lyme se definieron bajo los siguientes parámetros, los que no son aplicables para un diagnóstico clínico: diagnóstico clínico de eritema migratorio mayor o igual a 5 cm. de diámetro o al menos una de las siguientes manifestaciones de enfermedad musculoesquelética, neurológica o cardiovascular con confirmación de laboratorio de la infección con *B. burgdorferi*. En el año 2000 se reportaron 17.730 nuevos casos (Figura 14) de un total de 44

¹⁰ <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/dr3221ea.html> Descriptive epidemiology of Lyme disease in Ontario: 1999-2004. Public Health Agency of Canada Revisado: 10/06/2008

estados de los cuales 12 aportaron con 16.877 casos, es decir, el 95% de las notificaciones (CDC 2002).

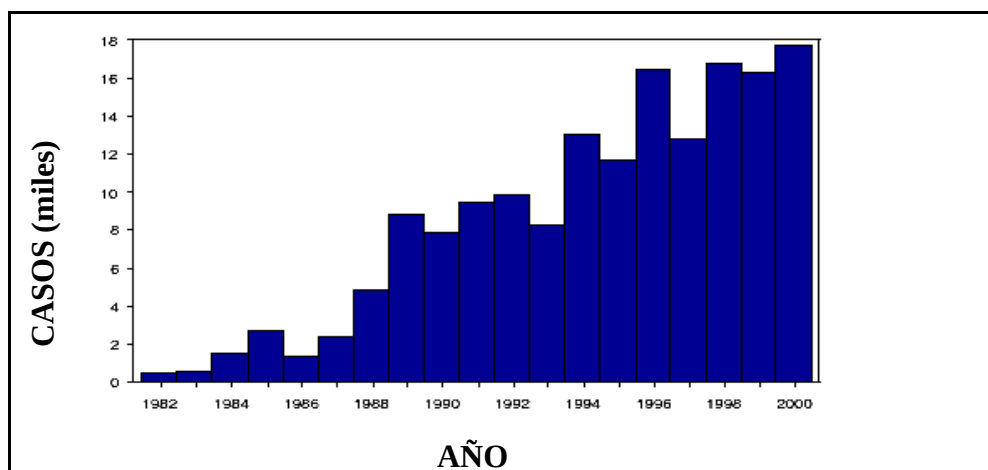


Figura 14. Número de casos reportados por año de pacientes con enfermedad de Lyme en los Estados Unidos durante los años 1982 y 2000 (CDC 2002).

La mayor incidencia se presentó en el Noreste, Atlántico Medio y Centro Norte de los Estados Unidos. Durante ese año sólo 6 estados no mostraron reportes: Colorado, Georgia, Hawaii, Montana, Nuevo México y Dakota del Sur. De los 17.730 reportes de ese año, 12.977 (73,2%) pacientes reportaron el inicio de la enfermedad, 7.427 (57,2%) ocurrieron durante junio y julio y menor a un 5,8% ocurrió durante los meses de enero, febrero y diciembre del 2000, lo que indica el máximo nivel estacional en las actividades de ninfas infectadas en la búsqueda de hospedadores durante mayo y julio (primavera-verano del hemisferio norte) en áreas donde la enfermedad de Lyme es endémica. Los hallazgos en este reporte están sujetos al menos a tres limitaciones. Primero, la enfermedad de Lyme es reportada bajo vigilancia pasiva, lo que podría significar sub-reportes. Por lo tanto, la distribución y demografía de los reportes pudiera estar sesgada. Segundo, la enfermedad de Lyme pudiera ser sub-reportada en áreas donde la enfermedad es endémica y sobre-reportada en áreas donde no es endémica. Tercero, no todos los pacientes con enfermedad de Lyme presentan las manifestaciones típicas, otros síntomas pudieran ser confundidos con la enfermedad y que los exámenes de laboratorio pudieran ser inexactos (CDC 2002).

La última publicación del año 2007 arroja 64.382 nuevos casos de enfermedad de Lyme reportados al CDC durante los años 2003-2005, de los cuales 59.770 casos (93%) fueron reportados en los diez estados donde la enfermedad es endémica: Connecticut, Delaware, Maryland, Massachussets, Minnesota, New Jersey, New York, Pennsylvania, Rhode Island y Wisconsin, estados en los cuales la incidencia es de 29,2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en el periodo de tres años, y de 29,1 para el año 2003, 26,8 para el año 2004 y 31,6 para el año 2005 (CDC 2007) (Tabla 4).

Información sobre la edad y sexo de los pacientes estaba disponible en 62.206 de los casos reportados (97%). La edad media de los pacientes fue de 41 años, donde la edad de los pacientes seguía una distribución bimodal, el 61% de los reportes fueron hechos entre 5-14 años y 45-54 años posiblemente como resultado de una mayor exposición a garrapatas infectadas, a la baja frecuencia del uso de medidas protectivas y por un mayor uso de los servicios médicos y por lo tanto, mayores reportes de casos (sesgo). Los hombres representaban el 54% de los reportes totales (Figura 15) (CDC 2007).

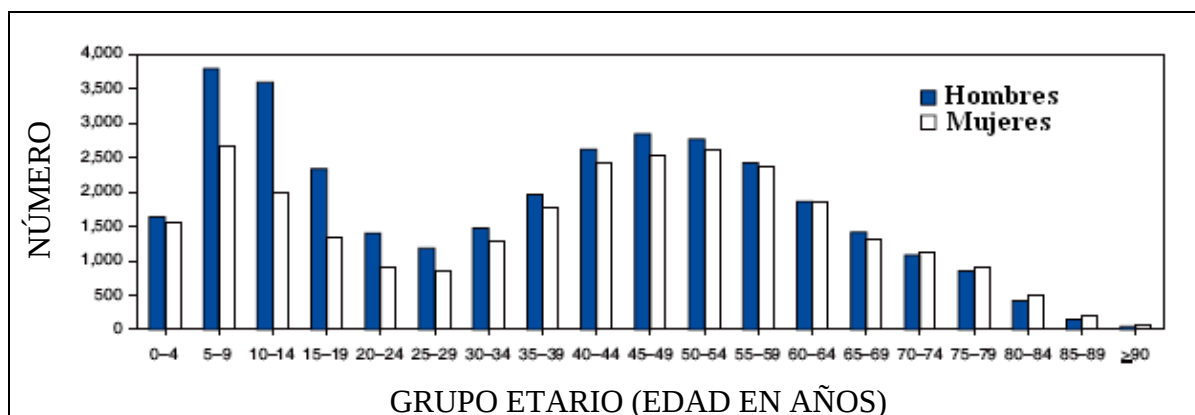


Figura 15. Número* de reportes de enfermedad de Lyme por sexo y grupo etario, Estados Unidos, periodo 2003-2005 (*N=62.206) (CDC 2007).

Registros de 31.961 casos (50%) especificaron la raza del paciente, donde el 97% correspondían a blancos, 2% a afroamericanos, y menos de un 1% a pacientes provenientes de las islas del Asia/Pacífico, Indios Americanos y Nativos de Alaska. Durante este periodo, 49.157 (76%) pacientes reportaron el inicio de la enfermedad, de éstos el 7% indicó mayo, 25% en junio, 29% en julio y 13% en agosto, menor al 8% lo hicieron entre el periodo diciembre-marzo. EMC fue reportado en el 70% de los casos, artritis en el 30%, parálisis facial en el 8%, radiculopatía en el 3%, meningitis o encefalitis en el 2% y bloqueo cardiaco en menos del 1% de los casos (CDC 2007).

Se ha calculado la seroprevalencia de la enfermedad de Lyme en diversos animales. En Estados Unidos, la seroprevalencia en bovinos asintomáticos fue estimada en un 75% (Parker y White 1992), entre 12% a 34% para equinos asintomáticos (Bernard y col 1990, Cohen y col 1992) y en canes la prevalencia puede llegar a ser superior al 50% en animales asintomáticos de áreas endémicas para la enfermedad de Lyme en humanos (Greene 1990). En Japón, un estudio hecho en 970 bovinos indicó que la seroprevalencia de la enfermedad está en torno al 25% (Takahashi y col 1993). En el caso de Brasil, la prevalencia de anticuerpos de clase IgG en bovinos asintomáticos de la región sudeste fue estimada en un 72.51% (Soares y col 2000).

La prueba de ELISA indirecto también ha sido empleada para el estudio en animales silvestres como roedores, cérvidos, marsupiales, carnívoros y aves, herramienta con la cual se han realizado estudios epidemiológicos de la enfermedad de Lyme alrededor del mundo, además

de servir en la identificación de aquellos animales centinelas (Gill y col 1994, Soares y col 2000).

Tabla 4. Número de nuevos reportes y tasa anual* de casos de enfermedad de Lyme, por año y por Estado en los Estados Unidos, periodo 2003-2005 (CDC 2007).

