



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

**MAESTRÍA EN CIENCIAS ZOOTÉCNICAS
Y SALUD ANIMAL**

TESIS

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA
DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE LYME EN MÉXICO**

**Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Zootécnicas y Salud Animal**

PRESENTA

MVZ Kenia Sofia López Díaz

Director (a)

Dra. Carolina Guadalupe Sosa Gutiérrez

Codirector (a)

Dra. Deyanira Ojeda Ramírez

Comité tutorial

Dra. Maria Almudena Cervantes

Dr. Armando Peláez Acero

Dr. Adrian Zaragoza Bastida



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Agropecuarias
School of Forestry and Environmental Studies
Maestría en Ciencias Zootécnicas y Salud Animal
Master's in Zootechnics and Animal Health

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar de la UAEH

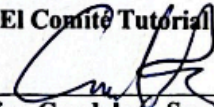
El Comité Tutorial de la TESIS del programa educativo de posgrado titulado “Caracterización Clínico-Epidemiológica de Pacientes con Enfermedad de Lyme en México”, realizado por la sustentante, Kenia Sofía López Díaz con número de cuenta 400703 perteneciente al programa de Maestría en Ciencias Zootécnicas y Salud Animal, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el artículo 110 del reglamento de estudios de posgrado, tiene bien a extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

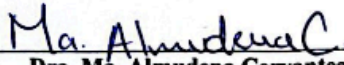
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”
Tulancingo de Bravo, Hidalgo, a 10 de agosto de 2026.

El Comité Tutorial


Dra. Carolina Guadalupe Sosa Gutiérrez
Director


Dra. Deyanira Ojeda Ramírez
Codirector


Dra. Ma. Almudena Cervantes Castillo
Asesor


Dr. Armando Peláez Acero
Asesor


Dr. Adrián Zaragoza Bastida
Asesor



Avenida Universidad Km. 1 s/n, Exhacienda
Aquetzalpa, Tulancingo de Bravo, Hidalgo,
México; C.P. 43600
Teléfono: 771 71 72000 ext 2440
meczyrsa@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, Carolina G. Sosa Gutierrez, por su guía experta, su paciencia infinita y por creer en mí y en este proyecto desde el primer día. Gracias por exigirme siempre la excelencia y por enseñarme a pensar como investigadora.

A mi codirectora, Dra. Deyanira Ojeda Ramírez, por su valioso acompañamiento, su mirada crítica y sus valiosas aportaciones a lo largo de este camino. Su apoyo fue fundamental para estructurar y enriquecer este trabajo.

A mis asesores, Maria Almudena Cervantes, Dr. Armando Peláez Acero y Dr. Adrian Zaragoza Bastida, por su tiempo, sus observaciones precisas y por compartir conmigo su conocimiento para hacer de este trabajo una investigación más sólida.

A mis compañeras de laboratorio, Maribel Amador, Mariel Altamirano y Jessica Altamirano, por convertir las largas jornadas de trabajo en momentos llenos de aprendizaje, risas y apoyo mutuo. Gracias por cada café compartido, por los consejos técnicos, la ayuda en los procesos y por hacer del laboratorio un segundo hogar donde el trabajo en equipo lo hizo todo más ligero.

Finalmente, extendiendo mi gratitud a todas las personas y organizaciones que de alguna manera contribuyeron al desarrollo de esta investigación, ya sea proporcionando datos, recursos o asesoría técnica. Sin su ayuda, este proyecto no hubiera sido posible.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

A mi mamá, Susana Díaz, por ser mi pilar inamovible, mi mayor motivación y mi refugio seguro. Gracias por cada sacrificio, por celebrar cada uno de mis logros y por darme las alas para alcanzar mis sueños. Este título es tan tuyo como mío.

A mis hermanas, Abis y Ani, por su cariño incondicional, sus palabras de aliento cuando el cansancio pesaba y por devolverme la sonrisa en los momentos de más estrés. Gracias por ser mis mejores compañeras de vida.

A mis amigas, Ditz Montalvo y Denisse Rodríguez por estar siempre para mí, escucharme pacientemente, sostenerme en los momentos difíciles y celebrar conmigo cada pequeño avance. Su amistad ha sido un regalo invaluable en este proceso.

A mi novio, Francisco López, por su amor, su paciencia de oro y su apoyo incondicional día tras día. Gracias por impulsarme a no rendirme, por cuidar de mí en las largas jornadas de trabajo y por ser mi compañero y refugio constante.

A mi consentido gato, Drake, por su compañía silenciosa e incondicional, gracias por acurrucarte y por recordarme hacer pausas con sus ronroneos y por traerme paz en los momentos de mayor estrés.

Y, finalmente, dedico este trabajo a todos aquellos que persiguen el conocimiento y el crecimiento personal, con la esperanza de que mi esfuerzo contribuya de alguna manera al avance científico.

RESUMEN

La enfermedad de Lyme es una infección bacteriana multisistémica causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. Afecta principalmente a los sistemas nervioso, cardíaco, tegumentario y articular, con variaciones clínicas según la genoespecie involucrada y la predisposición del huésped. A pesar de su amplia caracterización en Europa y Estados Unidos, en México la información sobre su prevalencia y presentación clínica sigue siendo limitada. Este estudio ambispectivo-comparativo tuvo como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes con enfermedad de Lyme adquirida en México. Se evaluaron pacientes reclutados entre 2017 y 2024 en cinco instituciones de salud públicas y privadas, cuyas muestras se procesaron en el laboratorio Lyme Hope México. La selección se basó en los criterios diagnósticos de los CDC (ELISA IgM e IgG, y confirmación por Western Blot). Se aplicó un cuestionario detallado para recabar datos clínico-epidemiológicos y los resultados se analizaron mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. En los casos confirmados, se amplificaron los genes *16S rRNA*, *ospC* y *fla*, y se secuenciaron productos de PCR de cinco pacientes seleccionados al azar. De 1,674 muestras analizadas, el 40.1% (n = 671) resultó positivo en la prueba de tamizaje y confirmatoria. En la cohorte seropositiva predominó el sexo femenino (73.38%) y el grupo etario de 21 a 40 años (48.92%). En el ámbito epidemiológico, el 20.7% refirió antecedentes de viaje a zonas boscosas o granjas, el 17.5% contacto con animales y solo el 19.4% recordaba la mordedura de garrapata. Las manifestaciones clínicas con asociación estadísticamente significativa fueron: agresividad/pánico (OR: 5.66), tendinitis (OR: 4.82), mialgias (OR: 4.19), artralgias (OR: 3.42) e hiposensibilidad (OR: 3.31). El análisis molecular reveló una notable heterogeneidad de especies, con alta homología con *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. californiensis*, *B. valaisiana*, *Borrelia miyamotoi* y *B. ibitipoquensis*. Se confirma la presencia de la enfermedad de Lyme en México con una

seroprevalencia considerable en la población estudiada, caracterizada por un predominio en mujeres jóvenes y un cuadro clínico predominantemente neuropsiquiátrico y músculo-esquelético. La baja frecuencia de mordedura de garrapata recordada resalta la importancia del diagnóstico por laboratorio. Asimismo, la diversidad de genoespecies identificadas sugiere un escenario epidemiológico complejo y multiespecie en el país, lo que subraya la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico molecular sistemático.

Palabras clave: Lyme, manifestaciones clínicas, epidemiología, zoonosis, garrapata.

ABSTRACT

Lyme disease is a multisystemic bacterial infection caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi* and transmitted by ticks of the genus *Ixodes*. It primarily affects the nervous, cardiac, integumentary, and articular systems, with clinical variations depending on the genospecies involved and host predisposition. Despite its extensive characterization in Europe and the United States, information regarding its prevalence and clinical presentation in Mexico remains limited. This ambispective-comparative study aimed to clinically and epidemiologically characterize patients with Lyme disease acquired in Mexico. Patients recruited between 2017 and 2024 across five public and private healthcare institutions were evaluated, and their samples were processed at the Lyme Hope Mexico laboratory. Selection was based on CDC diagnostic criteria (ELISA IgM and IgG, confirmed by Western Blot). A detailed questionnaire was administered to collect clinical-epidemiological data, and results were analyzed using the χ^2 test and Fisher's exact test. In confirmed cases, the *16S rRNA*, *ospC*, and *fla* genes were amplified, and PCR products from five randomly selected patients were sequenced. Out of 1,674 analyzed samples, 40.1% (n = 671) tested positive on both screening and confirmatory assays. Within the seropositive cohort, female sex predominated (73.38%), with the majority belonging to the 21–40 age group (48.92%). Epidemiologically, 20.7% reported a history of travel to wooded areas or farms, 17.5% had contact with animals, and only 19.4% recalled a tick bite. Statistically significant clinical manifestations included: aggressiveness/panic (OR: 5.66), tendinitis (OR: 4.82), myalgia (OR: 4.19), arthralgia (OR: 3.42), and hyposensitivity (OR: 3.31). Molecular analysis revealed remarkable species heterogeneity, showing high homology with *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. californiensis*, *B. valaisiana*, *Borrelia miyamotoi*, and *B. ibitipoquensis*. The presence of Lyme disease in Mexico is confirmed, with a considerable seroprevalence in the studied population, characterized by a predominance in young women and a clinical presentation that

is mainly neuropsychiatric and musculoskeletal. The low recall of tick bites highlights the importance of laboratory-based diagnosis. Furthermore, the diversity of identified genospecies suggests a complex, multi-species epidemiological landscape in the country, underscoring the need to strengthen epidemiological surveillance and routine molecular diagnostics.

