



Infecciones producidas por borrelias: enfermedad de Lyme y fiebre recurrente

J.A. Herrero, E. García-Vázquez, A. Hernández y J. Gómez

Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción

Las bacterias del género *Borrelia* son espiroquetas que se transmiten por artrópodos. Pertenecen al orden de las *Spirochaetales* que comparten una forma característica ondulada o espiral. Son microorganismos filamentosos de gran longitud, todos ellos con una estructura muy similar: una envoltura externa que incluye la pared celular y se asocia de manera laxa a las estructuras subyacentes, un espacio periplásmico que alberga los flagelos (generalmente entre 7 y 11) y una membrana citoplásmica que rodea el cilindro protoplásmico.

La información genética de la bacteria se codifica en un cromosoma lineal. Este es un hecho único entre las bacterias y debe conferir alguna ventaja fisiológica, pues ocurre en todas las especies del género *Borrelia*. Además, existen numerosos plásmidos circulares o lineales¹⁻³.

Las bacterias del género *Borrelia* son microaerófilas con tiempos de duplicación muy prolongados que en medios de cultivo oscilan entre las 8 -18 horas. Cuando crecen dentro de sus vectores artrópodos la bacteria es capaz de modificar la expresión de muchas proteínas para adaptarse perfectamente a su entorno.

Existen más de 30 especies de *Borrelia*, aunque en relación con la patología en los seres humanos destacan la borreliosis de Lyme, que está producida por *B. burgdorferi sensu lato*, y la fiebre recurrente que cuando su transmisión se realiza a través de piojos está producida exclusivamente por *B. recurrentis* y cuando se realiza a través de garrapatas puede estar producida por, al menos, 15 especies diferentes^{4,5}.

PUNTOS CLAVE

Concepto. *Enfermedad de Lyme.* La Enfermedad de Lyme es una infección producida por *Borrelia burgdorferi* distribuida por todo el hemisferio norte y transmitida a través de garrapatas.

Clínica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme varían a lo largo del tiempo, pudiéndose dividir en tres periodos: precoz localizado, precoz diseminado y tardío. La lesión inicial más característica es el eritema migratorio, pero durante la evolución se suelen ver afectadas las articulaciones, la piel, el sistema nervioso y el corazón.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en la serología y en la detección del parásito en las lesiones mediante cultivo o por amplificación del ADN.

Tratamiento. El tratamiento incluye diversos betalactámicos, doxiciclina y azitromicina. Su duración dependerá del tiempo de evolución y de la afectación del sistema nervioso central.

Fiebre recurrente. Hay 2 formas de fiebre recurrente con características diferentes: fiebre recurrente transmitida por piojos (FRTP) y la transmitida por garrapatas (FRTG).

Clínica. La clínica se caracteriza por periodos febriles seguidos de otros en los que el enfermo permanece apirético.

Pronóstico. La mortalidad alcanza el 40% de los pacientes no tratados en el caso de la FRTP.

Tratamiento. El tratamiento de elección es la tetraciclina, y como alternativas pueden utilizarse eritromicina o ceftriaxona.

Aspectos microbiológicos

El agente causal de la enfermedad de Lyme es *Borrelia burgdorferi sensu lato*. La enfermedad se denominó así debido a que fue en ese condado de Conneticut (EE. UU.) donde se observó una agrupación de pacientes que presentaban síntomas muy similares. En 1977 Alan Steere comunicó dicha entidad y, desde el principio, debido a la agrupación geográfica en áreas rurales, a sus variaciones estacionales y a los antecedentes de picaduras en un porcentaje importante de los pacientes sugirió la idea de que probablemente se trans-

mitía a través de un vector artrópodo. Posteriormente W. Burgdorfer detectó la presencia de espiroquetas en el intestino de las garrapatas procedentes de áreas endémicas con enfermedad de Lyme. Cuando se inoculaban las espiroquetas en conejos, se reproducía el cuadro clínico en estos animales^{2,4}.

En EE. UU. la enfermedad de Lyme está producida por *B. burgdorferi sensu stricto*, mientras que en Europa y Asia son al menos tres especies diferentes las que pueden producirlo: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* y *B. garinii*. Estas especies, debido a sus similitudes bioquímicas y de comportamiento biológico, se agrupan en el complejo *B. burgdorferi sensu lato* (cuando nombremos *B. burgdorferi* nos referiremos al complejo a menos que se señale lo contrario). A pesar de ello, algunas manifestaciones clínicas se asocian con más frecuencia a determinadas especies. Así *B. burgdorferi sensu stricto* produce artritis con mayor frecuencia, mientras que los cuadros neurológicos se correlacionan más con *B. garinii* y *B. afzelii* se asocia más frecuentemente con la afectación dérmica en líneas generales³.