ESTADO	<u>Número</u>			<u>Tasa</u>			ESTADO	<u>Número</u>			<u>Tasa</u>		
	2003	2004	2005	2003	2004	2005		2003	2004	2005	2003	2004	2005
Alabama	8	6	3	0,16	0,13	0,07	Montana	0	0	0	0	0	0
Alaska	3	3	4	0,46	0,46	0,6	Nebraska	2	2	2	0,12	0,11	0,11
Arizona	4	13	10	0,07	0,23	0,17	Nevada	3	1	3	0,13	0,04	0,12
Arkansas	0	0	0	0	0	0	New Hampshire	190	226	265	14,76	17,39	20,23
California	86	48	95	0,24	0,13	0,26	New Jersey +	2887	2698	3363	33,42	31,02	38,58
Colorado	0	0	0	0	0	0	New Mexico	1	1	3	0,05	0,05	0,16
Connecticut +	1403	1348	1810	40,28	38,47	51,56	New York +	5399	5100	5565	28,13	26,53	28,9
Delaware +	212	339	646	25,93	4083	76,58	North Carolina	156	122	49	1,86	1,43	0,56
Distrito de Columbia	14	16	10	2,49	2,89	1,82	North Dakota	0	0	3	0	0	0,47
Florida	43	46	47	0,25	0,26	0,26	Ohio	66	50	58	0,58	0,44	0,51
Georgia	10	12	6	0,12	0,14	0,07	Oklahoma	0	3	0	0	0,09	0
Hawaii	0	0	0	0	0	0	Oregon	16	11	3	0,45	0,31	0,08
Idaho	3	6	2	0,22	0,43	0,14	Pennsylvania+	5730	3985	4287	46,34	32,12	34,49
Illinois	71	87	127	0,56	0,68	0,99	Rhod Island +	736	249	39	68,39	23,04	362
Indiana	25	32	33	0,4	0,51	0,53	South Carolina	18	22	15	0,43	0,52	0,35
Iowa	58	49	89	1,97	1,66	3	South Dakota	1	1	2	0,13	0,13	0,26
Kansas	4	3	3	0,15	0,11	0,11	Tennessee	20	20	8	0,34	0,34	0,13
Kentucky	17	15	5	0,41	0,36	0,12	Texas	85	98	69	0,38	0,44	0,3
Louisiana	7	2	3	0,16	0,04	0,07	Utah	2	1	2	0,09	0,04	0,08
Maine	175	225	247	13,4	17,08	18,69	Vermont	43	50	54	6,95	8,05	8,67
Maryland +	691	891	1235	12,54	16,03	22,05	Virginia	195	216	274	2,64	2,9	3,62
Massachussets+	1532	1532	2336	23,81	23,88	36,51	Washington	7	14	13	0,11	0,23	0,21
Michigan	12	27	62	0,12	0,27	0,61	West Virginia	31	38	61	1,71	2,09	3,36
Minnesota +	474	1023	917	9,37	20,06	17,87	Wisconsin +	740	1144	1459	13,52	20,77	26,35
Mississippi	21	0	0	0,73	0	0	Wyoming	2	4	3	0,4	0,79	0,59
Missouri	70	25	15	1,23	0,43	0,26	TOTAL	21273	19804	23305	7,32	6,74	7,86

* Por cada 100.000 habitantes, usando censos estimados a mitad del año.

+ Indica estados donde la enfermedad es endémica

5.9.4 Chile

En Chile el primer informe de la enfermedad en humanos fue realizado en 1989 a partir de un estudio realizado en pacientes con patología neurológica de etiología no precisada. El estudio de 25 pacientes se basó en diagnóstico clínico y serológico a través de ELISA. Sin embargo, el agente no pudo ser aislado para su confirmación (Barahona y col 1989).

Posteriormente se realizó un estudio con 118 pacientes que presentaban signos y síntomas sugerentes de enfermedad de Lyme. Se les practicó pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico clínico. Las muestras de suero fueron sometidas a diagnóstico por ELISA y a su posterior confirmación por Inmunoblot. También se procedió a aislar el agente para su cultivo a partir de muestras de sangre de los pacientes y muestras de garrapatas obtenidas para el estudio. Los resultados obtenidos fueron negativos, lo que llevó a concluir que no se contaba con evidencia suficiente para confirmar la presencia del agente en el país, pero a partir de este estudio surgieron hipótesis tales como la posible existencia de una cepa local de *Borrelia* antigénicamente diferente o con perfil epidemiológico distinto al investigado en el estudio (Neira y col 1996).

En Chile han sido descritas las siguientes especies de garrapatas duras del género *Ixodes*: *I. ricinus*, *I. uriae*, *I. chilensis*, *I. taglei*, *I. stilesi* e *I. sigelos* (Osorio 2001), *I. auritulus*, *I. cornuae* (González-Acuña y col 2004) y del género *Amblyomma*: *A. tigrinum* (Alcaíno y Gorman 1999, Muñoz y Casanueva 2002) y *Amblyomma maculatum* descrita por Donoso en 1953 (Muñoz 2001). Sin embargo, Tagle y Álvarez señalan en 1959 que el registro de *A. maculatum* en Chile corresponde a un error de diagnóstico y que se trataría de *A. tigrinum* (Muñoz y Casanueva 2002). También se han registrado los estados larvarios y ninfales de *A. tigrinum* en las aves silvestres codorniz (*Callipepla californica*), tórtola (*Zenaida auriculata*) y perdiz (*Nothoprocta perdicaria*) (González-Acuña y col 2006) y al ave *Cureus cureus* como hospedador de garrapatas del grupo *Ixodes auritulus* (González-Acuña y col 2004).

También se han descrito varias especies de roedores, algunas de ellas estrechamente emparentadas con el reservorio de *B. burgdorferi* en otros países como por ejemplo *Sigmodon degus*, *Akodon andinus*, *Rattus rattus* (Osorio 2001), *Rattus norvegicus* (González-Acuña y col 2004) y lagomorfos como la liebre *Lepus capensis* (Osorio 2001).

Otro estudio hecho con el objeto de detectar la presencia de *B. burgdorferi* en garrapatas chilenas fue realizado por el Dr. Osorio, de la Universidad de Chile. Un total de 62 garrapatas fueron recolectadas de roedores silvestres (*Abrothrix longipilus*, *Abrothrix olivaceus* y *Rattus rattus*) y un pudú (*Pudu pudu*). Las muestras fueron testeadas a través de PCR. Las garrapatas correspondían a *Ixodes sigelos* obtenidas de los roedores e *Ixodes stilesi* aisladas del cérvido. A pesar de que todos los elementos requeridos para el ciclo enzoótico de *B. burgdorferi* están presentes en el país, los resultados obtenidos por medio de este ensayo fueron negativos. En el estudio hecho por él en garrapatas silvestres, las reacciones de PCR anidadas se diseñaron para detectar la región espaciadora 16-23 S del operón ribosomal de *B. burgdorferi* sensu stricto, usadas para diferenciar entre especies estrechamente relacionadas o entre cepas dentro de una misma especie, en este caso, para diferenciar un amplio conjunto de cepas dentro del grupo de *B. burgdorferi* sensu stricto. Los resultados obtenidos con los

ensayos de PCR anidada, indicaron que las garrapatas silvestres recolectadas no estaban colonizadas por *B. burgdorferi* sensu stricto, lo que no permitió descartar la presencia de dicha espiroqueta en garrapatas chilenas ni mucho menos en Chile, pues para eso se debería realizar la recolección de un número mayor de garrapatas y que el estudio abarcara una área geográfica más extensa. Los hallazgos clínicos mencionados y los resultados negativos obtenidos por serología pudieran deberse a que las garrapatas silvestres estén colonizadas por otras especies del complejo *B. burgdorferi* sensu lato. Por lo tanto, en el futuro la mejor estrategia sería realizar un estudio de PCR con partidores de amplio espectro en muestras clínicas de pacientes sospechosos de la enfermedad de Lyme, con el fin de demostrar directamente en los casos estudiados si alguna espiroqueta del grupo *B. burgdorferi* sensu lato es responsable de la patología (Osorio 2001).

El 23 de Enero de 2008, el Colegio Médico de Chile denunció que al menos cinco facultativos que realizan actualmente su beca de psiquiatría en el Hospital del Salvador en la comuna de Providencia en la Región Metropolitana, sufrieron mordeduras de garrapatas de ratón, las que podrían haberles transmitido la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Los afectados manifestaron que en el 2007 detectaron la presencia de roedores en la residencia. Posteriormente sufrieron lesiones cutáneas las que atribuyeron a picaduras de pulgas. Tras capturar un insecto y enviarlo a analizar, confirmaron que se trataba de una garrapata propia de los roedores. Se procedió entonces a la toma de muestras de sangre de los posibles afectados, las que fueron enviadas al Instituto de Salud Pública (ISP). Cuatro de los 15 médicos muestreados resultaron positivos y uno indeterminado para la presencia de anticuerpos anti *Borrelia*. Refiriéndose a los resultados, el presidente del Colegio Médico de ese entonces, Dr. Juan Luis Castro, señaló que la confirmación de los resultados se hacen por Western Blotting, prueba que se realiza en la Clínica Mayo en Estados Unidos. Ante este hecho el Hospital del Salvador comunicó el envío de muestras para un segundo análisis a la Universidad Católica de Chile para descartar falsos positivos. Sólo si se confirmaran muestras positivas se enviarían éstas a Estados Unidos¹¹.