Keywords: Lyme, clinical manifestations, epidemiology, zoonosis, tick.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
DEDICATORIA.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
ÍNDICE.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
ÍNDICE DE TABLAS.....	13
I. INTRODUCCIÓN.....	14
II. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Antecedentes de la Enfermedad de Lyme en el mundo.....	16
2.2 Antecedentes de Enfermedad de Lyme en México.....	17
2.3 Epidemiología mundial de la Enfermedad de Lyme.....	19
2.3.1 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Europeo.....	19
2.3.2 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Americano.....	20
2.3.3 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Asiático.....	21
2.3.4 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Africano.....	21
2.3.5 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente de Oceanía.....	22
2.4 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en México.....	24
2.5 Microbiología y patogenia de <i>Borrelia burgdorferi</i>	26
2.6 Manifestaciones clínicas en humanos de la enfermedad de Lyme.....	43
2.7 Manifestaciones clínicas de Enfermedad de Lyme en animales.....	52
2.8 Métodos de diagnóstico de la enfermedad de Lyme.....	53
2.9 Tratamiento de Enfermedad de Lyme.....	59
2.10 Control y prevención de la Enfermedad de Lyme.....	61
III. JUSTIFICACIÓN y/o PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	63
IV. HIPÓTESIS.....	65
V. OBJETIVOS.....	66
Objetivo general.....	66
Objetivos específicos.....	66
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.....	67
6.1 Enfoque y diseño de la investigación.....	67
6.2 Tamaño de muestra.....	68
6.3 Descripción operativa del estudio.....	68
6.4 Análisis estadístico.....	71
VII. RESULTADOS.....	72
Figura 24: Árbol filogenético de la secuenciación de 5 amplificaciones con alta homología con <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu stricto, <i>B. californiensis</i> , <i>B. valaisiana</i> , <i>Borrelia miyamotoi</i> y <i>B. bissettii</i>	88
VIII. DISCUSIÓN.....	91
IX. CONCLUSIONES.....	97

X. LITERATURA CITADA / REFERENCIAS.....	98
XI. ANEXOS.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa epidemiológico mundial de la enfermedad de Lyme 2024. Elaboración propia a partir de los datos de: Gordillo y colaboradores (2018), AGDH (2024), CDC (2024), Doss y colaboradores (2024), ECDC (2024), Lucca y colaboradores (2024) y Song colaboradores (2025).....	23
Figura 2: Mapa epidemiológico de los reportes de casos con presencia de B. burgdorferi en personas, reservorios y vectores en México. Elaboración propia a partir de los datos de: Feria-Arroyo y colaboradores (2014), Gordillo-Pérez y colaboradores (2018) y Cárdenas-de La Garza y colaboradores (2019).....	26
Figura 3: Morfología de B. burgdorferi. Elaboración propia a partir de los datos de: Casjens y Fraser (2012) y Pal y colaboradores (2022).....	27
Figura 4: Borreliella puede residir intracelularmente en células como fibroblastos y macrófagos. Elaboración propia a partir de los datos de: Karvonen y colaboradores (2021).....	29
Figura 5: Biopelículas que proporcionan protección contra el sistema inmune del huésped y los antibióticos. Elaboración propia a partir de los datos de: Thippani y colaboradores (2024).....	30
Figura 6: Morfología de Ixodes scapularis. Elaboración propia a partir de los datos de: Gulia-Nuss y colaboradores (2017) y Pal y colaboradores (2022)....	36
Figura 7: Ciclo biológico de la garrapata del género Ixodes. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.....	37
Figura 8: Variabilidad clínica de eritema migrans. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.....	44
Figura 9: Linfocitoma Borreliel. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.....	45
Figura 10: Acrodermatitis crónica atrófica. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.....	46
Figura 11: Algoritmo diagnóstico de los Centros de Control de enfermedades. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.....	59
Figura 12: Diagrama de flujo del estudio. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.....	69
Figura 13: Pacientes positivos a ELISA IgM/IgG y WB.....	72
Figura 14: Pacientes positivos por sexo.....	73
Figura 15: Pacientes positivos por rango etario.....	73
Figura 16: Datos relevantes del historial clínico.....	74
Figura 17: Frecuencia de manifestaciones clínicas generales.....	75
Figura 18: Frecuencia de manifestaciones clínicas dermatológicas.....	77
Figura 19: Frecuencia de manifestaciones clínicas gastrointestinales.....	79
Figura 20: Frecuencia de manifestaciones clínicas neurológicas.....	81
Figura 21: Frecuencia de manifestaciones clínicas músculo-esqueléticas.....	83
Figura 22: Frecuencia de manifestaciones clínicas cardíacas.....	85
Figura 23: Frecuencia de manifestaciones clínicas respiratorias.....	86
Figura 25: Gráfica de dispersión de clusters. Clúster 1 (Perfil asintomático),	

Clúster 2 (fase aguda), Clúster 3 (forma articular / subaguda), Clúster 4 (nefropatía de Lyme) y Clúster 5 (afectación multisistémica).....	89
--	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genoespecies de <i>Borrelia</i> que causan enfermedad de Lyme..	33
Tabla 2. Vectores competentes y potenciales de <i>B. burgdorferi</i>	40
Tabla 3. Iniciadores de PCR para la detección de genes de la enfermedad de Lyme.....	69
Tabla 4. Manifestaciones clínicas generales estadísticamente significativas.....	76
Tabla 5. Manifestaciones clínicas dermatológicas estadísticamente significativas.....	78
Tabla 6. Manifestaciones clínicas gastrointestinales estadísticamente significativas.....	80
Tabla 7. Manifestaciones clínicas neurológicas estadísticamente significativas.....	82
Tabla 8. Manifestaciones clínicas músculo-esqueléticas estadísticamente significativas.....	84
Tabla 9. Manifestaciones clínicas cardíacas estadísticamente significativas.	86
Tabla 10. Manifestaciones clínicas respiratorias estadísticamente significativas.....	87

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme (EL) es una infección bacteriana multisistémica causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. Esta enfermedad representa un desafío significativo para la salud pública a nivel global, dada su creciente incidencia y las complejidades en su diagnóstico y manejo. Su relevancia no solo radica en el impacto directo sobre la salud de los individuos afectados, sino también en las repercusiones socioeconómicas derivadas de la cronicidad y la variabilidad de sus síntomas. La EL es endémica en el hemisferio norte, especialmente en Europa, Asia y Estados Unidos, aunque se han reportado casos en el hemisferio sur, lo que subraya su distribución geográfica en expansión y la necesidad de una vigilancia global (Mead, 2018).

A pesar de ser una patología reconocida, persisten importantes vacíos en el conocimiento sobre la EL. Se sabe que, tras la transmisión por la garrapata, la bacteria puede ser eliminada por el sistema inmunitario o establecer una infección local, que a menudo se manifiesta como *eritema migrans* (EM) o, raramente, linfocitoma *Borrelia*; sin embargo, la capacidad de *B. burgdorferi* para diseminarse y afectar diversos órganos, principalmente la piel, las articulaciones y el sistema nervioso, complica su comprensión. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen de factores como la ubicación de la mordedura, el estado inmunológico del paciente, la edad y la duración de la enfermedad. Esta variabilidad clínica, que va desde síntomas leves hasta graves, incluso después del tratamiento, representa uno de los mayores desafíos en la práctica clínica. Hasta la fecha, la determinación precisa de los signos, las fases y la etiología de estos síntomas sigue siendo un tema de debate, con hipótesis que incluyen la desregulación inmunitaria, la persistencia microbiana o alteraciones en las redes neuronales como la sensibilización central. Estos

vacíos de conocimiento obstaculizan un diagnóstico temprano y preciso, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas, llevando a un número considerable de pacientes a experimentar síntomas prolongados y una disminución en su calidad de vida (Hill & Frost, 2022; Johnson et al., 2023).

El problema central radica en la insuficiente caracterización de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Lyme en diversas poblaciones, especialmente en regiones donde su estudio es incipiente o se subestima como en México. Si este problema no se resuelve, se perpetúan los diagnósticos tardíos o erróneos, lo que a su vez conducirá a tratamientos inadecuados y, a la progresión de la enfermedad hacia etapas más severas y crónicas, con consecuencias devastadoras para la salud individual y cargas significativas para los sistemas de salud. Por lo tanto, se justifica la necesidad de estudios que profundicen en la comprensión de la EL, particularmente en contextos geográficos específicos. Este estudio aportará información crucial para el diseño de protocolos diagnósticos y terapéuticos más ajustados a las realidades locales, beneficiando directamente a los pacientes al permitir una identificación más temprana de la enfermedad y una gestión clínica más eficaz. Al analizar las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los pacientes de Lyme con enfermedad adquirida en México mediante los criterios diagnósticos establecidos como WB IgM/IgG y ELISA IgM/IgG para su caracterización (Dzul Rosado et al., 2022; Gordillo-Perez et al., 2010).

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Enfermedad de Lyme en el mundo

La enfermedad de Lyme ha afectado a humanos desde hace al menos 5,300 años, en la Edad de Cobre, donde mediante una secuenciación de ADN de alta cobertura se identificaron genes específicos de *Borrelia* en una muestra de hueso pélvico en Ötzi, el Hombre de Hielo, que fue descubierto en 1991 en los Alpes de Ötztal. Siendo esta la evidencia más antigua de Lyme en humanos, sugiriendo que la bacteria ya infectaba a nuestros ancestros hace milenios (Keller et al., 2012).

Fué hasta 1883 que el médico alemán Alfred Buchwald, describió por primera vez una afección cutánea crónica asociada a picaduras de garrapatas, décadas antes de que se reconociera la enfermedad de Lyme en EE.UU. Buchwald (1883) publicó un estudio detallado de un paciente, con una dermatitis atrófica crónica en un brazo y acuñó el nombre de "Dermatitis atrófica difusa crónica".