B. burgdorferi comparte la forma y la estructura con otras espiroquetas. Dentro de ellas es la más larga (hasta 30 μm), la más fina y la que posee un menor número de flagelos. Los flagelos se localizan en el espacio periplásmico, lo cual protege a estas estructuras, que son muy antigénicas, de la interacción con el sistema inmune del hospedador, y por otro lado permite mantener la movilidad en medios muy viscoso donde otras bacterias no podrían.

El genoma de *B. burgdorferi* mide aproximadamente 1,5 Mb y se divide entre un cromosoma lineal y más de 20 plásmidos cuya estructura puede ser lineal o circular. El tamaño del genoma de *B. burgdorferi* es muy pequeño si lo comparamos con otras bacterias, probablemente reflejando la ausencia de maquinaria bioquímica para la síntesis de diversas moléculas que obtiene directamente del huésped al tratarse de un parásito obligado. La mayoría de los genes codificados en el cromosoma son comunes a otras bacterias. Entre ellos no se han identificado factores de virulencia, pero un elevado porcentaje corresponden a lipoproteínas que forman parte de la envoltura externa, algunas de las cuales se expresan de manera diferencial en función de la fase del ciclo vital de la espiroqueta, lo cual probablemente permite a la bacteria sobrevivir en ambientes que difieren mucho entre sí, como el de los vectores artrópodos y el de los reservorios mamíferos, en los que la bacteria tiene que afrontar no solo cambios fisiológicos importantes, sino variaciones extremas de temperatura.

Para su cultivo en el laboratorio *B. burgdorferi* precisa de medios enriquecidos que aporten aquellos componentes que la espiroqueta es incapaz de sintetizar y, en general, se prefieren los medios líquidos. Se incuban en un ambiente microaerófilo y a temperaturas entre 30 y 34° C. En los laboratorios de microbiología clínica se suelen utilizar variaciones del medio de Kelly (BSK II, BSK-H, MKP) para promover su crecimiento. Los cultivos se incuban hasta 12 semanas. La detección del crecimiento se realiza tomando partes alícuotas del medio de cultivo y examinándolas en un microscopio de campo oscuro mediante tinción con naranja de acridina o por inmunofluorescencia.

Epidemiología

B. burgdorferi sobrevive y se multiplica en vertebrados que le sirven como reservorios, desde los cuales son adquiridos por garrapatas al tragar la sangre del animal. En las garrapatas el parásito puede sobrevivir durante largos períodos de tiempo y con una nueva picadura puede transmitirse nuevamente a otro animal.

La infección se extiende por todo el hemisferio norte y se detectan casos en América del Norte y en toda Eurasia, incluyendo Japón. En EE. UU. la enfermedad de Lyme es muy frecuente, y en la actualidad es la infección transmitida por vectores artrópodos más común, con una incidencia de 40-100 casos por 100.000 habitantes y año. Predomina en el noreste del país, donde su vector es *Ixodes scapularis*. Hay focos en los estados centrales del norte donde el vector es el mismo, y en la costa del Pacífico la espiroqueta es vehiculizada por *Ixodes pacificus*. Esta garrapata puede picar a diversos roedores y aves que sirven como reservorios¹⁻⁴.

En Europa, los vectores principales son *Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus*. La mayor incidencia de la enfermedad se da en centroeuropa y en los países escandinavos, donde en algunas zonas se alcanza una incidencia de 150 casos por 100.000 habitantes y año. Pequeños mamíferos (ratones, marmotas,...) pueden actuar como reservorios de cualquier especie del complejo *B. burgdorferi*, mientras que los pájaros pueden ser los reservorios de *B. garinii*¹.

B. burgdorferi puede infectar *Ixodes uriae* que como ectoparásito de algunas aves marinas puede trasladar a la espiroqueta de un continente a otro.

En España, la infección no es frecuente, y aunque no se conoce con certeza su incidencia, puesto que no se incluye en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, se estima que es cercana a los 0,2 casos por 100.000 habitantes y año. No obstante, hay variaciones muy importantes entre comunidades autónomas, con una incidencia muy baja en las comunidades andaluza, murciana y valenciana. *B. garinii* se ha aislado en nuestro país a partir de muestras clínicas, mientras que las demás especies han sido cultivadas a partir de garrapatas⁴.