Frente a este hecho, el 25 de Enero de 2008 el Subsecretario de Redes Asistenciales, Ricardo Fábrega, declaró que en Chile no existe la enfermedad de Lyme ni su agente, y que los análisis hechos a los afectados no confirman la presencia de la enfermedad. Por su parte, la doctora en infectología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Katia Abarca, descartó la existencia de la enfermedad de Lyme y su vector¹².

En otra declaración hecha el 25 de Enero de 2008 por el Dr. Juan Luis Castro, se señaló que al contrario de lo que algunas autoridades de Salud han afirmado, en el país sí existe esta enfermedad producida por la mordedura de garrapata de ratón al ser humano. La afirmación hecha se basa en el caso de la docente María Angélica Bustos, que declaró haber sido mordida por una garrapata de ratón en Septiembre de 2005, en la escuela del Hospital Psiquiátrico El Peral, en Puente Alto. Tras el examen serológico, los resultados dieron positivos para borreliosis. Las muestras enviadas a la Clínica Mayo en Estados Unidos

¹¹ <http://www.colegiomedico.cl/Default.aspx?tabid=691> Revisado: 14/08/2008

¹² http://www.redsalud.gov.cl/noticias/noticias.php?id_n=72 Revisado: 14/08/2008

arrojaron resultados indeterminados no desestimando la presencia de la espiroqueta, sugiriendo entonces estudiar la posibilidad de una cepa específica de Chile¹³.

5.10 EFECTO DEL CALENTAMIENTO GLOBAL, CAMBIO CLIMÁTICO Y GLOBALIZACIÓN EN LA ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE LYME

5.10.1 Introducción

La vida humana y de otros organismos dependen de la dinámica del sistema climático de la tierra. Las interacciones de la atmósfera, océanos, biosfera terrestre y marina, criosfera y la superficie terrestre determinarán finalmente el clima de la tierra (Githeko y col 2000).

Las concentraciones de gases atmosféricos tales como dióxido de carbono, metano y óxido nitroso están incrementado principalmente como consecuencia de las actividades humanas, tales como la combustión de combustibles fósiles, cambio en el uso de los suelos y actividades agrícolas. Como consecuencia de ello se estima que para el año 2100 la temperatura global habrá incrementado entre 1,0-3,5°C, elevando el riesgo de presentación de muchas enfermedades transmitidas por vectores. Los cambios temporales y espaciales en la temperatura, precipitación y humedad que se espera ocurran bajo diferentes escenarios de cambio climático afectarán la ecología y biología de vectores y hospedadores intermediarios y consecuentemente el riesgo de transmisión de enfermedades (Githeko y col 2000).

Existen diversos factores que influyen en la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores tales como, variación climática estacional, estatus socioeconómico poblacional, programas de control de vectores, cambios medioambientales, resistencia a tratamientos, cambio climático y variabilidad climática. Aun cuando la alteración en el comportamiento de estas enfermedades atribuidas al cambio climático son aún desconocidas debido al lento ritmo de cambio, éste debiera adquirir un carácter de importancia no sólo porque altera el comportamiento de las enfermedades, sino como un factor que afecta la vida humana y su sobrevivencia. Esto es un serio obstáculo para generar nuevas políticas de salud basados en la evidencia. Por otro lado, es fácil predecir el efecto de la variabilidad climática sobre las enfermedades transmitidas por vectores (Githeko y col 2000).

Un ejemplo de lo importante que son los diversos factores que influyen en la epidemiología de las enfermedades vectoriales es el caso de España. Por su proximidad con el continente africano, lugar de tránsito obligado de aves migratorias y personas, por su cercanía a las zonas donde hay transmisión de enfermedades vectoriales y por las condiciones climáticas que posee, España es un país en el que el riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores podrían verse potenciadas por el cambio climático. El posible riesgo vendría por extensión geográfica de vectores ya establecidos o por la importación e instalación de vectores sub-tropicales adaptados a sobrevivir en climas menos cálidos y más secos. Hipotéticamente la enfermedad de Lyme que es transmitida por

¹³ <http://www.colegiomedico.cl/Default.aspx?tabid=691> Revisado: 14/08/2008

garrapatas, sería una de las enfermedades susceptible de ser influenciadas por el cambio climático. Pero, para el establecimiento de auténticas áreas de endemia se necesitaría la conjunción de otros factores tales como el aflujo masivo y simultáneo de reservorios animales o humanos, y el deterioro de las condiciones socio-sanitarias y de los servicios de Salud Pública (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

La emergencia o reemergencia de la mayor parte de enfermedades infecciosas está condicionada por cambios evolutivos y medioambientales que pueden afectar a una gran variedad de factores intrínsecos y extrínsecos. Entre los primeros se encuentra todo lo concerniente a la interacción entre el patógeno y su vector, su hospedador intermediario y su reservorio (infección, virulencia, inmunidad y transmisibilidad). Entre los segundos se agrupan todos los factores que modulan las relaciones del patógeno, vector y hospedador/es con las condiciones medioambientales (clima, condiciones meteorológicas, hábitats, ecosistemas, urbanización, contaminación). Los cambios climáticos en concreto parecen influir sobre la distribución temporal y espacial así como sobre la dinámica estacional e interanual de patógenos, vectores, hospedadores y reservorios. Cambios de temperatura, precipitaciones o humedad afectan a la biología y ecología de los vectores, así como a la de los hospedadores intermediarios o la de los reservorios naturales. El fenómeno de "El Niño/oscilación austral»" (ENOA) es el ejemplo más conocido de variabilidad climática natural y se asocia a un aumento del riesgo epidemiológico de ciertas enfermedades (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

5.10.2 Efectos de la temperatura

La temperatura es un factor crítico del que depende tanto la densidad vectorial como la capacidad vectorial: aumenta o disminuye la supervivencia del vector, condiciona la tasa de crecimiento de la población de vectores, cambia la susceptibilidad del vector a los patógenos, modifica el período de incubación extrínseca del patógeno en el vector y cambia la actividad y el patrón de la transmisión estacional. El período de incubación extrínseco (tiempo que tarda el artrópodo desde que se infecta hasta que es infectante) guarda una relación directa con la temperatura: a mayor temperatura el tiempo es menor (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

Probablemente el efecto del cambio climático sobre las enfermedades transmitidas por artrópodos se observará al variar los límites de temperatura de transmisibilidad: 14-18°C como límite inferior y 35-40°C como superior. Un mínimo aumento del límite inferior podría dar lugar a la transmisión de enfermedades, mientras que un incremento del superior podría suprimirlo (Githeko y col 2000). Sin embargo, en torno a los 30-32°C la capacidad vectorial puede modificarse sustancialmente, ya que pequeños incrementos de temperatura acortan el período de incubación extrínseca, aumentando la transmisibilidad (Githeko y col 2000, López-Vélez y Molina-Moreno 2005). Los aumentos de la temperatura por sobre los 34°C generalmente tienen un impacto negativo en la sobrevivencia de vectores y parásitos (Githeko y col 2000).

El clima influye de forma decisiva sobre la fenología (parte de la meteorología que investiga las variaciones atmosféricas en su relación con la vida de animales y plantas) de una gran parte de artrópodos que incluso entran en letargo (diapausa) en la estación desfavorable.

El periodo de actividad estacional de muchas especies puede ampliarse cuanto más se prolonguen las condiciones climáticas favorables (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

5.10.3 Efectos de la pluviosidad

Un aumento de las precipitaciones podría aumentar el número y la calidad de los criaderos de vectores, influiría en la densidad de la vegetación que proporcionaría ecosistemas donde posarse, además de proporcionar más alimento a roedores posibles reservorios u hospedadores intermediarios (Githeko y col 2000, López-Vélez y Molina-Moreno 2005). Las inundaciones por el contrario, eliminarían el hábitat de vectores y vertebrados, pero obligarían a los vertebrados a un contacto más estrecho con los humanos (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

5.10.4 Consecuencias del cambio climático

Tanto la población de roedores silvestres como la posibilidad de contacto entre roedor y humano en las zonas urbanas están muy influenciadas por los cambios ambientales. Tras años de sequía que podrían disminuir el número de predadores naturales de roedores, vendrían lluvias que aumentarían el alimento disponible (semillas, nueces, insectos) y terminaría en un aumento de la población de roedores (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

La vida media de una garrapata puede exceder los 3 años, dependiendo de las condiciones climáticas. Pueden sobrevivir a temperaturas de hasta -7°C, recuperando la actividad vital a los 4-5°C. Son muy sensibles a mínimos cambios de temperatura. También la disminución de la humedad reduce notablemente la viabilidad de los huevos. Un leve cambio climático podría aumentar la población de garrapatas, extender el período estacional de transmisión y desplazar la distribución hacia zonas más septentrionales (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

En España el vector de la enfermedad de Lyme *Ixodes ricinus* es muy sensible al cambio climático. Los modelos proyectan que la especie seguramente desaparecería del país aunque podría redistribuirse a las zonas más frías de Asturias y Cantabria (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

En Suecia, debido a un aumento de la temperatura, se han alterado los límites de la extensión de la garrapata *I. ricinus*, lo que ha llevado que su distribución se extendiera más al norte. El aumento de la temperatura podría dar lugar a que garrapatas importadas se adapten al nuevo clima y transmitan nuevas enfermedades (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