Charles Garin y Charles Bujadoux reportaron un caso clínico donde una mujer, tras sufrir la mordedura de un ixódido, desarrolló EM seguido de radiculopatía dolorosa, parálisis braquial y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (Reimers, C. D., & Neubert, U., 1990). Posteriormente, durante la primera mitad del siglo XX, se consolidó la comprensión de las complicaciones neurológicas de esta infección, el sueco Sven Hellestrom asoció el EM con cuadros de meningitis; mientras que, el alemán Alfred Bannwarth caracterizó un síndrome consistente en meningitis linfocítica crónica, radiculoneuritis y afectación de pares craneales, actualmente reconocido como neuroborreliosis temprana o "síndrome de Bannwarth" (Bannwarth, 1941). Un avance crucial ocurrió en 1948, cuando el patólogo Carl Lennhoff observó estructuras espirales en biopsias de piel de pacientes con EM, sugiriendo por primera vez una etiología espiroquetal. Este hallazgo inspiró a Hellestrom a implementar con

éxito la penicilina como tratamiento, marcando un hito en la terapéutica antibiótica de la enfermedad (Lennhoff, 1948; Hollstrom, 1951).

Años posteriores, en octubre de 1975, las autoridades sanitarias de Connecticut en Estados Unidos de América detectaron un aumento inusual en los reportes de casos pediátricos con síntomas compatibles con artritis reumatoide en la localidad de Old Lyme. Este fenómeno epidemiológico motivó una investigación exhaustiva por parte de un equipo de reumatólogos de la Universidad de Yale, encabezado por el Dr. Allen Steere y el Dr. Stephen Malawista. Tras analizar los patrones clínicos y epidemiológicos, los investigadores acuñaron el término "artritis de Lyme" (Steere et al., 1977).

La confirmación definitiva del agente causal llegó en 1982, cuando el microbiólogo Willy Burgdorfer y su colaborador Allan Barbour lograron aislar y cultivar una espiroqueta previamente desconocida a partir del intestino de garrapatas Ixodes. Dos años después clasificaron formalmente al microorganismo como *Borrelia burgdorferi* (Johnson et al., 1984).

2.2 Antecedentes de Enfermedad de Lyme en México

Entre 1987 y 1988 Gordillo y colaboradores realizaron una encuesta seroepidemiológica nacional, donde obtuvo 2,346 sueros de los cuales 122 fueron positivos a la EL siguiendo los criterios diagnósticos del CDC. La seroprevalencia fue de 3.43% en el Distrito Federal y 6.2% en la zona noreste del país.

De 1999-2000 cuatro pacientes que habían recibido mordeduras de garrapatas mientras visitaban los bosques de México, presentaron eritema migrans o linfocitoma borrelial, se diagnosticaron mediante pruebas histológicas, serológicas y moleculares dando como resultado positivo a EL (Gordillo-Pérez et al., 2007).

En 2010 en el centro de México hubo reportes de pacientes positivos a *B. burgdorferi* de 88 adultos y 48 niños, con manifestaciones neurológicas, lesiones cutáneas y artritis. Además se comprobó mediante secuenciación que 5 ratones *Peromyscus sp.* y *Neotomodon alstoni* capturados en áreas forestales de la misma zona tenían *B. burgdorferi*, comprobando la presencia de hospederos endémicos gracias a su amplia distribución en México (Gordillo-Perez et al., 2010).

En el 2014, Feria-Arroyo y colaboradores realizaron una proyección para el 2050 de la distribución de *Ixodes scapularis* en la región transfronteriza Texas-México, debido al cambio climático ha aumentando el riesgo de transmisión, debido a temperaturas altas y mayor tiempo de lluvias las condiciones son perfectas para alargar el tiempo de actividad de las garrapatas, en ese estudio recolectaron garrapatas del suroeste de Texas y noreste de México donde del total de garrapatas colectadas el 45% portaba *Borrelia burgdorferi*.

La gravedad de la neuroborreliosis fue destacada por Gordillo y colaboradores (2018) , donde documentaron parálisis facial, meningitis y radiculitis en 31% de los casos estudiados, señalando su frecuencia e impacto en la salud neurológica en México. También reportaron infección por *B. burgdorferi* en 168 pacientes donde *B. burgdorferi sensu stricto* fue la especie más común, seguida por *B. garinii* y *B. afzelii*.

Lucca y colaboradores (2024) realizaron una revisión crítica sobre la enfermedad de Lyme en América Latina, destacando que México, es el país con mayor evidencia acumulada en la región, pero advirtiendo sobre la falta de consenso diagnóstico y la necesidad de estandarizar protocolos. Este estudio enfatiza la urgencia de adoptar guías adaptadas al contexto latinoamericano.

2.3 Epidemiología mundial de la Enfermedad de Lyme

Se reportan aproximadamente más de 500,000 casos de EL anuales a nivel global, aunque se estima que la cifra real es mayor debido al subdiagnóstico (ECDC, 2024; CDC, 2024; Lucca et al., 2024).

2.3.1 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Europeo

En Europa la vigilancia y los criterios de notificación varían significativamente entre países. Se reportan oficialmente más de 65,000 casos humanos anuales; sin embargo, estudios independientes sugieren que la incidencia real podría ser hasta 10 veces mayor. Entre los países con mayor incidencia están: Eslovenia, Lituania, Estonia, Alemania, Francia, Países Bajos, Suecia, Polonia, República Checa, Austria que reportan miles de casos cada año y representan la mayor carga absoluta de la enfermedad (ECDC, 2024; Mead, 2018).

Como principales reservorios reportados están los ratones de campo del género *Apodemus* y *Clethrionomys*, además de algunos pájaros migratorios de la orden de los *Passeriformes*. Como posibles hospedadores: ciervo rojo (*Cervus elaphus*), corzo (*Capreolus capreolus*), jabalí (*Sus scrofa*), liebres (*Lepus europaeus*) y conejos (*Oryctolagus cuniculus*). Algunos reportes de la presencia de la bacteria en animales domésticos son en perros y, en menor medida, los gatos, que son comúnmente estudiados como centinelas para medir la presencia de la bacteria en un área (Comstedt et al., 2006).

Mientras que la garrapata vectora predominante en Europa es *Ixodes ricinus* que está ampliamente distribuida por todo el continente, excepto en las zonas más áridas del sur y las más frías del extremo norte. La prevalencia de *B. burgdorferi* s.l. en las garrapatas *I. ricinus* varía geográficamente, pero en las regiones endémicas, entre el 10% y el 20% de las ninfas y hasta el 30% de los adultos pueden estar infectados. Europa alberga una mayor diversidad de genoespecies patógenas, en el complejo *B. burgdorferi* sensu lato se encuentran: *B.*

afzelii, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. valaisiana* y *B. lusitaniae* (Rauter & Hartung, 2005).

2.3.2 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Americano

La distribución de la EL en América es extremadamente heterogénea, con una carga muy alta en Norteamérica y una presencia documentada pero poco cuantificada en Centro y Sudamérica (Lucca et al., 2024).

En Canadá la enfermedad se está expandiendo rápidamente debido al cambio climático. Los casos reportados han aumentado de unos pocos cientos hace una década a más de 3,000 casos anuales en los últimos años (P.H.A.C, 2015).

El riesgo es mayor en las provincias del sureste, mientras en Estados Unidos, que es el país con la mayor carga reportada del mundo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reportan que el número real de infecciones ronda hasta los 476,000 casos por año. La enfermedad está muy concentrada en el Noreste, Atlántico Medio y Centro-Norte. Donde el principal reservorio es el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) y los hospedadores son el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) así como mapaches, zarigüeyas y gran variedad de aves. Y los principales vectores son las garrapatas *Ixodes scapularis* e *Ixodes pacificus* (CDC, 2024).

En Centroamérica y Sudamérica la situación es radicalmente diferente porque no existen sistemas de vigilancia activa, por lo que no hay cifras oficiales de casos anuales, pero la evidencia se basa en reportes de casos esporádicos publicados en la literatura médica y estudios serológicos que demuestran exposición humana y animal. La ecología es menos conocida, pero se ha detectado la bacteria en roedores nativos y en animales domésticos como ganado y mascotas. Los vectores se encuentran en fase de investigación, donde hasta el momento se ha detectado *B. burgdorferi sensu lato*. en varias especies de garrapatas de

los géneros *Ixodes* entre ellas *I. affinis*, *I. pararicinus*, *I. loricatus* y *Amblyomma* (Lucca et al., 2024).

2.3.3 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Asiático

La EL está ampliamente reconocida en mundialmente, pero la vigilancia sistemática es limitada o inexistente en la mayoría de los países. En un metaanálisis se informó que existen reportes de la EL en países como China, Japón, Corea, Turquía, Singapur e Indonesia, donde las seroprevalencias fueron del 5.7 %; además se encontró que los reservorios de la enfermedad son pequeños roedores de los géneros *Apodemus* y *Myodes*, mientras que el ciervo sika (*Cervus nippon*), alces y otros ungulados salvajes como hospedadores importantes para las garrapatas adultas. (Song et al., 2025; Wu et al., 2013).

Aunque se ha reportado que el ganado también puede actuar como hospedador. Con respecto al vector Wu (2013), Song (2025) y colaboradores encontraron que en el Norte y Este de Asia es *Ixodes persulcatus* el vector más importante y extendido, distribuido desde los países bálticos a través de Rusia hasta Japón. Pero también se han estudiado otros vectores como *Ixodes ovatus* en Japón, *Ixodes granulatus*, *Ixodes sinensis* y *Haemaphysalis bispinosa* en China y el sudeste asiático e *Ixodes ricinus*: en Turquía y Cáucaso.