Ciclo vital y patogenia

Como ya se ha comentado, *B. burgdorferi* debe adaptarse a entornos muy diferentes, para lo cual es capaz de sintetizar unas determinadas proteínas únicamente en la garrapata y otras cuando infecta al reservorio. En el intestino medio de la garrapata la bacteria expresa las lipoproteínas de la envoltura OspA y OspB y cuando la garrapata empieza a alimentarse, *B. burgdorferi* inicia su migración a las glándulas salivares del artrópodo y aumenta paulatinamente la síntesis de otra lipoproteína OIIP que llega a su máximo tras la inoculación en el huésped, donde también se expresa una variedad de otras proteínas.

Inicialmente, la espiroqueta se multiplica de forma local en el lugar de la picadura, días más tarde se disemina por la piel, pero también a otros órganos alejados (se ha podido aislar *Borrelia* en este período a partir de la sangre o incluso

del líquido cefalorraquídeo). Esta diseminación se facilita gracias a que la bacteria puede ligar en su superficie algunas proteínas como la plasmina o el activador del plasminógeno tipo urocinasa, que son proteasas potentes y van a favorecer la invasión tisular. Las espiroquetas poseen también la capacidad de unirse a las células humanas a través de su interacción con azúcares de la membrana celular, o mediante su unión al receptor de integrinas, fibronectina o vitronectina, lo cual le permite atravesar también los epitelios.

La respuesta inmune en las fases iniciales de la infección es escasa, aunque progresivamente se van activando los efectores de la respuesta inmune celular, tanto células T CD8+ como CD4+. La producción de anticuerpos también aumenta lentamente, y la producción de anticuerpos IgM alcanza su máximo nivel entre la tercera y la sexta semana. Posteriormente va apareciendo una respuesta de IgG mucho más específica que se precisa para la destrucción de las bacterias a través de la vía clásica del complemento. A pesar de ello, *B. burgdorferi* puede evadir dicha respuesta inmune por mecanismos que no están bien aclarados y persistir (con densidades bacterianas muy bajas) durante largos períodos de tiempo en las articulaciones o la piel afectadas⁵.

Clínica

La expresión clínica de la infección por *B. burgdorferi* va cambiando conforme pasa el tiempo desde el momento de la inoculación, con manifestaciones muy diferentes en cada momento y períodos de remisión incluso completa de los síntomas. En cada paciente este cuadro clínico es diferente, y va desde la infección asintomática hasta la afectación grave de la piel, del sistema musculoesquelético, del corazón o del sistema nervioso. La clínica puede ser inespecífica, en ocasiones muy variada, y se asemeja tanto a otras enfermedades que la infección por *B. burgdorferi* está arrebatando en la actualidad el título de “gran imitadora” a la sífilis (tabla 1).

Los síntomas se pueden agrupar en 3 estadios:

Estadio 1. Infección temprana localizada

Se caracteriza por la aparición del eritema migratorio, que se desarrolla en el lugar de inoculación donde ha picado la garrapata. Es

TABLA 1
Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme

Órgano	Estadio 1 (localizado)	Estadio 2 (diseminado)	Estadio 3 (tardío)
Piel	Eritema migratorio	Eritema secundario Linfocitoma Urticaria difusa Eritema malar	Acrodermatitis crónica atrófica Escleroderma localizado
Musculoesquelético		Dolor articular migratorio Miositis Paniculitis Artritis “leves”	Artritis crónica Periostitis Entesopatía
Neurológico		Meningoencefalitis subaguda Mielitis Neuritis craneal Radiculoneuritis sensitiva o motora Ataxia cerebelosa Mononeuritis	Encefalomiелitis crónica Paraparesia espástica Ataxia cerebelosa
Corazón		Bloqueo A-V Miopericarditis	
Hígado		Hepatitis	
Respiratorio		Tos no productiva Síndrome de distrés respiratorio	
Ojos		Conjuntivitis Iridociclitis Coroiditis Hemorragias retinianas	Queratitis
Renal		Hematuria	
Genital		Orquitis	
Linfático	Linfadenopatía regional	Esplenomegalia Linfadenopatía general	
General	Síntomas menores	Astenia intensa	Fatiga crónica