Europa se ha recalentado unos 0,8°C en los últimos 100 años pero no de forma uniforme, ya que el mayor incremento se ha producido en los inviernos y en el norte del continente. De continuar esta tendencia es posible que la elevada mortalidad vectorial durante los inviernos disminuya. Respecto a las precipitaciones es más difícil la predicción, aunque probablemente los inviernos serán más húmedos y los veranos más secos, condiciones climáticas favorables para el establecimiento y proliferación vectorial (Githeko y col 2000, López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

Además de las observaciones asociadas a las oscilaciones periódicas naturales, hasta ahora no se ha podido probar de manera fehaciente que el leve cambio climático experimentado en las últimas décadas haya aumentado el riesgo global de transmisión de las enfermedades transmitidas por artrópodos, pero hay suficiente evidencia científica para sospecharlo. Las predicciones matemáticas realizadas auguran un aumento del riesgo siempre y cuando el cambio climático continúe produciéndose, algo que para casi todos parece evidente (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

5.10.5 Globalización y otros factores determinantes

Además del cambio climático muchos otros factores pueden influenciar en la epidemiología de las enfermedades vectoriales: composición atmosférica, urbanización, desarrollo económico y social, comercio internacional, migraciones humanas, desarrollo industrial, uso de la tierra, regadíos y desarrollo agrícola (Githeko y col 2000, López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

La urbanización incrementa la densidad de hospedadores humanos susceptibles, con peores condiciones de higiene en los países pobres, lo que aumenta la tasa de transmisibilidad para el mismo número de vectores (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

Las poblaciones de ratones y ciervos en una región influyen el número de garrapatas encontradas. El reciente resurgimiento en la población de ciervos en el noreste de los Estados Unidos, sumado al desarrollo urbano cercano a zonas rurales y boscosas donde se encuentran las garrapatas de ciervos, puede dar lugar a un aumento del contacto entre el hombre, vectores y reservorios selváticos. Probablemente es esta interacción la que influya en mayor medida el aumento en la prevalencia de la enfermedad (Githeko y col 2000, López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

El incremento del comercio internacional puede acarrear la importación de vectores desde lugares remotos y los movimientos de poblaciones por razones de turismo, trabajo o inmigración también traen consigo la importación de enfermedades desde zonas endémicas (López-Vélez y Molina-Moreno 2005).

5.11 CONCLUSIONES

- A medida que se avanza en las investigaciones referentes a la ecología de esta espiroqueta, se han identificado nuevos hospedadores-reservorios competentes para la enfermedad a nivel mundial.
- Hipotéticamente, si no se toman medidas concretas en cuanto al cambio climático y el calentamiento global, se estima que la temperatura global variaría, lo que traería consigo alteraciones en la ecología de las enfermedades vectoriales, ya sea, la desaparición o aparición de éstas, en zonas donde nunca antes habían sido reportadas.

- Probablemente el aumento en el número de casos por año en los países en que se hace seguimiento de la enfermedad, se deba a mejores sistemas de diagnóstico, a que la enfermedad puede ser confundida con otras patologías, al aumento en las poblaciones de reservorios, hospedadores y vectores, el cual podría deberse a mejores condiciones ambientales debido al cambio climático y a una mayor exposición al agente como consecuencia de actividades en zonas boscosa consideradas de alto riesgo donde la enfermedad está presente en la naturaleza.
- Es posible que la mayoría de los casos notificados durante el periodo de primavera-verano se deba a un aumento en la actividad de las ninfas y adultos portadores de la enfermedad, que se encuentran en búsqueda de alimento.
- El uso de pruebas estándares para la identificación de ciertos genotipos de *Borrelia burgdorferi*, no ha permitido obtener resultados positivos en su pesquisa en aquellos países de los cuales existe sospechas de su presencia, como es el caso de Chile, lo que lleva a los investigadores a la hipótesis de cepas autóctonos de *Borrelia* no compatibles con las pruebas estándares internacionales, como lo ocurrido en Brasil.
- La identificación de los componentes que mantienen a *Borrelia burgdorferi* en la naturaleza pudiera ser la clave para la instauración de nuevas medidas dirigidas a la prevención de la enfermedad.
- En Chile es posible encontrar roedores, garrapatas y ciervos que podrían eventualmente participar en el ciclo de vida de una *Borrelia* autóctona. Más aún, se plantea la posibilidad de que la espiroqueta se encuentre en garrapatas de aves migratorias, tales como *Ixodes uriae*, artrópodo bien conocido como vector de la enfermedad en otros países.
- Las aves migratorias podrían ser la clave para la diseminación mundial de la enfermedad, pudiendo participar como reservorios competentes o como hospedadores de garrapatas infectadas con la espiroqueta.
- Existen factores que pudieran influenciar en la epidemiología de las enfermedades vectoriales tales como el calentamiento global, cambio climático y globalización, los que podrían favorecer el establecimiento de nuevos patógenos en países libres de estas enfermedades.

6. REFERENCIAS

- Alcaíno H, T Gorman. 1999. Parásitos de los animales domésticos en Chile. *Parasitol al Día* 23, 33-41.
- Ackermann R, J Kabatzki, H Boisten, A Steere, R Grodzicki, S Hartung, U Runne. 1984. *Ixodes ricinus* Spirochete and European Erythema Chronicum Migrans Disease. *Yale J Biol Med* 57, 573-580.
- Anderson JF. 1988. Mammalian and avian reservoirs for *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci* 539, 190.
- Anderson JF, LA Magnarelli. 1980. Vertebrate host relationships and distribution of ixodid ticks (*Acari: Ixodidae*) in Connecticut, USA. *J Med Entomo* 17, 314-323.
- Anderson JF, RC Johnson, LA Magnarelli, FW Hyde. 1986. Involvement of birds in the epidemiology of Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 51, 394-396.
- Anderson JF, PH Duray, LA Magnarelli. 1987. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in white-footed mice and *Ixodes dammini* at Fort McCoy, Wis. *J Clin Microbiol* 25, 1495-1497.
- Anguita J, MN Hedrick, E Fikrig. 2003. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the tick and the mammalian host. *FEMS Microbiol Rev* 27, 493-504.
- Appel JG. 1990. Lyme disease in dogs and cats. *Compendium* 12, 617.
- Ashley ST, V Meentemeyer. 2004. Climatic analysis of Lyme disease in the United States. *Clim Res* 27, 177-187.
- Austin FE. 1993. Maintenance of infective *Borrelia burgdorferi* Sh-2-82 in 4% oxygen - 5% carbon dioxide *in vitro*. *Can J Microbiol* 39, 1103-1110.
- Azuma Y, E Isogai, H Isogai, K Kawamura. 1994. Canine Lyme disease: clinical and serological evaluations in 21 dogs in Japan. *Vet Rec* 134, 369-372.
- Barahona J, T Lobos, J Court, A Pfenniger. 1989. Enfermedad de Lyme en Chile. *Rev Méd Chile* 117, 946-947.
- Baranton G, D Postic, I Saint Girons, P Boerlin, JC Piffaretti, M Assous, PA Grimont. 1992. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 42, 378-383.

- Barbour AG. 1984. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med* 57, 521-525.
- Barbour AG. 1988. Laboratory aspects of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 1, 399-414.
- Barbour AG. 1990. Antigenic variation of a relapsing fever *Borrelia* species. *Annu Rev Microbiol* 44,155-171.
- Barbour AG, SF Hayes. 1986. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 50, 381-400.
- Barbour AG, W Burgdorfer, E Grunwaldt, AC Steere. 1983. Antibodies of patients with Lyme disease to components of the *Ixodes dammini* spirochete. *J Clin Invest* 72, 504-515.
- Barbour AG, GO Maupin, GJ Teltow, CJ Carter, J Piesman. 1996. Identification of an uncultivable *Borrelia* species in the hard tick *Amblyomma americanum*: possible agent of a Lyme disease-like illness. *J Infect Dis* 173, 403-409.
- Barboza WGA, DE Almeida Jr, LAM Silva, AH Fonseca. 1998. Detecção de *Borrelia* sp. em gambás imunossuprimidos com ciclofosfamida. *Revta Bras Med Vet* 20, 241-243.
- Battaly GR, D Fish. 1993. Relative importance of bird as hosts for immature *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) in a suburban residential landscape of southern New York State. *J Med Entomol* 30, 740-747.
- Battesti DM, CO Soares, AD Zeitune, NH Yoshinari, M Arzua. 1997. Estudo de *Didelphis marsupialis* (Marsupialia: Didelphidae) como reservatório da borreliose de Lyme, através de método sorológico. *Resumo de XV Congresso Brasileiro do Parasitologia*, São Paulo, Brazil, p 252.
- Benach JL, EM Bosler, JP Hanrahan, JH Coleman, GS Habicht, TF Bast, DJ Cameron, JL Ziegler, AG Barbour, W Burgdorfer, R Edelman, RA Kaslow. 1983. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *New Engl J Med* 308, 740.
- Benjamin MA, E Zhioua, RS Ostfeld. 2002. Laboratory and field evaluation of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* (Deuteromycetes) for controlling questing adult *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 39, 723-728.
- Bennett CE. 1995. Ticks and Lyme disease. *Adv Parasitol* 36, 343-405.
- Berger BW, OJ Clemmenson, AB Ackermann. 1983. Lyme disease is a spirochetosis: a review of the disease and evidence of its cause. *Am J Dermatopathol* 5, 111.
- Bernard WV, D Cohen, E Bosler, D Zamos. 1990. Serologic survey for *Borrelia burgdorferi* antibody in horses referred to a mid-Atlantic veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 196, 1255-1258.