2.3.4 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente Africano

La EL está presente en las costas del Mediterráneo y del Océano Índico, siendo 2 genoespecies las más comunes, *Borrelia lusitaniae* frecuente en países que bordean el mar Mediterráneo, como Túnez, Marruecos, Argelia y Egipto; mientras que, *Borrelia garinii* se ha reportado en países que bordean el Océano Índico, como Kenia, Tanzania y Mozambique. Documentado casos clínicos en la literatura médica se ha confirmando la existencia autóctona de la enfermedad en humanos, con estudios de seroprevalencia en poblaciones rurales expuestas como agricultores y pastores, donde muestran tasas que

oscilan entre 5% y 15%, lo que indica que la exposición a la bacteria es más común de lo que sugieren los reportes clínicos. Aunque no hay estimaciones confiables del número de casos anuales y el diagnóstico es un desafío debido a la superposición de síntomas con enfermedades febriles más comunes como la malaria (Doss et al., 2024).

La evidencia de EL en animales propone que lagartos como *Psammodromus algirus* y el lagarto de arena, *Lacerta agilis* pudieran actuar como reservorios para *B. lusitaniae*, así como las aves que pertenecen a las familias *Sylviidae*, *Muscicapidae*, *Turdidae* y *Acrocephaliidae*. Por otro lado se ha detectado la bacteria en animales como perros, ganado, roedores, caballos (*Equus caballus*), camellos (*Camelus dromedarius*) y jirafas (*Giraffa Camelopardalis*). Por otro lado, se ha detectado ADN de *B. burgdorferi* en varias especies de garrapatas de las especies de *Ixodes ricinus*, *I. redikorzevi*, *I. inopinatus*, *Hyalomma rufipes*, *H. marginatum*, *H. dromedarii*, *Rhipicephalus pulchellus*, *R. sanguineus* y *Amblyomma sp.*, esto sugiere un potencial ciclo de transmisión más complejo y posiblemente diferente al de otras regiones (Doss et al., 2024; Elhelw et al., 2014).

2.3.5 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en el continente de Oceanía

No se reconoce la existencia de la EL autóctona y los casos reportados se atribuyen casi exclusivamente a infecciones adquiridas en el extranjero en viajeros que regresan de zonas endémicas o a diagnósticos erróneos o resultados de falsos positivos en pruebas serológicas. A pesar de la postura oficial, existe un número significativo de pacientes y algunos médicos que reportan síntomas clínicos compatibles con la enfermedad de Lyme en personas sin historial de viaje a zonas endémicas, esto ha llevado a la descripción de una condición conocida como "Síndrome similar a la enfermedad de Lyme" o "Enfermedad transmitida por garrapatas en Australia". La comunidad científica está dividida. Algunos investigadores argumentan que podría existir un patógeno aún no identificado posiblemente una espiroqueta relacionada o que las pruebas diagnósticas estándar para *B. burgdorferi* no

detectan las cepas locales. Mientras se han realizado numerosos estudios en las garrapatas nativas de Australia como la *Ixodes holocyclus*, *Ixodes tasmani* y *Haemaphysalis longicornis*, y en algunos mamíferos nativos como wallabies, canguros y equidnas, donde no se ha encontrado *Borrelia burgdorferi*, pero sí se han detectado espiroquetas similares a *Borrelia* de significado patológico incierto (AGDH, 2024).

En conclusión la EL es la zoonosis transmitida por garrapatas más común en el hemisferio norte, con algunos casos en el hemisferio sur, (figura 1). La complejidad de su diagnóstico provoca un sesgo del reporte real de los casos existentes.

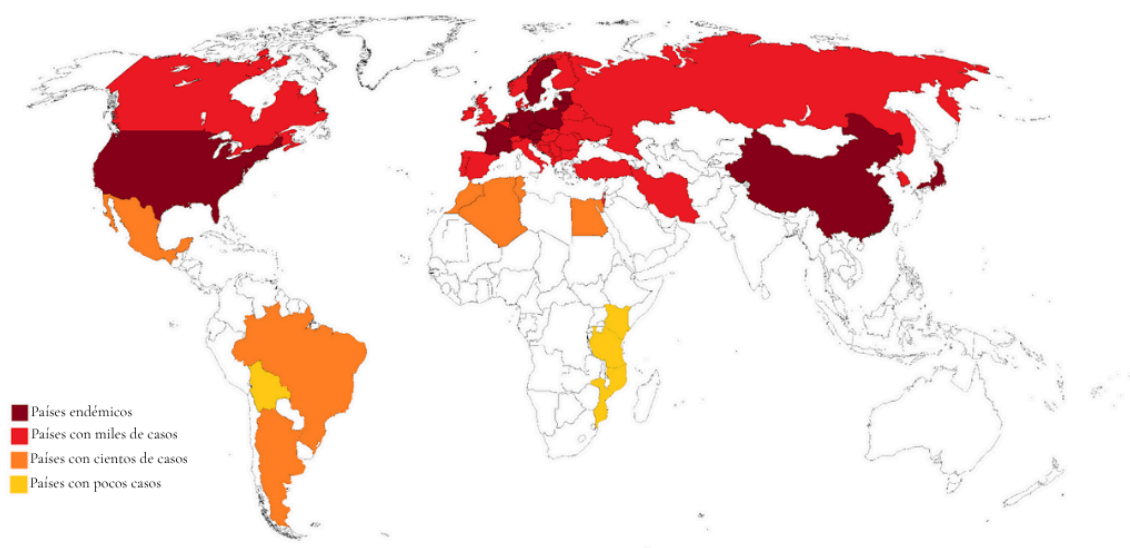


Figura 1: Mapa epidemiológico mundial de la enfermedad de Lyme 2024. Elaboración propia a partir de los datos de: Gordillo y colaboradores (2018), AGDH (2024), CDC (2024), Doss y colaboradores (2024), ECDC (2024), Lucca y colaboradores (2024) y Song colaboradores (2025)

2.4 Epidemiología de Enfermedad de Lyme en México

México debería de considerarse un territorio endémico para la EL, aunque la verdadera magnitud de su presencia se ve opacada por un subregistro significativo, derivado de limitaciones en el diagnóstico, la vigilancia epidemiológica y el desconocimiento entre la comunidad médica. Los estudios serológicos han demostrado una seroprevalencia del 3.4 % en la región central del país y del 6.2 % en la región del noreste, lo que sugiere una exposición considerable a la bacteria (Gordillo-Pérez et al., 2018).

En cuanto a los vectores, se han detectado genotipos de *Borrelia* en garrapatas del género *Ixodes*, *Amblyomma* y *Dermacentor* en el centro y sur de México, lo que amplía el potencial vectorial y complejiza el panorama epidemiológico. Entre los reservorios animales destacan roedores silvestres como *Peromyscus mexicanus*, así como venados de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) y caballos (*Equus ferus caballus*), que actúan como hospederos de mantenimiento y dispersión de la bacteria (Colunga-Salas et al., 2020; Gordillo-Pérez et al., 2009).

Respecto a la distribución geográfica, se han confirmado casos humanos y circulación bacteriana en múltiples estados. En el norte del país, entidades como Sonora, Coahuila y Tamaulipas han reportado casos asociados a la exposición a garrapatas infectadas (Feria-Arroyo et al., 2014).

En la región central, incluyendo Morelos, Estado de México y la Ciudad de México, también se han documentado infecciones humanas con manifestaciones dermatológicas, reumatológicas y neurológicas. Por su parte, en el sur, estados como Veracruz y Chiapas han mostrado serorreactividad y detección molecular en vectores, lo que confirma la presencia de la enfermedad en estas zonas (Cardenas-de La Garza et al., 2019; Gordillo-Pérez et al., 2009).

A pesar de estos hallazgos, la incidencia reportada es notablemente baja, no obstante, se estima que la cifra real podría ser hasta diez veces mayor debido al subdiagnóstico sistemático. Entre las causas de este subregistro destacan la similitud clínica con otras enfermedades endémicas como el dengue, las rickettsiosis y la artritis reumatoide, así como la falta de acceso a pruebas de confirmación (Western Blot o PCR) en la mayoría de las instituciones de salud pública (Gordillo-Pérez et al., 2018).

Un factor adicional que podría estar influyendo en la dinámica de la enfermedad es el cambio climático. Se ha documentado una expansión geográfica de *Ixodes scapularis* hacia nuevas áreas del norte y centro de México, así como una prolongación de la ventana estacional de actividad de las garrapatas, que en zonas tropicales puede abarcar todo el año. Estos cambios ambientales podrían incrementar la exposición humana y animal en los próximos años, lo que hace necesario fortalecer los sistemas de vigilancia y prevención (Feria-Arroyo et al., 2014).