el hallazgo clínico más frecuente y el único marcador fiable para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Lyme. Puede afectar a enfermos de todas las edades, se detecta hasta en el 80% de los pacientes, aunque cuando la infección ha ocurrido mucho antes algunos pacientes lo han olvidado. La lesión aparece varios días en incluso semanas después de la picadura. Inicialmente es una pequeña mácula o pápula eritematosa que va aumentando de tamaño paulatinamente, y conforme va creciendo va aclarándose en su parte central. En ocasiones, la coloración central es azulada o violácea o pueden producirse varios anillos dentro del más grande, cuyo tamaño medios es de unos 15 cm (3-60 cm). Las lesiones aparecen en cualquier parte del cuerpo, pero en los niños es más frecuente que se desarrollen en la mitad superior, mientras que en los adultos se afectan más frecuentemente los miembros inferiores. En líneas generales, las regiones corporales más habituales son el muslo, la ingle y la axila. Si afecta al cuero cabelludo puede observarse únicamente una lesión lineal emergiendo del área tapada por el pelo. Las lesiones en pacientes no tratados tienden a desaparecer a lo largo de semanas o meses.

En ocasiones, es preciso realizar el diagnóstico diferencial con infecciones fúngicas, erisipelas o como resultado del efecto tóxico o alérgico de la propia picadura. En este último caso las lesiones aparecen inmediatamente después de la picadura.

Durante este período los síntomas generales no son prominentes, pero algunos pacientes sufren odinofagia, febrícula, astenia o malestar general^{6,7}.

Estadio 2. Infección temprana diseminada

Síntomas generales

En esta fase las espiroquetas se diseminan por todo el organismo y los síntomas reflejan esta diseminación. Semanas después de la aparición del eritema migratorio muchos pacientes sufren síntomas generales inespecíficos como fiebre o febrícula, sensación distérmica notable, artromialgias generalizadas, linfadenopatía de predominio cervical, astenia intensa, malestar general y postración. Paralelamente se pueden desarrollar lesiones anulares en la piel similares en aspecto al eritema migratorio inicial, pero de menor tamaño, que van apareciendo y desapareciendo asincrónicamente. Estas lesiones suelen durar de 3 a 4 semanas.

Lesiones cutáneas

Otras manifestaciones dérmicas características de este período incluyen el linfocitoma que consiste en una lesión de pocos centímetros de tamaño con infiltración dérmica de linfocitos B, que en muchas ocasiones se organizan en centros germinales. La lesión se desarrolla en muchas ocasiones en el lóbulo auricular (en cuyo caso es un elemento muy característico), en la areola mamaria (sobre todo en adultos) o en áreas adyacentes a la que desarrolló el eritema migratorio. Más raramente se producen erupciones malares, urticaria difusa o afectación conjuntival⁷.

Síntomas neurológicos

La aparición de síntomas neurológicos es muy frecuente y ocurre, en líneas generales, en más de la mitad de los pacientes. Los infectados sufren inicialmente cuadros de meningitis con síntomas fluctuantes, entre los que puede predominar la cefalea con episodios excruciantes de gran intensidad. La afectación meníngea se suele asociar con el tiempo a compromiso radicular y neuritis facial (especialmente parálisis facial) o periférica. En Europa es muy frecuente el síndrome de Bannwarth: datos de meningitis de predominio linfocítico en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de cefalea y asociados a dolor neurítico generalmente facial. En estos pacientes se detecta pleocitosis moderada (hasta 500 células/ μ l) de predominio linfocítico sin consumo de glucosa y con proteinorraquia normal o ligeramente elevada.

También se han descrito en esta fase la aparición de encefalitis, mielitis, mononeuritis aislada o polineuritis asimétrica⁸.

Afectación cardíaca

La afectación cardíaca aparece en aproximadamente el 5-10% de los pacientes que no han sido tratados. Se caracteriza por el desarrollo de diversos grados de bloqueo en la conducción que son fluctuantes y se resuelven por completo de manera espontánea en menos de 2 meses. Cuando existe un bloqueo aurículo-ventricular (A-V) completo, este se resuelve en períodos inferiores a los 10 días, por lo que esta complicación puede ser tratada con la colocación de marcapasos

temporales. Más raramente se puede producir una miopericarditis aguda difusa, que solo excepcionalmente puede conllevar disfunciones ventriculares significativas o el desarrollo de lesiones crónicas.