- Bertrand MR, ML Wilson. 1996. Microclimate-dependent survival of unfed adult *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) in nature: Life cycle and study design implications. *J Med Entomol* 33, 619–627.
- Blowey RW, MW Sharp, SH Done. 1992. Digital dermatitis. *Vet Rec* 134, 39.
- Blowey RW, SD Carter, AD White, A Barnes. 1994. *Borrelia burgdorferi* infections in UK cattle: a possible association with digital dermatitis. *Vet Rec* 135, 577-578.
- Bonoldi VLN, DM Battesti, AH Fonseca, CO Soares, EP Leon, AD Zeitune, NH Yoshinari. 1996. Participação dos gambás (*Didelphis marsupialis*) no ciclo epidemiológico da doença de Lyme. *Revta Bras Reumatol* 36, 276.
- Bosler EM. 1993. Tick vectors and hosts. In: Coyle P.K (ed.) *Lyme disease*. Mosby Year Book, Boston, USA, Pp 18-26.
- Brownstein JS, TR Holford, D Fish. 2003. A Climate-based model predicts the spatial distribution of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in the United States. *Environ Health Perspect* 111, 1152-1157.
- Brownstein JS, TR Holford, D Fish. 2005. Effect of climate change on Lyme disease risk in North America. *Eco Health* 2, 38-46.
- Brunet LR, C Sellitto, A Spielman, SR Telford III. 1995. Antibody Response of the Mouse Reservoir of *Borrelia burgdorferi* in Nature. *Infect Immun* 63, 3030-3036.
- Burgdorfer W. 1993. Discovery of *Borrelia burgdorferi*. In: Coyle P.K. (ed.) *Lyme disease*. Mosby Year Book, Boston, USA, Pp 3-7.
- Burgdorfer W, AG Barbour, SF Hayes. 1982. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 216, 1317-1319.
- Burgdorfer W, AG Barbour, SF Hayes, O Peter, A Aeschlimann. 1983. Erythema chronicum migrans - tickborne spirochetosis. *Acta Trop* 40, 79-83.
- Burgdorfer W, RS Lane, AG Barbour, RA Gresbrink, JR Anderson. 1985. The western black-legged tick, *Ixodes pacificus*: a vector of *Borrelia burgdorferi*. *Am J Med Hyg* 34, 925-930.
- Burgess EC. 1992. Experimentally induced infection of cats with *Borrelia burgdorferi*. *Am J Vet Res* 53, 1507-1511.
- Burgess EC, TE Amundson, JP Davis, RA Kaslow, R Edelman. 1986^a. Experimental inoculation of *Peromyscus spp.* with *Borrelia burgdorferi*: evidence of contact transmission. *Am Soc Trop Med Hyg* 35, 355-359.

- Burgess EC, D Gillette, JP Pickett. 1986^b. Arthritis and panuveitis as manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a Wisconsin pony. *J Am Vet Med Assoc* 189, 1340-1342.
- Canica MM, F Nato, L du Merle, JC Mazie, G Baranton, D Postic. 1993. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 25, 441-448.
- Casjens S, N Palmer, R van Vugt, WM Huang, B Stevenson, P Rosa, R Lathigra, G Sutton, J Peterson, RJ. Dodson, D Haft, E Hickey, M Gwinn, O White, CM Fraser. 2000. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 35, 490-516.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Lyme disease: United States, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 51, 29-31.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Lyme disease: United States, 2003-2005. *Morb Mortal Wkly Rep* 56, 573-576.
- Ciceroni L, A Bartoloni, P Guglielmetti, F Paradisi, HG Barahona, M Roselli, S Ciarrocchi, B Cacciapuoti. 1994. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* in human settlements of the Codillera Province, Bolivia. *J Trop Med Hyg* 97, 13-17.
- Clark K, A Hendricks, D Burge. 2005. Molecular identification and analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Lizards in the Southeastern United States. *Appl Environ Microbiol* 71, 2616-2625.
- Cluss RG, JT Boothby. 1990. Thermoregulation of protein synthesis in *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 5, 1038-1042.
- Cohen ND, FC Heck, B Heim, DM Flad, EM Bosler, D Cohen. 1992. Seroprevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in a population of horses in central Texas. *J Am Vet Med Assoc* 201,1030-1034.
- Costa IP, NH Yoshinari, PJJ Barros, VL Bonoldi, EP Leon, AD Zeitune, W Cossermelli. 1996. Lyme disease in Mato Grosso do Sul State, Brazil: report of three clinical cases, including the first of Lyme meningitis in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 51, 253-257.
- Daniels TJ, D Fish, I Schwartz. 1993. Reduced abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) and Lyme disease risk by deer exclusion. *J Med Entomol* 30, 1043-1049.

- De Boer R, KE Hovius, MKE Nohlm-Ans, J S Gray. 1993. The woodmouse (*Apodemus sylvaticus*) as a reservoir of tick-transmitted spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) in The Netherlands. *Zentralbl Bakteriol* 279, 404-416.
- Derdáková M, D Lencáková. 2005. Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann Agric Environ Med* 12, 165-172.
- Derdáková M, L. Beati, B Pet'ko, M Stanko, D Fish. 2003. Genetic variability within *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies established by PCR-single-strand conformation polymorphism analysis of the *rrfA-rrlB* intergenic spacer in *Ixodes ricinus* ticks from the Czech Republic. *Appl Environ Microbiol* 69, 509-516.
- Donahue JG, J Piesman, A Spielman. 1987. Reservoir competence of white-footed mice for Lyme disease spirochetes. *Am J Trop Med Hyg* 36, 92-96.
- Escudero-Nieto R, A Guerrero-Espejo. 2005. Enfermedades producidas por *Borrelia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23, 232-240.
- Ewing C, A Scorpio, DR Nelson, TN Mather. 1994. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from saliva of the tick vector, *Ixodes scapularis*. *J Clin Microbiol* 32, 755-758.
- Falco CR, TJ Daniels, D Fish. 1995. Increase in abundance of immature *Ixodes scapularis* (*Acari: Ixodidae*) in an emergent Lyme disease endemic area. *J Med Entomol* 32, 522-526.
- Fingerle V, U Hauser, G Liegl, B Petko, V Preac-Mursic, B Wilske. 1995. Expression of outer surface proteins A and C of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus*. *J Clin Microbiol* 33, 1867-1869.
- Fraser CM, S Casjens, WM Huang, GG Sutton, R Clayton, R Lathigra, O White, KA Ketchum, R Dodson, EK Hickey, M Gwinn, B Dougherty, JF Tomb, RD Fleischmann, D Richardson, J Peterson, AR Kerlavage, J Quackenbush, S Salzberg, M Hanson, R van Vugt, N Palmer, MD Adams, J Gocayne, J Weidman, T Utterback, L Watthey, L McDonald, P Artiach, C Bowman, S Garland, C Fujii, MD Cotton, K Horst, K Roberts, B Hatch, HO Smith, JC Venter. 1997. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 390, 580-586.
- Fujimoto K. 1994. Comparison of the cold hardiness of *Ixodes nipponensis* and *L. persulcatus* (*Acari: Ixodidae*) in relation to the distribution patterns of both species in Chichibu Mountains. *Jpn J Sanit Zool (Eisei Dobutsu)* 1, 333-339.
- Fukunaga M, A Hamase, K Okada, M Nakao. 1996. *Borrelia tanukii* sp.nov. and *Borrelia turdae* sp. nov. found from ixodid ticks in Japan: rapid species identification by 16S rRNA gene-targeted PCR analysis. *Microbiol Immunol* 40, 877-881.