Hasta el 2024 se han reportado casos de presencia de *B. burgdorferi* en personas, reservorios y vectores en al menos 23 de las 32 entidades federativas en México, (figura 2). (Feria-Arroyo et al., 2014; Gordillo-Pérez et al., 2018; Cardenas-de La Garza et al., 2019)

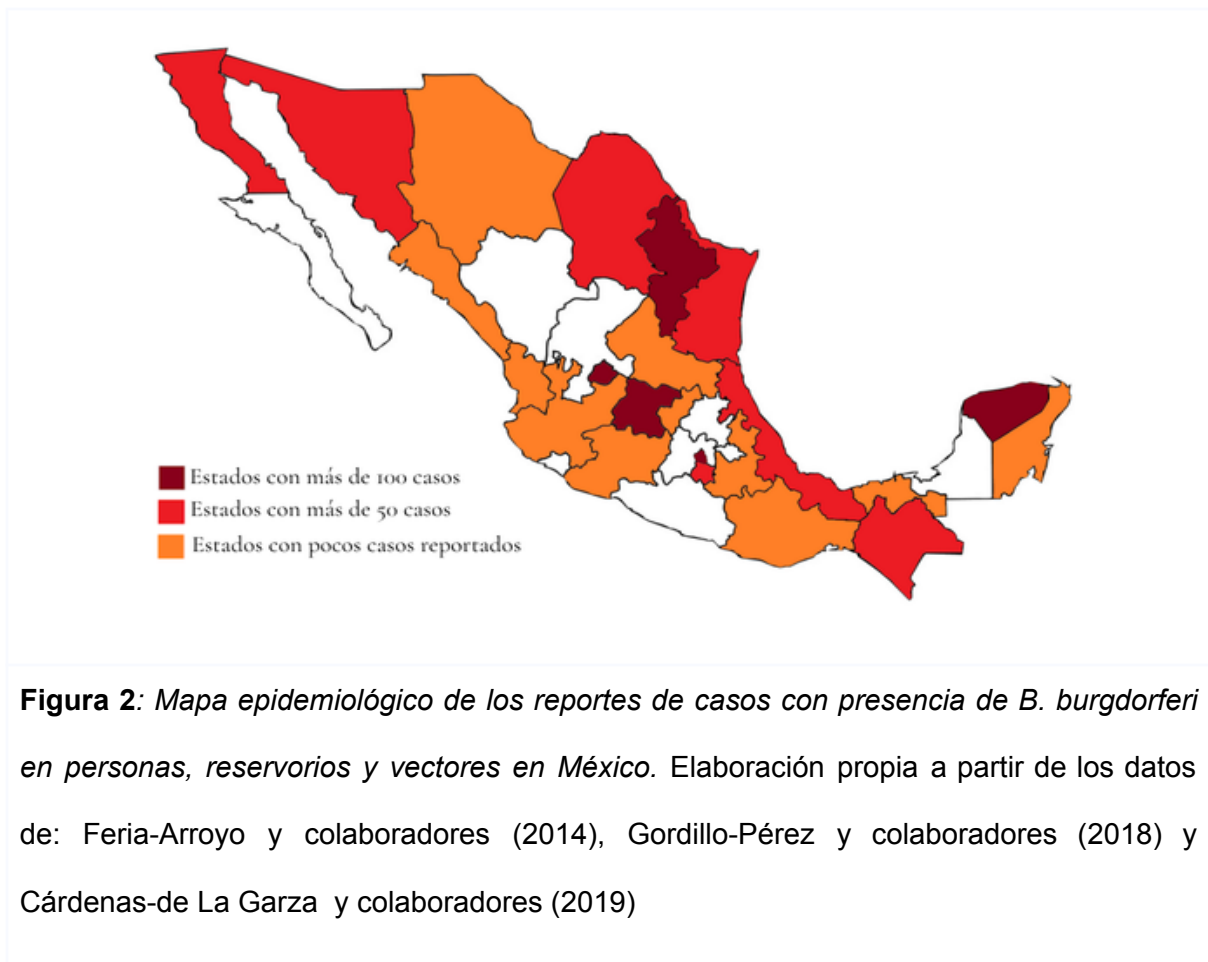


Figura 2: Mapa epidemiológico de los reportes de casos con presencia de *B. burgdorferi* en personas, reservorios y vectores en México. Elaboración propia a partir de los datos de: Feria-Arroyo y colaboradores (2014), Gordillo-Pérez y colaboradores (2018) y Cárdenas-de La Garza y colaboradores (2019)

2.5 Microbiología y patogenia de *Borreliella burgdorferi*

Borreliella burgdorferi representa un paradigma de adaptación microbiana y evasión inmune. Es un patógeno zoonótico exitoso que circula entre reservorios naturales, principalmente roedores y ciervos, y sus vectores artrópodos. Su ciclo de vida es complejo, ya que implica transitar entre ambientes radicalmente distintos, desde el intestino de la garrapata hasta los tejidos de un mamífero, lo que requiere un sofisticado repertorio de mecanismos moleculares (Herrera-Lorenzo et al., 2018; Barbour, 2025).

Características microbiológicas y genéticas

B. burgdorferi es una bacteria Gram negativa con forma espiral u ondulada, perteneciente al género de las espiroquetas. Posee dos membranas celulares y sus flagelos se ubican en el espacio periplásmico, entre la membrana interna y la externa, en lugar de en la superficie (figura 3). Esta ubicación les confiere una movilidad que permite navegar eficientemente a través de matrices densas y viscosas como el tejido conectivo y la dermis, facilitando la diseminación desde el sitio de la mordedura. Esta locomoción está dirigida por sofisticados sistemas de quimiotaxis y termotaxis que guían a la espiroqueta hacia gradientes de nutrientes o temperaturas corporales más cálidas, esenciales para encontrar nichos adecuados dentro del huésped. Es un parásito obligado y microaerófilico, con un crecimiento lento y una división por fisión binaria cada 12-24 h. Una de sus características más distintivas es la ausencia de lipopolisacáridos en su membrana externa, a diferencia de la mayoría de las bacterias Gram negativas. En su lugar, la membrana externa está abundantemente dotada de lipoproteínas, esenciales para su viabilidad y patogenicidad. El género se divide en dos categorías principales: *sensu lato* y *sensu stricto* (Pal et al., 2022; Barbour, 2025).

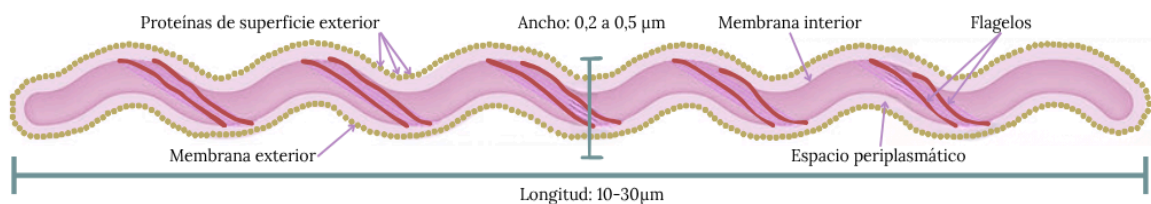


Figura 3: Morfología de *B. burgdorferi*. Elaboración propia a partir de los datos de: Casjens y Fraser (2012) y Pal y colaboradores (2022)

Como detallan Casjens y Fraser (2012), su cromosoma es altamente conservado y similar al de otras bacterias, pero su singularidad radica en la posesión de un abundante número de plásmidos lineales y circulares. Es en estos plásmidos donde se albergan la mayoría de los genes que codifican los factores de virulencia esenciales, como las lipoproteínas de superficie externa (*Osps*) y el sistema de variación antigénica *VisE*. Esta estructura genómica modular permite una rápida regulación y adaptación. La expresión de estos genes plasmídicos está finamente sintonizada por señales ambientales específicas de cada huésped, como el pH, la temperatura, la disponibilidad de nutrientes y la densidad celular. Por ejemplo, la expresión de *OspA* es elevada en las garrapatas, facilitando la adhesión al intestino del vector; mientras que, *OspC* se sobreexpresa durante la transmisión al mamífero, siendo crucial para la diseminación inicial (Pal et al., 2022).

Evasión inmune y persistencia

Una de las características más notables de *B. burgdorferi* es su capacidad para evadir la respuesta inmune del huésped y establecer infecciones persistentes. La estrategia principal es la variación antigénica de *VisE*. Este sistema recombinatorio, descrito por Sze y colaboradores (2023), permite a la bacteria cambiar continuamente la secuencia aminoacídica de su lipoproteína de superficie *VisE*, generando millones de variantes antigénicas. Esto convierte al sistema inmune adaptativo en una contienda perpetua, donde los anticuerpos generados contra una variante se vuelven ineficaces contra la siguiente, permitiendo la persistencia de la bacteria (Radolf et al., 2022).

Además esta bacteria expresa varias proteínas de superficie, como la proteína de unión al Factor H (*FhbA*) y las proteínas relacionadas con el complemento (*CRASPs*), que se unen con alta afinidad al Factor H humano, siendo este un regulador central de la vía alternativa del complemento. Una vez unido a la superficie bacteriana, el Factor H actúa como cofactor para la degradación de C3b, impidiendo la formación de la C3 convertasa de la vía alternativa, que desestabiliza el complejo enzimático necesario para continuar la cascada,

está al frenar drásticamente, evita la opsonización eficiente y la formación del MAC (Taeye et al., 2013).

Los estudios sugieren que *B. burgdorferi* puede localizarse en vacuolas (figura 4) que no maduran completamente hacia fagolisosomas destructivos. Algunas evidencias indican que incluso podría escapar al citosol en ciertos tipos celulares, un entorno menos hostil. En el interior celular, la bacteria puede entrar en un estado de baja actividad metabólica o de célula persistir (células durmientes y tolerantes a los antibióticos), con un crecimiento muy lento o incluso latente. Este estado es clave para su supervivencia a largo plazo (Karvonen et al., 2021; McClune et al, 2025).

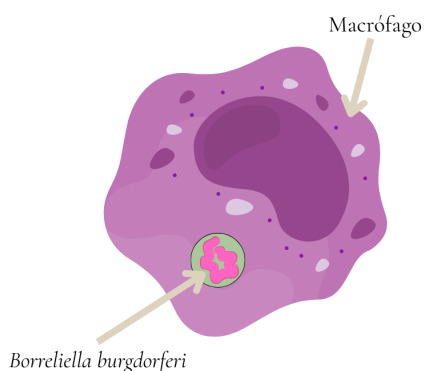


Figura 4: *Borrelia* puede residir intracelularmente en células como fibroblastos y macrófagos. Elaboración propia a partir de los datos de: Karvonen y colaboradores (2021).