Afectación osteoarticular

La mitad de los pacientes con enfermedad de Lyme sufren afectación osteoarticular en esta fase. Generalmente consiste en episodios intermitentes de artritis en una o varias articulaciones con localización generalmente asimétrica. Habitualmente aparecen en grandes articulaciones: rodilla, codos, tobillos, hombro, cadera. Ocasionalmente puede haber una afectación exclusiva de la articulación temporomandibular. Los signos inflamatorios persisten durante algunas semanas y suelen recurrir con el tiempo, siendo estas recurrencias generalmente más prolongadas y menos intensas⁹.

Otras

Además, en este período se pueden desarrollar lesiones oculares (conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, coroiditis, vasculitis retiniana, neuritis óptica), miositis, fascitis, paniculitis e incluso osteomielitis. La enfermedad de Lyme se ha relacionado con la fibromialgia, pero esta relación no está probada²⁻⁵.

Estadio 3. Infección tardía

Acrodermatitis crónica atrófica

La acrodermatitis atrófica crónica es una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme, sobre todo en Europa, que afecta más frecuentemente a mujeres por encima de los 40 años, se asocia especialmente a la infección por *B. afzelii* y puede aparecer muchos años después de haberse sufrido la infección aguda. Habitualmente se inicia de forma gradual, comenzando con lesiones dérmicas violáceas y edematosas en las que poco a poco se va desarrollando una importante atrofia. Esas zonas quedan decoloradas y con venas prominentes en su interior, que presentan dificultades para la cicatrización de las heridas comunes. Se ven afectadas generalmente el dorso de las manos, los pies o las rodillas. Pueden aparecer también bandas fibrosas que afectan a las estructuras subyacentes con atrapamientos de algunos nervios o deformidades articulares. Las lesiones de acrodermatitis atrófica no se resuelven espontáneamente. En algunos pacientes se observan lesiones dérmicas que se asemejan a un escleroderma localizado¹⁰.

Artritis crónica

Aproximadamente el 10% de los pacientes no tratados sufren artritis crónica con compromiso predominante de la rodilla. En estos pacientes se detecta, sobre todo al inicio del cuadro, una fuerte respuesta de anticuerpos IgA frente a las lipoproteínas OspA y OspB de la espiroqueta. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento antibiótico, pero en otros el curso de la enfermedad es independiente de la resolución de la infección^{11,12}.

Otras manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme incluyen cuadros de encefalomielitis crónica, polirradiculopatías, paraparesia espástica o alteraciones mentales diversas⁹.

Diagnóstico

La inespecificidad de muchas de las manifestaciones dérmicas de la enfermedad de Lyme motiva que, excepto cuando detectamos lesiones dérmicas tempranas como por ejemplo el eritema migratorio, se precisen pruebas adicionales para su diagnóstico.

Para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme se dispone de varios métodos: detección del microorganismo mediante cultivo o mediante el hallazgo de ADN bacteriano y detección de anticuerpos (estudio serológico) frente a *B. burgdorferi*.

Métodos directos

El cultivo, desgraciadamente, es un método sensible únicamente cuando se obtienen muestras a partir de lesiones de eritema migratorio, que ya son de por sí diagnósticas de la enfermedad. La sensibilidad se reduce mucho en otras situaciones y a partir de otras muestras, probablemente debido a la baja densidad de espiroquetas presentes en los lugares de infección. En casos de meningoencefalitis el cultivo da resultados positivos en menos del 10% de las ocasiones. Si se toman muestras sanguíneas las positividades se reducen aún más (menos del 5%).

Los diversos métodos de biología molecular se enfrentan al problema de la variabilidad de especies que pueden causar ese cuadro. En general, se utilizan como dianas para su amplificación genes que codifican antígenos flagelares, genes ribosomales o lipoproteínas Osp que son los más extensamente conservados. La sangre, el suero, el plasma u la orina no se consideran muestras adecuadas para el diagnóstico. Cuando se analiza el líquido cefalorraquídeo solo se positiviza el 40% de los casos precoces de neuroborreliosis y el 25% de los casos de neuroborreliosis tardía. La sensibilidad aumenta notablemente en el líquido sinovial de los pacientes con artritis, especialmente si no han recibido tratamiento antibiótico previamente¹³.

Métodos serológicos

La complejidad de la composición antigénica de *B. burgdorferi* supone un desafío para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme. A pesar de ello, en la actualidad sigue siendo el método diagnóstico más utilizado. Durante mucho tiempo ha incluido el cribado con una prueba que presente un buen perfil de sensibilidad y que se confirme en una segunda fase mediante una prueba altamente específica como el inmunoblot.