- Gern L, LN Toutoungi, CM Hu, A Aeschlimann. 1991. *Ixodes (Pholeoixodes) hexagonus*, an efficient vector of *Borrelia burgdorferi* in the laboratory. *Med Vet Entomol* 5, 431–435.
- Gern L, A Estrada-Peña, F Frandsen, JS Gray, TG Jaenson, F Jongejan, O Kahl, E Korenberg, R Mehl, PA Nuttall. 1998. European reservoir hosts of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Zentralbl Bakteriell Hyg* 28, 196–204.
- Gill JS, RG Mclean, RB Shriner, RC Johnson. 1994. Serologic surveillance for the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Minnesota by using White-tailed deer as sentinel animals. *J Clin Microbiol* 32, 444–451.
- Ginsberg HS, E Zhioua, S Mitra, J Fischer, PA Buckley, F Verret, HB Underwood, FG Buckley. 2004. Woodland type and spatial distribution of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *Environ Entomol* 33: 1266–1273.
- Githeko AK, SW Lindsay, UE. Confalonieri, JA. Patz. 2000. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. *Bull World Health Organ* 78, 1136–1147.
- Glass GE, BS Schwartz, JM Moigan III, DT Johnson, PM Nov, E Israel. 1995. Environmental risk factors for Lyme disease identified with geographic information systems. *Am J Public Health* 85, 944–948.
- Glenny M, L Mendoza, E Falconí. 2004. Detección de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* e identificación de garrapatas Ixodidas en Piura y Amazonas, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 20, 23–27.
- Godsey MS, T E Amundson, E C Burgess, W Schell, JP Davis, R Kaslow, R Edelman. 1987. Lyme disease ecology in Wisconsin: distribution and host preferences of *Ixodes dammini*, and prevalence of antibody to *Borrelia burgdorferi* in small mammals. *Am J Trop Med Hyg* 37, 180–187.
- González-Acuña D, JM Venzal, AA Guglielmone. 2004. Nuevos hospedadores y localidades de *Ixodes sigelos* e *Ixodes auritulus* (Acari: Ixodidae) en Chile. *Gayana (Concepc.)* 68, 108–111.
- González-Acuña D, G Valenzuela, L Moreno, K Ardiles, A Guglielmone. 2006. Nuevos hospedadores para las garrapatas *Amblyomma tigrinum* y *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) en Chile. *Arch med vet* 38, 273–275.
- Greene RT. 1990. An update on the serodiagnosis of canine Lyme borreliosis. *J Vet Intern Med* 4, 167–171.
- Gubler DJ, P Reiter, KL Ebi, W Yap, R Nasci, JA Patz. 2001. Climate variability and change in the United States: Potential impacts on vector and rodent borne diseases. *Environ Health Perspect* 109, 223–233.

- Guerra, M, E Walker , C Jones , S Paskewitz , MR Cortinas , A Stancil , L Beck , M Bobo , U Kitron. 2002. Predicting the risk of Lyme disease: habitat suitability for *Ixodes scapularis* in the north central United States. *Emerg Infect Dis* 8, 289–297.
- Gustafson R, B Svenungsson, A Gardulf, G Stiernstedt, M Forsgren. 1990. Prevalence of tick-born encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis* 22, 297-306.
- Hayes EB, J Piesman. 2003. How Can We Prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 348, 2424-2430.
- Haywood GA, S O’Connell, HH Gray. 1993. Lyme carditis: a United Kingdom perspective. *Br Heart J* 70, 15-16.
- Hoogstraal H. 1985. Argasid and nuttalliellid ticks as parasites and vectors. *Adv Parasitol* 24, 135-238.
- Hubálek Z., Anderson J.F., Halouzka J. & Hajek V. 1996. Borreliae in immature *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) ticks parasitizing birds in the Czech Republic. *J Med Entomol* 33, 766-771.
- Humair PF, MN Turrian, A Aeschlimann, L Gern. 1993. *Borrelia burgdorferi* in a focus of Lyme borreliosis: epizootiologic contribution of small mammals. *Folia Parasitol* 40, 65-70.
- Jacobs J C, M Stevens, PH Duray. 1986. Lyme disease simulating septic arthritis. *J Am Med Assoc* 256, 1138-1139.
- Jaenson TGT. 1991. The epidemiology of Lyme borreliosis. *Parasitol Today* 7, 39-45.
- Jaenson TGT, L Talleklint. 1996. Lyme borreliosis spirochetes in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) and the varying hare on isolated islands in the Baltic Sea. *J Med Entomol* 33, 339-343.
- Jobe DA, SM Callister, RF Schell. 1993. Recovery of *Borrelia burgdorferi* by filtration. *J Clin Microbiol* 31, 1896-1898.
- Johnson RC, GP Schmid, FW Hyde, AG Steigerwalt, DJ Brenner. 1984. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 34, 496–497.
- Johnson RC, W Burgdorfer, RS Lane, AG Barbour, SF Hayes, FW Hyde. 1987. *Borrelia coriaceae* sp. nov. putative agent of epizootic bovine abortion. *Int J Syst Bacteriol* 37, 72-74.

- Jones CJ, UD Kitron. 2000. Populations of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) are modulated by drought at a Lyme disease focus in Illinois. *J Med Entomol* 37, 408–415.
- Kawabata H, T Masuzawa, Y Yanagihara. 1993. Genomic analysis of *Borrelia japonica* sp. nov. isolated from *Ixodes ovatus* in Japan. *Microbiol Immunol* 37, 843-848.
- Keirans JE, HJ Hutcheson, LA Durden, JSH Klompen. 1996. *Ixodes (Ixodes) scapularis* (Acari: Ixodidae): Redescription of all active stages, distribution, hosts, geographical variation, and medical and veterinary importance. *J Med Entomol* 33, 297–318.
- Kirstein F, JS Gray. 1996. A molecular marker for the identification of the zoonotic reservoirs of Lyme borreliosis by analysis of the blood meal in its european vector *Ixodes ricinus*. *Appl Environ Microbiol* 62, 4060–4065.
- Kuo MM, RS Lane, PC Giclas. 2000. A comparative study of mammalian and reptilian alternative pathway of complement-mediated killing of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Parasitol* 86, 1223–1228.
- Kurtenbach K, A Dizij, HM Seitz, G Margos, SE Moter, MD Kramer, R Wallich, UE Schaible, MM Simon. 1994. Differential immune responses to *Borrelia burgdorferi* in European wild rodent species influence spirochete transmission to *Ixodes ricinus* L. (Acari: Ixodidae). *Infect Immun* 62, 5344-5352.
- Lane RS, J Piesman, W Burgdorfer. 1991. Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu Rev Entomol* 36, 587-609.
- Lebech AM, O Clemmensen, K Hansen. 1995. Comparison of *in vitro* culture, immunohistochemical staining, and PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in tissue from experimentally infected animals. *J Clin Microbiol* 33, 2328-2333.
- LeFleche A, D Postic, K Giradet, O Peter, G Baranton. 1997. Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S ribosomal DNA sequence analysis. *Int J Syst Bacteriol* 47, 921-925.
- Levy SA, DW Dreesen. 1992. Lyme borreliosis in dogs. *Canine Pract* 17, 5-14.
- Levy SA, LA Magnarelli. 1992. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *J Am Vet Med Assoc* 200, 344-347.
- Lindgren E, L Tälleklint, T Polfeldt. 2000. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting european tick *Ixodes ricinus*. *Environ Health Perspect* 108, 119-123.

- Lindsay IR, IK Barker, GA Surgeoner, SA McEwen, TJ Gillespie, JT Robinson. 1995. Survival and development of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) under various climatic conditions in Ontario, Canada. *J Med Entomol* 32, 143-152.
- Lissman BA, EM Bosler, H Camay, BG Ormiston, JL Benach. 1984. Spirochetes associated arthritis (Lyme disease) in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 185, 219-220.
- Logigian EL, RF Kaplan, AC Steere. 1990. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323, 1438-1444.
- LoGiudice K, RS Ostfeld, KA Schmidt, F Keesing. 2003. The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 100, 567-571.
- López-Vélez R, R Molina-Moreno. 2005. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública* 79, 177-190.
- Lord RD, JG Humphreys, VR Lord, RG McLean, CL Garland. 1992. *Borrelia burgdorferi* infection in White-footed mice (*Peromyscus leucopus*) in Helmock (*Tsuga canadensis*) habitat in western Pennsylvania. *J Wildl Dis* 28, 364-368.
- Magid D, B Schwartz, J Craft, JS Schwartz. 1992. Prevention of Lyme disease after tick bites: a cost-effective analysis. *N Engl J Med* 327, 534-541.
- Magnarelli LA, JF Anderson. 1988. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of class-specific immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi*. *Am J Epidemiol* 127, 818-825.
- Magnarelli LA, JF Anderson, W Burgdorfer, WA Chappell. 1984^a. Parasitism by *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) and antibodies to spirochetes in mammals at Lyme disease foci in Connecticut, USA. *J Med Entomol* 21, 52-57.
- Magnarelli LA, JA Anderson, WA Chappell. 1984^b. Geographic distribution of humans, raccoons, and white-footed mice with antibodies to Lyme disease spirochetes in Connecticut. *Yale J Biol Med* 57, 619-626.
- Magnarelli LA, JF Anderson, WA Chappell 1984^c. Antibodies to spirochetes in White-tailed deer and prevalence of infected ticks from foci of Lyme disease in Connecticut. *J Wildl Dis* 20, 21-26.
- Magnarelli LA, JM Meegan, JF Anderson, WA Chappell. 1984^d. Comparison of an indirect fluorescent-antibody test with an enzyme-linked immunosorbent assay for serological studies of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 20, 181-184.