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de persistencia: la formación de biopelículas (figura 5). Estudios de Thippani y colaboradores (2024) han proporcionado evidencia *in vitro* de que *B. burgdorferi* puede agregarse en estructuras similares a biopelículas, mediado por la capacidad de la bacteria de sintetizar diGMP cíclico embebidas en una matriz de exopolisacáridos. Estas comunidades microbianas confieren una protección física extraordinaria contra los antibióticos y las defensas del huésped, y se asocian con la generación de "células persistir". Aunque el papel *in vivo* de las biopelículas sigue siendo un

área de investigación activa, representan un mecanismo potencial para explicar las infecciones recalcitrantes y el síndrome de la enfermedad de Lyme posterior al tratamiento (SELPT).

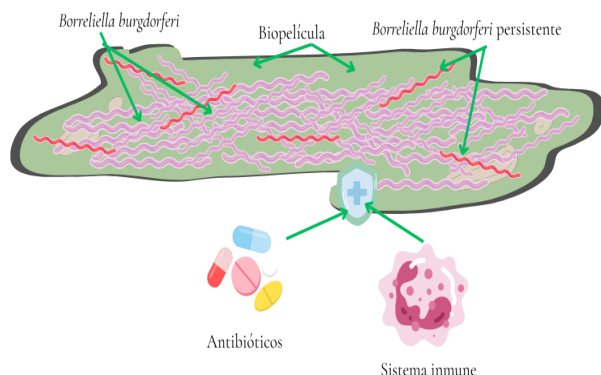


Figura 5: Biopelículas que proporcionan protección contra el sistema inmune del huésped y los antibióticos. Elaboración propia a partir de los datos de: Thippani y colaboradores (2024)

Patogénesis de la Enfermedad de Lyme

La patogénesis es un proceso multifacético que involucra la transmisión, la diseminación y la persistencia de la bacteria en el huésped, lo que conduce a una amplia gama de manifestaciones clínicas.

1. Transmisión y Establecimiento de la Infección Cutánea Localizada

La transmisión de *B. burgdorferi* no es instantánea; requiere un período de alimentación de la garrapata que generalmente excede las 24 horas, comúnmente de 36 a 48 horas. En una garrapata en ayunas, la espiroqueta reside principalmente en el intestino medio, un ambiente hostil con bajo pH y enzimas digestivas. La bacteria se adhiere a la matriz extracelular del intestino mediante adhesinas como OspA, que interactúa con el receptor de trehalosa en el epitelio (Yang et al., 2013).

Durante la alimentación, el intestino medio experimenta cambios significativos: aumento de la temperatura de 21-25°C a 37°C, elevación del pH y exposición a componentes de la sangre

como el N-acetilglucosamina (GlcNAc) y el bicarbonato (Radolf et al., 2022). Estas señales actúan como disparadores para que *B. burgdorferi* reprima la expresión de OspA e induzca la expresión de OspC. Esta lipoproteína es esencial para la migración de las espiroquetas desde el intestino medio a las glándulas salivales y, posteriormente, a la piel del huésped mamífero. OspC ayuda a las espiroquetas a adherirse a las células endoteliales, invadir el tejido dérmico y confiere resistencia a la lisis por el complemento (Travinsky et al, 2010).

2. Diseminación en la Piel y la Respuesta Inmune Innata

Una vez que las espiroquetas OspC-activas son inoculadas en la piel a través de la mordedura, se encuentran en un ambiente tisular rico y se enfrentan al sistema inmune innato del huésped, donde las *B. burgdorferi* liberan o exponen una variedad de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en las células inmunes del huésped, como los macrófagos, las células dendríticas, los queratinocitos y las células endoteliales. Las lipoproteínas de *Borrelia*, incluyendo OspA, OspC y DbpA/B, son potentes PAMPs. Estas lipoproteínas son reconocidas principalmente por los receptores tipo Toll (TLRs), en particular el TLR1/2 heterodímero. La interacción de las lipoproteínas de *Borrelia* con TLR1/2 desencadena cascadas de señalización intracelular que activan el factor nuclear NF- κ B, lo que lleva a la transcripción de genes proinflamatorios (Sonenshine, D. & Macaluso, K., 2017).

La flagelina de *Borrelia*, una proteína altamente conservada que compone el flagelo periplásmico de la espiroqueta, es otro *PAMP* crucial. Es reconocida por el TLR5, lo que también activa vías de señalización proinflamatorias y el ADN bacteriano, rico en secuencias CpG no metiladas, es reconocido por el TLR9 intracelular, contribuyendo a la respuesta inflamatoria (Radolf et al., 2022). Aunque *Borrelia* tiene una pared celular atípica, sus componentes de peptidoglicano pueden ser reconocidos por los receptores tipo NOD (NLRs) citosólicos, como NOD1 y NOD2, que también desencadenan respuestas inflamatorias. El

reconocimiento de estos PAMPs por los PRRs en las células residentes de la piel (queratinocitos, fibroblastos, células dendríticas) y las células inmunes reclutadas (macrófagos) induce una fuerte respuesta inflamatoria local. Esto incluye la producción y liberación de un arsenal de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas: IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 son citoquinas clave que median la inflamación y reclutan células inmunes. IL-6 y TNF- α contribuyen a los síntomas sistémicos (fiebre, fatiga) y a la inflamación local. CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CXCL8 (IL-8) son quimiocinas que actúan como potentes atrayentes de células inmunes, incluyendo monocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, hacia el sitio de la infección (Hein et al., 2019).

El eritema migratorio es la manifestación clínica de esta respuesta inflamatoria local y el reclutamiento celular. La vasodilatación inducida por las citoquinas (especialmente histamina, TNF- α) causa el enrojecimiento característico. El aumento de la permeabilidad vascular permite la extravasación de plasma y células inmunes, lo que contribuye al edema. La migración de los leucocitos a la dermis forma el infiltrado inflamatorio que rodea a las espiroquetas y se expande radialmente. El borde externo del EM (Eritema migratorio) representa la zona de inflamación activa y la dispersión de las espiroquetas. Histológicamente, el EM se caracteriza por un infiltrado dérmico perivascular y perianexial de linfocitos, macrófagos y, en menor medida, neutrófilos (Szamosvári et al., 2022).

3. Diseminación Sistémica y Adaptación

Desde el sitio de la mordedura, *B. burgdorferi* puede diseminarse a través de la linfa y el torrente sanguíneo a otros órganos y tejidos. Este proceso de diseminación se facilita por la motilidad de las espiroquetas y su capacidad para atravesar barreras endoteliales. Durante esta fase de diseminación, las espiroquetas experimentan cambios fenotípicos en su superficie externa, adaptándose al nuevo entorno del huésped mamífero. Por ejemplo, la expresión de la proteína OspC, crucial para la transmisión, disminuye; mientras que, otras

proteínas, como VlsE, se expresan, lo que ayuda a la bacteria a evadir la respuesta inmune adaptativa del huésped a través de la variación antigénica (Radolf et al., 2022).

La diseminación temprana puede conducir a manifestaciones clínicas como eritemas migratorios múltiples, artralgias, mialgias, fatiga y síntomas parecidos a la gripe. La presencia de la bacteria en el torrente sanguíneo es transitoria y a menudo difícil de detectar en esta fase, lo que subraya la importancia del diagnóstico clínico basado en el eritema migratorio (Strle et al., 2018).

4. Infección diseminada tardía y persistencia

Si la infección no se trata, *B. burgdorferi* puede establecerse en varios tejidos, dando lugar a la enfermedad de Lyme diseminada tardía. Los órganos más comúnmente afectados son las articulaciones, el sistema nervioso y el corazón. Implica la persistencia de las espiroquetas en el tejido sinovial, lo que induce una respuesta inflamatoria crónica que incluye la infiltración de linfocitos T y B, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias. Se cree que los complejos inmunes y las respuestas autoinmunes dirigidas contra proteínas de la espiroqueta o componentes del huésped también conocido como mimetismo molecular, contribuyen a la cronicidad y la severidad de las manifestaciones clínicas (Strle et al., 2018).

Geoespecies que conforman el complejo de *Borrelia burgdorferi*

Hasta la fecha, al menos 25 especies han sido descritas dentro de este complejo, 8 son reconocidas con patogenicidad humana confirmada o alta, descritas en la Tabla 1, y de las otras 17 aún no se confirma la patogenicidad (Margos et al., 2019).

Tabla 1. *Geoespecies de Borrelia que causan enfermedad de Lyme*

Geoespecie	Distribución	Patogenicidad
------------	--------------	---------------

<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	Principalmente en América del Norte, aunque también presente en Europa	Es la causa predominante de la enfermedad de Lyme en América del Norte y se asocia comúnmente con artritis de Lyme y, en menor medida, con neuroborreliosis y carditis de Lyme
<i>Borrelia afzelii</i>	Predominante en Europa y Asia	Fuertemente asociada con manifestaciones cutáneas crónicas de la enfermedad de Lyme, como la acrodermatitis crónica atrófica (ACA) y el linfocitoma Borrelial. También puede causar neuroborreliosis
<i>Borrelia garinii</i>	Predominante en Europa y Asia	Es el principal agente etiológico de la neuroborreliosis en Europa, aunque también puede causar eritema migrans
<i>Borrelia bavariensis</i>	Principalmente Europa	Implicada en casos de neuroborreliosis y eritema migrans
<i>Borrelia spielmanii</i>	Principalmente Europa	Se ha asociado con eritema migrans y linfocitoma Borrelial
<i>Borrelia lusitaniae</i>	Principalmente en la península ibérica y el norte de África	Asociada principalmente con eritema migrans, aunque su papel en otras manifestaciones clínicas es menos claro

<i>Borrelia valaisiana</i>	Principalmente Europa	Raramente asociada con la enfermedad en humanos, pero se ha detectado en garrapatas y en algunos casos de eritema migrans y neuroborreliosis
<i>Borrelia bissettii</i>	América del Norte y Europa	Su papel en la enfermedad de Lyme humana está emergiendo; se ha asociado con eritema migrans y artritis de Lyme en algunos casos

Elaboración propia a partir de los datos de: Margos y colaboradores (2019) y Barbour (2025).