En los últimos años se han desarrollado métodos de ELISA que utilizan antígenos recombinantes que pueden hacer innecesarias las pruebas confirmatorias. Los métodos serológicos tienen limitaciones importantes, pues su sensibilidad no supera el 85-90% y se pueden producir falsos positivos en pacientes con algunas enfermedades autoinmunes, infecciones por otros microorganismos (*Treponema pallidum*, *Legionella* spp., *B. henselae*, diversas micobacterias y virus de Epstein-Barr). Por este motivo, una prueba serológica positiva aislada en un paciente que no presenta un cuadro clínico compatible no es una indicación para el inicio del tratamiento antibiótico¹³⁻¹⁵.

Profilaxis y tratamiento

La medida más eficaz es evitar la exposición a la garrapata, y cuando esta es inevitable se deben usar ropas protectoras y retirar cuanto antes las garrapatas que hayan podido picar. En áreas endémicas con una tasa de infección en los vectores próxima al 20% puede plantearse la profilaxis con una dosis única de doxiciclina de 100 mg siempre que se cumplan las siguientes condiciones: la garrapata se ha alimentado (está llena de sangre), han pasado menos de 36 horas desde la retirada del parásito y la doxiciclina no está contraindicada.

El tratamiento de la infección está indicado en cualquier fase de la infección y con afectación de cualquier órgano. Los pacientes con enfermedad precoz localizada pueden tratarse con antibióticos por vía oral. Son eficaces amoxicilina y cefuroxima y en alérgicos a los betalactámicos se puede utilizar doxiciclina o azitromicina (tabla 2)¹⁶.

En inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas se puede considerar el uso de ceftriaxona, aunque otros autores argumentan que podrían ser útiles los mismos fármacos empleados para sujetos sanos. La duración del tratamiento en esta fase de la enfermedad no está perfectamente establecida, y aunque las recomendaciones actuales incluyen períodos de

TABLA 2
Tratamiento de la enfermedad de Lyme

Afectación/Estadio	Fármaco	Vía	Dosis diaria	Duración
Eritema <i>migrans</i> /linfocitoma	Doxiciclina	Oral	100 mg × 2	2 semanas
	Amoxicilina	Oral	0,5-1 g × 3	2 semanas
	Azitromicina	Oral	500 mg	500 mg cada 12 horas el primer día y 500 mg al día durante 4 días más
Neuroborreliosis	Ceftriaxona	Intravenosa	2 g/12-24 horas	2-4 semanas
	Penicilina G	Intravenosa	20 × 10 ⁶ U	2-4 semanas
	Doxiciclina	Intravenosa/oral	200 mg × 2	2-4 semanas
Artritis	Doxiciclina	Oral	100 mg × 2	4 semanas
	Amoxiciclina	Oral	0,5-1 g × 3	4 semanas
	Ceftriaxona	Intravenosa/intramuscular	2 g	4 semanas
Carditis	Ceftriaxona	Intravenosa/intramuscular	2 g/24 horas	2-3 semanas
	Penicilina G	Intravenosa	20 × 10 ⁶ U	2-3 semanas
	Doxiciclina	Intravenosa/oral	100-200 mg × 2	2-3 semanas
Enfermedad tardía	Doxiciclina	Oral	100 mg × 2	4 semanas
	Amoxiciclina	Oral	0,5-1 g × 3	4 semanas
	Ceftriaxona	Intravenosa/intramuscular	2 g	4 semanas

2-3 semanas, hay algunos estudios que sugieren que ciclos de 10 días serían igualmente eficaces.

Cuando se sospecha que hay una afectación del sistema nervioso se prefiere la administración de fármacos por vía endovenosa como ceftriaxona o penicilina G. En sujetos alérgicos a los betalactámicos se puede utilizar doxiciclina por vía endovenosa. En caso de enfermedad cardíaca u osteoarticular, tras un período inicial de terapia endovenosa, puede continuarse con un tratamiento secuencial por vía oral.

La enfermedad tardía puede tratarse con antibioterapia por vía oral, excepto se existe evidencia de compromiso neurológico, en cuyo caso estaría indicada la vía endovenosa. La duración del tratamiento debe, en casos de enfermedad tardía, prolongarse hasta las 4 semanas¹⁵⁻¹⁷.

Febre recurrente. Agentes etiológicos y epidemiología

La fiebre recurrente es una enfermedad ampliamente distribuida por todo el mundo que se caracteriza por la alternancia entre períodos febriles y otros apiréticos.