- Magnarelli LA, JF Anderson, AF Kaufmann, LL Lieberman, GD Whitney. 1985. Borreliosis in dogs from southern Connecticut. *J Am Vet Med Assoc* 189, 955-959.
- Magnarelli LA, JH Oliver, JR Hutcheson, JL Boone, JF Anderson. 1992. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in rodents in the eastern and southern United States. *Journal of Clinical Microbiology* 30, 1449-1452.
- Manweiler SA, RS Lane, WM Block, ML Morrison. 1990. Survey of birds and lizards for ixodid ticks (*Acar*) and spirochetal infection in northern California. *J Med Entomol* 27, 1011-1015.
- Marconi RT, D Liveris, I Schwartz. 1995. Identification of novel insertion elements, restriction fragment length polymorphism patterns and discontinuous 23S rRNA in Lyme disease spirochetes: phylogenetic analyses of rRNA genes and their intergenic spacers in *Borrelia japonica* sp. nov. and genomic group 21038 (*Borrelia andersonii* sp.nov.) isolates. *J Clin Microbiol* 33, 2427-2434.
- Márquez-Jiménez FJ, A Hidalgo-Pontiveros, F Contreras-Chova, JJ Rodríguez-Liébana, MA Muniain-Ezcurra. 2005. Las garrapatas (*Acarina: Ixodida*) como transmisores y reservorios de microorganismos patógenos en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23, 94-102.
- Mast WE, WM Burrows. 1976. Erythema chronicum migrans in the United States. *J Am Med Assoc* 236, 859-860.
- Masuzawa T, H Suzuki, H Kawabata, F Ishiguro, N Takada, Y Yano, I Yanagihara. 1995. Identification of spirochete isolated from wild rodents in Japan as *Borrelia japonica*. *J Clin Microbiol* 33, 1392-1394.
- Masuzawa T, N Takada, M Kudeken, T Fukui, Y Yano, F Ishiguro, Y Kawamura, Y Imai, T Ezaki. 2001. *Borrelia sinica* sp. nov., a lyme disease-related *Borrelia* species isolated in China. *Int J Syst Evol Microbiol* 51, 1817-1824.
- Mather TN, ML Wilson, SI Moore, JMC Ribeiro, A Spielman. 1989. Comparing the relative potential of rodents as reservoirs of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*). *Am J Epidemiol* 130, 143-150.
- Mather TN, D Fish, RT Coughlin. 1994. Competence of dogs as reservoirs for Lyme disease spirochetes (*Borrelia burgdorferi*). *J Am Vet Med Assoc* 205, 186-188.
- Matton P, HV Melckebeke. 1990. Bovine borreliosis: comparison on simple methods for detection of the spirochaete in the blood. *Trop Anim Hlth Prod* 22, 147-152.
- Matuschka FR, P Fischer, K Musgrave, D Richter, A Spielman. 1991. Hosts on which nymphal *Ixodes ricinus* most abundantly feed. *Am J Trop Med Hyg* 44, 100-107.

- Matuschka FR, Fischer P, Heiler M, Richter D, Spielman A. 1992. Capacity of European animals as reservoir hosts for the Lyme disease spirochete. *J Infect Dis* 165, 479-483.
- Matuschka FR, M Heiler, H Eiffert, P Fischer, H Lotter, A Spielman. 1993. Diversionary role of hooded game in the transmission of Lyme disease spirochetes. *Am J Trop Med Hyg* 48, 693-699.
- Matuschka FR, H Eiffert, A Ohlenbusch, A Spielman. 1994. Amplifying role of edible dormice in Lyme disease transmission in central Europe. *J Infect Dis* 170, 122-127.
- Matuschka FR, R Allgöwer, A Spielman, D Richter. 1999. Characteristics of garden dormice that contribute to their capacity as reservoirs for Lyme disease spirochetes. *Appl Environ Microbiol* 65, 707-711.
- McCabe GJ, JE Bunnell. 2004. Precipitation and the occurrence of Lyme disease in the northeastern United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* 4, 143-148.
- McEnroe WD. 1984. Winter survival and spring breeding by the fall tick, *Ixodes dammini*, in Massachusetts (*Acarina: Ixodidae*). *Acarologia* 25, 223-229.
- Miyamoto K, M Nakao, K Uchikawa, H Fujita. 1992. Prevalence of Lyme borreliosis spirochetes in ixodid ticks of Japan, with special reference to a new potential vector, *Ixodes ovatus* (*Acari: Ixodidae*). *J Med Entomol* 29, 216-220.
- Miyamoto K, M Nakao, H Fujita, F Sato. 1993. The ixodid ticks on migratory birds in Japan and the isolation of Lyme disease spirochetes from bird feeding ticks. *Jap J Sanit Zool* 44, 315-326.
- Mullegger RR, G McHugh, R Ruthazer, B Binder, H Kerl, AC Steere. 2000. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol* 115, 1115-1123.
- Muñoz LA. 2001. Garrapatas (*Acari: Ixodidae*) presentes en el perro (*Canis familiaris*). *Gayana Zool* 65, 193-210.
- Muñoz LA, ME Casanueva. 2002. Garrapatas (*Acari: Ixodidae*) en perros de la ciudad de Concepción, Chile. *Arch med vet* 34, 131-134.
- Nakao M, K Miyamoto, M Fukunaga. 1994. Lyme disease spirochetes in Japan: enzootic transmission cycles in birds, rodents, and *Ixodes persulcatus* ticks. *J Infect Dis* 170, 878-882.
- Nakayama Y, A Spielman, AA James. 1989. Protein synthesis induced by heat in an *Ixodes* tick. *Insect Biochem* 19, 731-736.

- Nadelman RB, J Nowakowski, D Fish , RC Falco, K Freeman , D McKenna, P Welch, R Marcus, ME Agüero-Rosenfeld, DT Dennis, GP Wormser. 2001. Prophylaxis with single dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 345, 79–84.
- Needham GR, PD Teel. 1991. Off-host physiology of *Ixodid* ticks. *Annu Rev Entomol* 36, 659–681.
- Neira O, C Cerda, MA Alvarado, C Palma, P Abumohor, E Wainstein, L Guzmán, C Juliet, C Pérez. 1996. Enfermedad de Lyme en Chile. Estudio de prevalencia en grupos seleccionados. *Rev Méd Chile* 124, 537-544.
- Nicholls TH, SM Callister. 1996. Lyme disease spirochetes in ticks collected from birds in midwestern United States. *J Med Entomol* 33, 379-383.
- Ogden NH, SD Carter, PA Nuttall. 1994. Evidence for the transmission of Lyme disease spirochete to sheep in Cumbria. *Vet Rec* 135, 383-384.
- Oliver Jr. JH, MR Owsler, HJ Hutchenson, AM James, C Chen, WS Irby, EM Dotson, DK Mclain. 1993. Conspecificity of the ticks *Ixodes scapularis* and *I. dammini* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 30, 54-63.
- Olsen B, DC Duffy, TGT Jaenson, A Gylfe, J Bonnedahl, S Bergstrom. 1995. Transhemispheric exchange of Lyme disease spirochetes by seabirds. *J Clin Microbiol* 33, 3270-3274.
- Osorio AG. 2001. Búsqueda de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sensu lato mediante PCR en garrapatas ixoideas chilenas silvestres. *Rev méd Chile* 129, 270-276.
- Ostfeld RS. 1997. The ecology of Lyme-disease risk. *Am Sci* 85, 338–346.
- Ostfeld RS, CG Jones, JO Wolff. 1996. Of mice and mast: Ecological connections in eastern deciduous forests. *Bioscience* 46, 323–330.
- Ostfeld RS, CD Canham, K Oggenfuss, RJ Winchcombe, F Keesing. 2006. Climate, deer, rodents, and acorns as determinants of variation in Lyme-disease risk. *PLoS Biol* 4, 1058-1068.
- Pachner AR, AC Steere. 1984. Neurological findings of Lyme disease. *Yale J Biol Med* 57, 481-483.
- Pal U, AM de Silva, RR Montgomery, D Fish, J Anguita, JF Anderson, Y Lobet, E Fikrig. 2000. Attachment of *Borrelia burgdorferi* within *Ixodes scapularis* mediated by outer surface protein A. *J Clin Invest* 106, 561-569.

- Parker JL, KW White. 1992. Lyme borreliosis in cattle and horses: a review of the literature. *Cornell Vet* 82, 253-274.
- Patrican LA,. 1997. Absence of Lyme disease spirochetes in larval progeny of naturally infected *Ixodes scapularis* (Acari:Ixodidae) fed on dogs. *J Med Entomol* 34, 52–55.
- Pfister HW, B Wilske, K Weber. 1994. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 343, 1013-1016.
- Piesman J, A Spielman, P Etkind, TK Ruebush II, DD Juranek. 1979. Role of deer in the epizootiology of *Babesia microti* in Massachusetts, USA. *J Med Entomol* 15, 537-540.
- Piesman J, JG Donahue, TN Mather, A Spielman. 1986. Transovarially acquired Lyme disease spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) in field collected larval *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 23, 219.
- Piesman J, TN Mather, RJ Sinsky, A Spielman. 1987. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 25, 557-558.
- Porcella SF, TG Schwan. 2001. *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms. *J Clin Invest* 107, 651–656.
- Posey JE, FC Gherardini. 2000. Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen. *Science* 288, 1651–1653.
- Postic D, NM Ras, RS Lane, M Henderson, G Baranton. 1998. Expanded diversity among Californian *Borrelia* isolates and description of *Borrelia bissettii* sp. nov. (formerly *Borrelia* group DN127). *J Clin Microbiol* 36, 3497–504.
- Postic D, NM Ras, RS Lane, PF Humair, MM Wittenbrink, G Baranton. 1999. Common ancestry of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from North America and Europe. *J Clin Microbiol* 37, 3010–3012.
- Rahn DW, SE Malawista. 1991. Conferences and reviews: Lyme disease. *West J Med* 154, 706-714.
- Rand PW, C Lubelczyk, MS Holman, EH Lacombe, RP Smith. 2004. Abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme disease. *J Med Entomol* 41, 779–784.
- Randolph SE, L Gern, PA Nuttall. 1996. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitol Today* 12, 472-479.