Algunas especies con patogenicidad incierta son: *Borrelia japonica*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdi*, *Borrelia sinica*, *Borrelia yangtzensis*, *Borrelia carolinensis*, *Borrelia kurtenbachii*, *Borrelia lanei*, *Borrelia americana*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia chilensis*, *Borrelia venezuelensis*, *Borrelia maritima*, *Borrelia tachyglossi*, *Borrelia texasensis* (Barbour, 2025; Margos et al., 2019).

Vectores de la Enfermedad de Lyme

Las garrapatas son los únicos vectores de la EL, estos son ectoparásitos cuyo tamaño varía según el sexo, la especie, la etapa de su ciclo de vida y si están alimentadas. En todas las fases de su ciclo biológico requieren alimentarse de sangre de diversos animales, siendo generalmente poco selectivos en cuanto a su anfitrión, aunque pueden mostrar ciertas preferencias. En términos morfológicos, todas las garrapatas presentan un cuerpo ovalado y se dividen en dos secciones principales: el gnatosoma o cabeza en la parte ventral superior, y el idiosoma. El capítulo alberga estructuras como los palpos, los quelíceros y el hipostoma; mientras que, el idiosoma engloba el resto del cuerpo. En el lateral del idiosoma, algunas

especies presentan un par de ojos, cuatro pares de patas a excepción de las larvas, que sólo poseen tres pares, y espiráculos o estigmas respiratorios ubicados tras las coxas IV (figura 6). En el caso de los ixódidos, se observa una distintiva placa esclerotizada y quitinizada en la parte superior del dorso denominada escudo, lo que las clasifica como garrapatas duras. Este escudo exhibe un marcado dimorfismo sexual entre machos y hembras: en los machos, ocupa la totalidad del idiosoma; mientras que, en las hembras solo abarca un tercio de esta región del cuerpo (Gulia-Nuss et al, 2017; Pal et al., 2022).

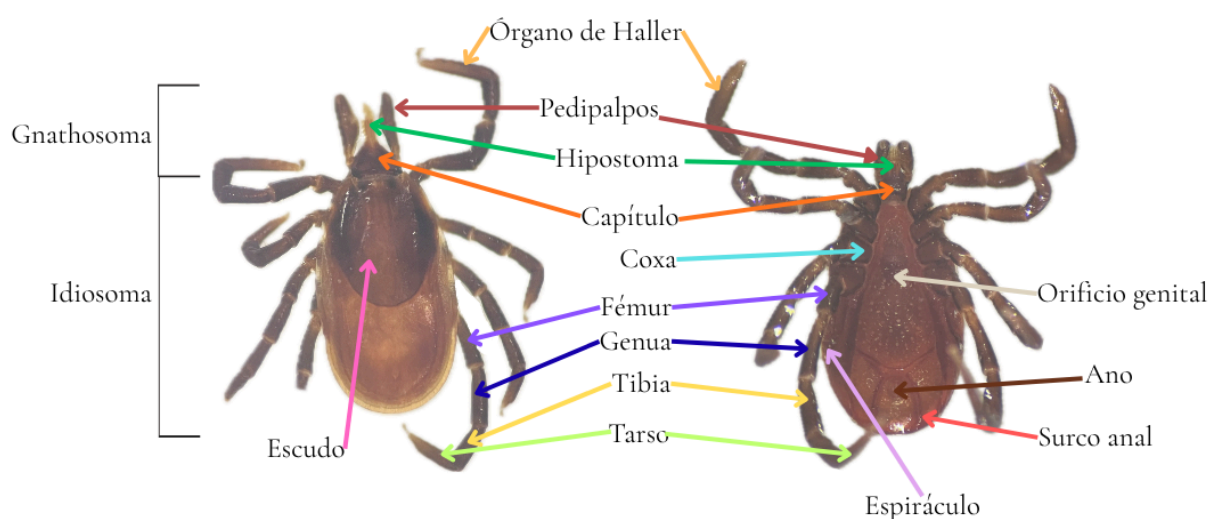


Figura 6: *Morfología de Ixodes scapularis*. Elaboración propia a partir de los datos de: Gulia-Nuss y colaboradores (2017) y Pal y colaboradores (2022)

A nivel mundial, las principales especies de garrapatas vectores son *Ixodes scapularis* en América del Norte y *Ixodes ricinus* en Europa. En Asia, *Ixodes persulcatus* es el vector dominante. Estas especies comparten características biológicas cruciales que las hacen eficientes transmisoras. (Köhler et al., 2023)

El género *Ixodes* son garrapatas de tres huéspedes, lo que significa que cada estadio de vida (larva, ninfa y adulto) se alimenta de un huésped diferente. Este ciclo de vida, que puede durar de dos a tres años, ofrece múltiples oportunidades para la adquisición y transmisión de *Borrelia*, figura 6. El ciclo comienza con los adultos, macho y hembra,

adheridos al hospedador. Una vez que el macho fecunda a la hembra, esta comienza a alimentarse de ingentes cantidades de sangre, lo que hace que se distiende su idiosoma. Tras esto, la hembra se desprende del hospedador y cae al suelo donde realiza la oviposición o puesta de huevos, de los que eclosionan larvas. Estas larvas, desde el suelo, ascienden a briznas de hierba y vegetación para extender su primer par de patas y detectar, a través de su órgano sensorial conocido como el órgano de Haller, a su hospedador, para adherirse a él y alimentarse de sangre. Tras esto, se desprende de nuevo y cae al suelo, donde se muda a ninfa. La ninfa repite el proceso que realiza la larva por primera vez: subir a la vegetación, extender su primer par de patas y adherirse a un hospedador para alimentarse de sangre. Finalmente, la ninfa vuelve a desprenderse de su hospedador para caer al suelo y mudarse a adulto macho o hembra según su marcaje genético. El adulto volverá a adherirse a un hospedador para alimentarse, y una vez que concurren macho y hembra en el hospedador y se produce la fecundación para repetirse el ciclo como se observa en la figura 7 (Ostfeld et al, 2018).

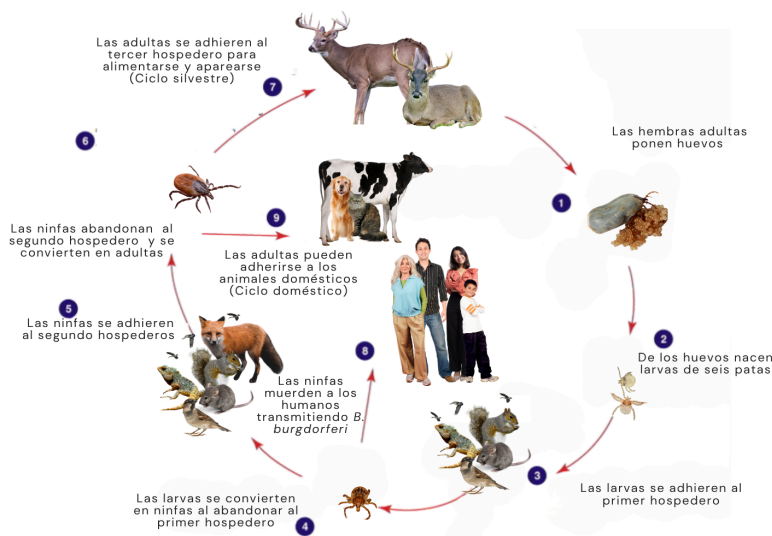


Figura 7: Ciclo biológico de la garrapata del género *Ixodes*. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.

La ecología de la enfermedad de Lyme está profundamente arraigada en la interacción entre el vector, la espiroqueta, los hospederos y reservorios. Roedores como el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) en América del Norte y el ratón de campo (*Apodemus sylvaticus*) en Europa son reservorios altamente eficientes de *B. burgdorferi sensu stricto* y otras genoespecies europeas respectivamente, manteniendo la espiroqueta en el ambiente (Kilpatrick et al., 2017). Las aves migratorias también desempeñan un papel significativo en la dispersión de garrapatas infectadas a nuevas áreas geográficas, contribuyendo a la expansión de las zonas endémicas (Kilpatrick et al., 2017). La disponibilidad de estos hospederos reservorio, junto con condiciones ambientales favorables para la supervivencia y reproducción de las garrapatas (como bosques caducifolios con abundante hojarasca y humedad), son factores clave que impulsan el riesgo de transmisión.

En las últimas décadas, se ha observado una expansión geográfica y un aumento en la incidencia de la enfermedad de Lyme en muchas regiones del mundo. Este fenómeno se atribuye a una combinación de factores, incluyendo el cambio climático, que crea condiciones más adecuadas para la supervivencia y expansión de las poblaciones de garrapatas, así como la deforestación y la fragmentación del hábitat, que acercan a las garrapatas a las poblaciones humanas (Kilpatrick et al., 2017). Además, el aumento de las actividades recreativas al aire libre y la expansión suburbana en zonas boscosas también incrementan la exposición humana a las garrapatas infectadas.