La fiebre recurrente puede ser transmitida por piojos (FRTP) o a través de garrapatas (FRTG). La FRTP está causada únicamente por *B. recurrentis* y se transmite de una persona a otra mediante el piojo humano del cuerpo (*Pediculus humanus*). En cuanto a la FRTG, hay más de 15 especies de *Borrelia* capaces de producirla. La gran mayoría de ellas se transmiten mediante garrapatas blandas del género *Ornithodoros*. En general, hay una especificidad de la espiroqueta frente a la garrapata que sirve como su vector. En España predomina *B. hispanica* como productora de FRTG^{3,18,19}.

La FRTP se encuentra distribuida por todo el mundo, con excepción del área del sureste del Océano Pacífico. Los seres humanos son los únicos huéspedes, por lo que su distribución e incidencia van a depender de condiciones relacionadas con nuestra especie. Así se han notificado tasas de incidencia elevadas en condiciones de pobreza o con el deterioro de las condiciones higiénicas como el producido por catástrofes naturales o conflictos armados. La última gran epidemia que afectó a Europa y el Norte de África tuvo relación con la Segunda Guerra Mundial. En la actualidad, se mantienen focos endémicos en áreas subsaharianas y del altiplano andino.

La FRTG tiene relación sobre todo con la distribución geográfica de los vectores y los reservorios que suelen ser los roedores y otros pequeños animales. No producen epidemias, aunque a veces pueden detectarse brotes cuando grupos de seres humanos ocupan espacios naturales en los cuales se encuentran animales infectados. La incidencia en España es de unos 0,2 casos por 100.000 habitantes y año con áreas en Andalucía, Extremadura y Castilla León, donde se han localizado brotes de la enfermedad^{3,19}.

Ciclo vital y patogenia

Cuando el piojo ingiere sangre humana infectada por *B. recurrentis* adquiere la bacteria y esta llega al intestino medio, donde se reproduce. No invade las glándulas salivares o el

tejido ovárico. Por tanto, *B. recurrentis* no se transmite a través de las heces, de la picadura del piojo o de su progenie, sólo lo hace cuando se aplasta el parásito. Las bacterias libres son entonces capaces de atravesar la piel o las mucosas, aunque éstas se encuentren intactas.

En el caso de la FRTG, cuando la garrapata adquiere la bacteria, se produce rápidamente una proliferación e invasión de los diversos tejidos del vector que incluyen el aparato genital (es capaz de transmitir la infección a la progenie) y las glándulas salivares. La infección en seres humanos se produce a través de la picadura o la inoculación del líquido coxal.

Una vez que las espiroquetas infectan al ser humano, se van multiplicando y se alcanzan tasas de bacteriemia muy elevadas. Mientras tanto, se van desarrollando anticuerpos específicos que eliminan a las espiroquetas del torrente sanguíneo. Las borrelias se acantonan en un pequeño número en algunos órganos, mientras que la persona infectada permanece afebril. Las bacterias escapan al control del sistema inmune mediante cambios en la síntesis de las proteínas de la envoltura, y así son capaces nuevamente de producir espiroquetemia de alto grado que dura hasta que se desarrollan nuevamente anticuerpos frente a las variantes emergentes. Este proceso se repite de forma cíclica en un número variable de ocasiones. La infección finaliza gracias al desarrollo de anticuerpos frente a los diferentes antígenos de la bacteria.

Los cambios antigénicos de la espiroqueta más importantes se producen en las Vmp (proteínas mayores variables) que se localizan en la envoltura externa^{20,21}. El mecanismo íntimo de este cambio se desconoce, pero tiene que ver con mutaciones o recombinaciones de la información genética, especialmente de la contenida en los plásmidos.

Clínica

La clínica de las dos formas de fiebre recurrente es similar. El período de incubación es de aproximadamente una semana, aunque es muy frecuente que no se pueda identificar claramente el momento de la inoculación. El comienzo suele ser muy abrupto, con fiebre elevada acompañada de escalofríos, artromialgias generalizadas, cefalea, fotofobia, tos, en ocasiones, y un deterioro del estado general muy marcado. Los síntomas suelen persistir durante un período de 3-6 días y desaparecen también de manera brusca (en ocasiones en este momento se produce un agravamiento notable de su situación clínica). Posteriormente, los pacientes permanecen afebriles durante aproximadamente una semana, y después los síntomas reaparecen también de forma abrupta. Con cada recidiva los síntomas van siendo menos intensos y duraderos. La FRTP suele presentar 1 o 2 recidivas, mientras que en la FRTG el número de recidivas es más variable y depende de la especie de borrelia que la causa, pudiendo alcanzarse hasta 13, aunque lo normal es que sean de 4-6.