- Reik L, AC Steere, NH Bartenhagen, RE Shope, SE Malawista. 1979. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine (Baltimore)* 58, 281-294.
- Restrepo BI, CJ Carter, AG Barbour. 1994. Activation of a vmp pseudogene in *Borrelia hermsii*: an alternate mechanism of antigenic variation during relapsing fever. *Mol Microbiol* 13, 287-299.
- Ribeiro JMC, TN Mather, J Peisman, A Spielman. 1987. Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector ticks (*Acari: Ixodidae*). *J Med Entomol* 24, 201-205.
- Richter D, A Spielman, N Komar, FR Matuschka. 2000. Competence of american robins as reservoir hosts for Lyme disease spirochetes. *Emerg Infect Dis* 6, 113-138.
- Richter D, DB Schlee, R Allgower, FR Matuschka. 2004. Relationship of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with its hosts in central Europe. *Appl Environ Microb* 70, 6414-6419.
- Schneider BS, NS Zeidner, TR Burkot, GO Maupin, J Piesman. 2000. *Borrelia* isolates in northern Colorado identifies *Borrelia bissettii*. *J Clin Microbiol* 38, 3103-3105.
- Schwan TG. 1996. Ticks and *Borrelia*: model systems for investigating pathogen-arthropod interactions. *Infect Agents Dis* 5, 167-181.
- Schwan TG, KK Kime, ME Schrupf, JE Coe, WJ Simpson. 1989. Antibody response in white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) experimentally infected with the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*). *Infect Immun* 57, 3445-3451.
- Schwan TG, J Piesman, WT Golde, MC Dolan, PA Rosa. 1995. Induction of an outer surface protein on *Borrelia burgdorferi* during tick feeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 2909-2913.
- Silva AM, E Fikrig. 1997. *Borrelia burgdorferi* genes selectively expressed in ticks and mammals. *Parasitol Today* 13, 267-270.
- Soares CO, MM Ishikawa, AH Fonseca, NH Yoshinari. 2000. Borrelioses, agentes e vetores. *Pesq Vet Bras* 20, 1-19.
- Spielman A. 1994. The emergence of Lyme disease and human babesiosis in a changing environment. *Ann N Y Acad Sci* 740, 146-156.
- Spielman A, ML Wilson, JF Levine, J Piesman. 1985. Ecology of *Ixodes dammini*-borne human babesiosis and Lyme disease. *Annu Rev Entomol* 30, 439-460.
- Stafford KC. 1994. Survival of immature *Ixodes scapularis* (*Acari: Ixodidae*) at different relative humidities. *J Med Entomol* 31, 310-14.

- Stanchi NO, LJ Balague. 1993. Lyme disease: Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in farm workers in Argentina. *Rev Saúde Pública* 27, 305-307.
- Steere AC. 1989. Lyme disease. *N Engl J Med* 321, 586–596.
- Steere AC. 2001. Lyme disease. *N Engl J Med* 345, 115–125.
- Steere AC, SE Malawista, JA Hardin, S Ruddy, PW Askenase, WA Andinan. 1977^a. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 86, 685-698.
- Steere AC, SE Malawista, DR Snyderman, RE Shope, WA Andiman, MR Ross, RM Steere. 1977^b. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arth Rheum* 20, 7-17.
- Steere AC, RL Grodzicki, AN Kornblatt. 1983^a. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 308, 733-740.
- Steere AC, NH Bartenhagen, E Craft, GJ Hutchinson, JH Newman, DW Rahn, LH Sigal, PN Spieler, KS Stenn, SE Malawista. 1983^b. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 99, 76-82.
- Steere AC, RT Schoen, E Taylor. 1987. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 107, 725–731.
- Steere AC, J Coburn, L Glickstein. 2004. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 113, 1093–1101.
- Strle F, RB Nadelman, J Cimperman, J Nowakowski, RN Picken, I Schwartz, V Maraspin, ME Aguero-Rosenfeld, S Varde, S Lotric-Furlan, GP Wormser. 1999. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York state and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 130, 32–36.
- Subak S. 2003. Effects of climate on variability in Lyme disease incidence in the Northeastern United States. *Am J Epidemiol* 157, 531–538.
- Swanson SJ, D Neitzel, KD Reed, EA Belongia. 2006. Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin Microbiol Rev* 19, 708-27.
- Takahashi K, E Isogai, H Isogai, T Takagi, K Sasaki, N Fujii, K Kimura. 1993. Serological survey for *Borrelia burgdorferi* infection in cattle in Southern Hokkaido. *J Vet Med Sci* 55, 921-924.
- Telford SR, TN Mather, SI Moore, ML Wilson, A Spielman. 1988. Incompetence of deer as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg* 39, 105-109.

- Telford SR, E Fikrig, SW Barthold, LR Brunet, A Spielman, RA Flavell. 1993. Protection against antigenically variable *Borrelia burgdorferi* conferred by recombinant vaccines. *J Exp Med* 178, 755-758.
- Telford SR, PM Armstrong, P Katavolos, I Fppa, ASO Garcia, ML Wilson, A Spielman. 1997. A new tick-borne encephalitis-like virus infecting New England deer ticks, *Ixodes dammini*. *Emerging Infect Dis* 3, 165-170.
- Thursfield MV. 1995. The transmission and maintenance of infection . In: Thursfield MV (ed). *Veterinary Epidemiology*. 2nd ed. Blackwell Science Ltd. Malden MA, USA, Pp 98-100.
- Urioste S, LR Hall, SR Telford, RG Titus. 1994. Saliva of the Lyme disease vector, *Ixodes dammini*, blocks cell activation by a nonprostaglandin E2-dependent mechanism. *J Exp Med* 180, 1077-1085.
- Vostal K, A Zákorská. 2003. Two-year study of examination of blood from wild rodents for the presence of antiborrelial antibodies. *Ann Agric Environ Med* 10, 203–206.
- Wallis RC, SE Brown, KO Kloter, AJ Main. 1978. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: field study of the ticks. *Am J Epidemiol* 108, 322-327.
- Wang G, AP VanDam, A Le Fleche, O Postic, O Peter, G Baranton, R de Boer, L Spanjaard, J Dankert. 1997. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia valaisiana* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 47, 926-932.
- Wang G, AP Van Dam, I Schwartz, J Dankert. 1999. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 12, 633-653.
- Weber K, HW Pfister. 1994. Clinical management of Lyme borreliosis. *Lancet* 343, 1017-1020.
- Wells SJ, AM Trent, RA Robinson, KS Knutson, RF Bey. 1993. Association between clinical lameness and *Borrelia burgdorferi* antibody in dairy cows. *Am J Vet Res* 54, 398-405.
- Willians LR, FE Austin. 1992. Hemolytic activity of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 60, 3224-3230.
- Wooten RM, Y Ma, RA Yoder, JP Brown, JH Weis, JF Zachary, CJ Kirschning, JJ Weis. 2002. Toll- like receptor 2 is required for innate, but not acquired, host defense to *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol* 168, 348–355.
- Yoder JA, A Spielman. 1992. Differential capacity of larval deer ticks (*Ixodes dammini*) to imbibe water from subsaturated air. *J Insect Physiol* 38, 863–869.

- Yoshinari NH, PJJ Barros, AH Fonseca, VLN Bonoldi, DM Battesti, TS Schumaker, W Cossermelli. 1995. Borreliose de Lyme-zoonose emergente de interesse multidisciplinar. *News Lab* 3, 90-104.
- Yoshinari NH, PJJ Barros, VLN Bonoldi, MM Ishikawa, DMB Battesti, S Pirana, AH Fonseca, TT Schumaker. 1997. Perfil da borreliose de Lyme no Brazil. *Revta Hosp Clín Fac Med S Paulo* 52, 111-117.
- Zingg BC, RB Lefebvre. 1994. Polymerase chain reaction for detection of *Borrelia coriaceae*, putative agent of epizootic bovine abortion. *Am J Vet Res* 55, 1509-1515.

7. AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carla Rosenfeld, por su gran ayuda en la materialización de esta revisión bibliográfica y por su ilimitada comprensión, y a la Dra. Viviana Bustos que en un principio me motivó a trabajar con la enfermedad de Lyme.

Quiero agradecer especialmente a mi madre por el cariño, comprensión, por acompañarme durante mis años de universidad y por su infinito sacrificio para cumplir el gran sueño de mi vida. A mi padre y hermanos, porque ellos junto a mi madre me entregaron amor, e hicieron de mí la mujer que soy.

A todas mis amadas mascotas, algunas que ya partieron y otras que aún siguen conmigo, ya que cada una de ellas motivaron en mí el gran anhelo de convertirme en Médico Veterinario.

A mis amigos y compañeros de carrera, por que con ellos he pasado grandes momentos en mi vida.