A los síntomas generales se asocia frecuentemente hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos (30%) que incluyen meningitis, encefalitis, coma, convulsiones, afectación de los nervios craneales o hemiplejías. En el 10-30% de los casos aparece una erupción eritematosa de predominio troncu-

lar que suele aparecer en los últimos días del período febril. Con menor frecuencia aparecen ictericia u otros datos de insuficiencia hepática, iridociclitis o diátesis hemorrágica (hemoptisis, hematuria, hematemesis o hemorragias subconjuntivales)^{3,19,21}.

Diagnóstico

La espiroquetemia durante los períodos febriles es de alto nivel, y las bacterias se pueden detectar en sangre periférica mediante el examen directo con microscopio de campo oscuro en un 70% de los pacientes. Sin embargo, en los períodos apiréticos es improbable que se observen microorganismos en la sangre^{3,22}.

La serología, a pesar de la presencia de gran cantidad de anticuerpos antiborrelia en el suero de los pacientes, no es de utilidad, probablemente debido a las variaciones antigénicas entre las cepas y a los cambios de expresión de las proteínas en las recaídas.

Tratamiento

El tratamiento de elección clásicamente recomendado para la FRTP es la tetraciclina en monodosis de 500 mg. Como alternativa, especialmente en niños y en mujeres embarazadas, se puede utilizar eritromicina también en monodosis de 500 mg. No obstante, en la actualidad se aboga por tratamientos más prolongados durante períodos similares a los recomendados para la enfermedad de Lyme, puesto que las bacterias pueden permanecer acantonadas en el cerebro en algunas ocasiones.

Para la FRTG se recomienda doxiciclina 100 mg cada 12 horas o tetraciclina 500 mg cada 6 horas. También se puede emplear eritromicina 500 mg cada 6 horas (aunque su eficacia clínica puede ser algo menor) o como alternativa penicilina, una cefalosporina de tercera generación y cloranfenicol. Se recomienda que el tratamiento se continúe durante 5-10 días.

Si existe compromiso del sistema nervioso central se recomienda el uso de penicilina, ceftriaxona o cefotaxima por vía endovenosa durante al menos dos semanas.

En algunas ocasiones, en las horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico se puede desarrollar una reacción relacionada con la liberación de endotoxinas denominada reacción de Jarisch-Herxheimer y que consiste en hipertermia, hipotensión arterial, taquicardia, que en ocasiones puede ser muy grave y poner en peligro la vida del paciente. Se recomienda mantener al paciente en observación durante 2 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico o administrar previamente una dosis de anticuerpos anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La mortalidad de FRTP es elevada, alcanzando hasta el 40%, pero con tratamiento se reduce hasta el 5%; en el caso de la FRTG es menor (en torno al 5%)^{3,18-23}.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:450-4.
2. ● Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2000;31:533-42.
3. ● Escudero R, Guerrero A. Enfermedades producidas por *Borrelia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:232-40.
4. ● Roca B. Borreliosis de Lyme. *Med Clin (Barc).* 2006;127:265-8.
5. ● Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2003;362:1639-47.
6. Wormser GP. Clinical practice. Early Lyme disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2794-801.
7. Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:355-68.
8. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:261-74.
9. Puius YA, Kalish RA. Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:289-300.
10. Müllegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol.* 2004;14:296-309.
11. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med.* 2007;357:1422-30.
12. Marques A. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:341-60.
13. Aucott J, Morrison C, Munoz B, Rowe PC, Schwarzwald A, West SK. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis.* 2009;9:79.
14. ● Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:484-509.
15. ● Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:566-71.
16. ● Anónimo. Treatment of Lyme disease. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47:41-3.
17. ● Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemmner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-134.
18. Assous MV, Wilamowski A. Relapsing fever borreliosis in Eurasia—forgotten, but certainly not gone! *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:407-14.
19. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE Jr, Borchardt SM. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:449-68.
20. Schwan TG, Piesman J. Vector interactions and molecular adaptations of lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:115-21.
21. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis.* 1999;29:888-911.
22. ● Larsson C, Andersson M, Bergström S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:443-9.
23. Cutler SJ. Myths, legends and realities of relapsing fever borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:395-6.

Páginas web

www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme
www.niaid.nih.gov/topics/lymedisease/understanding/pages/intro.aspx
www.nlm.nih.gov/medlineplus/lymedisease.html