La comprensión de la fenología de las garrapatas, es decir, sus ciclos estacionales de actividad, es crucial para la prevención. Las ninfas de *Ixodes scapularis* son más activas desde finales de la primavera hasta principios del verano, coincidiendo con el pico de casos de enfermedad de Lyme en humanos en América del Norte (CDC, 2024). En Europa, la actividad de *I. ricinus* también muestra picos en primavera y otoño. Esto subraya la importancia de las medidas de protección personal, como el uso de repelentes, la inspección

corporal después de actividades al aire libre y la remoción temprana de garrapatas, especialmente durante estos periodos de alta actividad (Lantos et al., 2021).

Si bien, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus* son los vectores primarios y mejor estudiados, otros estudios han investigado la capacidad vectorial de otras especies de garrapatas.

Por ejemplo, la diversidad de especies de *Ixodes* en Europa y Asia es mayor, y estudios locales han investigado la presencia de *Borrelia* en especies como *Ixodes lividus* o *Ixodes trianguliceps*, que aunque se asocia principalmente con aves o pequeños mamíferos, pueden morder a humanos incidentalmente, lo que plantea preguntas sobre su potencial vectorial. Aunque la transmisión de la enfermedad de Lyme por garrapatas que no son del género *Ixodes* es rara o no está bien establecida, algunos estudios han investigado si otras especies de garrapatas pueden albergar *B. burgdorferi*. La detección de ADN de *Borrelia* en estas garrapatas no necesariamente implica que sean vectores competentes, es decir, capaces de adquirir, mantener y transmitir la bacteria, aunque sigue en debate en la comunidad científica. En *A. americanum* y *Dermacentor variabilis* se hicieron algunos estudios; sin embargo, la evidencia experimental sugiere que estas especies no son un vector competente para *B. burgdorferi* s.s. debido a mecanismos de defensa de las garrapatas que impiden la proliferación y transmisión de la espiroqueta, aunque podrían actuar como vectores potenciales (Tabla 2). A pesar de esto, estas garrapatas son un vector importante de otras enfermedades como la ehrlichiosis, la fiebre de las Montañas Rocosas y la tularemia (Stromdahl & Hickling, 2012; Colunga-Salas et al., 2018)

Tabla 2. Vectores competentes y potenciales de *B. burgdorferi*

Especie de garrapata	Especie de <i>Borrelia</i> reportada	Distribución	Tipo de Vector
<i>Ixodes scapularis</i> 	<i>B. burgdorferi</i> s.s., <i>B. burgdorferi</i> s.l.,	Este y medio oeste de Estados Unidos Americanos y el sur de Canadá	Competente
<i>Ixodes pacificus</i> 	<i>B. burgdorferi</i> s.l.	Canadá hasta México	Competente
<i>Ixodes ricinus</i> 	<i>B. afzelii</i> , <i>B. lusitaniae</i> , <i>B. burgdorferi</i> s.s., <i>B. burgdorferi</i> s.l., <i>B. garinii</i> , <i>B. valaisiana</i>	Por toda Europa, desde Escandinavia hasta el norte de África y el mar Caspio	Competente
<i>Ixodes persulcatus</i> 	<i>B. burgdorferi</i> s.l.	Europa y Asia, desde Polonia hasta Japón	Competente
<i>Ixodes affinis</i> 	<i>B. burgdorferi</i> s.l.	De Argentina hasta Canadá	Potencial
<i>Ixodes loricatus</i> 	<i>Borrelia</i> sp.	Desde México hasta Argentina	Potencial

<i>Ixodes ovatus</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Este y sureste de Asia	Potencial
<i>Ixodes granulatus</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Regiones Oriental y sur de Asia	Potencial
<i>Ixodes sinensis</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Sur de China	Potencial
<i>Ixodes inopinatus</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	España, Portugal, Marruecos, Túnez, Rumanía y Alemania	Potencial
<i>Haemaphysalis bispinosa</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Sudeste de Asia	Potencial
<i>Hyalomma rufipes</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	África y el sur de Eurasia	Potencial
<i>Hyalomma marginatum</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Norte de África, el sur de Europa y Oriente Medio	Potencial

<i>Hyalomma</i> <i>aegyptium</i> 	<i>B. burgdorferi s.l.</i>	Norte de África y el sur de Europa hasta el Medio Oriente y Asia Central	Potencial
<i>Hyalomma</i> <i>dromedarii</i> 	<i>Borrelia</i> sp.	Norte de África, Oriente Medio y partes de Asia	Potencial
<i>Rhipicephalus</i> <i>pulchellus</i> 	<i>Borrelia</i> sp.	Etiopía, Kenia y Uganda, y algunos países árabes de Oriente Medio	Potencial
<i>Rhipicephalus</i> <i>sanguineus</i> 	<i>B. burgdorferi s.l.</i>	Cosmopolita	Potencial
<i>Amblyomma</i> <i>americanum</i> 	<i>B. burgdorferi s.l.</i>	Centro y norte América	Potencial
<i>Amblyomma</i> <i>dissimile</i> 	<i>Borrelia</i> sp.	Sur de Estados Unidos Americanos hasta el sur de Argentina	Potencial

<i>Amblyomma mixtum</i> 	<i>B. burgdorferi s.l.</i>	Desde el sur de Texas hasta Ecuador	Potencial
<i>Amblyomma latum</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Sur de América	Potencial
<i>Dermacentor marginatus</i> 	<i>B. lusitaniae</i>	Europa, Asia y el norte de África	Potencial
<i>Dermacentor variabilis</i> 	<i>Borrelia sp.</i>	Norte de América	Potencial

Elaboración propia a partir de los datos de: Stromdahl y colaboradores (2011) y Colunga-Salas y colaboradores (2018).

2.6 Manifestaciones clínicas en humanos de la enfermedad de Lyme

La EL se causa una gran variedad de manifestaciones clínicas que se agrupan o clasifican de acuerdo al sistema que afectan, iniciando con las manifestaciones clínicas dermatológicas se describen las siguientes: *eritema migrans (EM)* que es la manifestación más común y patognomónica de la enfermedad de Lyme. Es una lesión cutánea eritematosa, a menudo en expansión gradual, con un centro que puede aclararse muy parecido a la forma de una diana

de tiro, (figura 8). Puede ser caliente al tacto, pruriginosa y generalmente no dolorosa. Su tamaño varía y aparece días o semanas después de la mordedura de garrapata infectada en el sitio de la mordedura. Es resultado de la proliferación de *Borrelia* en la piel y la respuesta inflamatoria innata local, lo que lleva a la liberación de citoquinas y quimiocinas. Estas moléculas inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células inmunes a la dermis. Las espiroquetas se expanden radialmente en la piel, creando el patrón de expansión del eritema (Hofmann et al, 2017; Radolf et al., 2022).



Figura 8: Variabilidad clínica de eritema migrans. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.

Otra manifestación dermatológica, que es la más común en Europa, es el linfocitoma Borrelial, causado por *B. afzelii* y *B. garinii*. Es un nódulo rojizo-azulado solitario, indoloro, en el lóbulo de la oreja, pezón o escroto (Figura 9), más común en niños. Aparece a causa de una reacción linfoproliferativa benigna localizada en la piel, con un infiltrado denso de linfocitos B, linfocitos T y células plasmáticas alrededor de los vasos sanguíneos y folículos

pilosos. Se asocia con la presencia persistente de espiroquetas en el tejido (Stanek et al., 2012; Hofmann et al, 2017).



Figura 9: *Linfocitoma Borrelii*. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.

Por último, la acrodermatitis crónica atrófica, es una manifestación tardía, casi exclusivamente asociada con *B. afzelii* en Europa. Es inicialmente, inflamación edematosa azul-rojiza en las extremidades como manos, pies, codos y rodillas. Con el tiempo, la piel se vuelve atrófica, fina, seca, arrugada y despigmentada, con prominencia de los vasos sanguíneos subyacentes (figura 10). Puede haber esclerodermia localizada, a causa de una infección persistente y crónica de la piel por *B. burgdorferi*. La inflamación crónica y la disregulación de la producción de colágeno por fibroblastos, junto con una angiogénesis y vasculitis leves, llevan a la atrofia dérmica. Se observa un infiltrado linfoplasmocitario con predominio de linfocitos T en la dermis profunda (Hofmann et al, 2017; Radolf et al., 2022).



Figura 10: *Acrodermatitis crónica atrófica*. Tomado y modificado del GMS German Medical Science de Hofmann et al, 2017.

Continuando con las manifestaciones clínicas articulares de enfermedad de Lyme o también conocida como Artritis de Lyme, es la más común en Estados Unidos de América, se presenta como artritis monoarticular u oligoarticular, más comúnmente grandes articulaciones como la rodilla, el hombro y el codo, con ataques que son episódicos, con duración de semanas a meses, seguidos de remisión. Puede evolucionar a artritis crónica erosiva en casos no tratados. El dolor puede ser severo, con hinchazón e inflamación. Esto sucede porque *B. burgdorferi* tiene un tropismo por el tejido sinovial, además de que las espiroquetas pueden persistir en el líquido sinovial y en el tejido, incluso después de un tratamiento antibiótico. La artritis es el resultado de una respuesta inflamatoria persistente en la articulación, mediada por la presencia de *Borrelia* y la activación de células inmunes. Los PAMPs de *Borrelia* activan los TLRs en sinoviocitos y células inmunes residentes, liberando citoquinas proinflamatorias. Esto conduce a la infiltración de la membrana sinovial por linfocitos T y B, macrófagos y células plasmáticas. Se observa una sinovitis proliferativa, daño del cartílago y, en casos crónicos, erosiones óseas (Lantos, 2021; Sigal, 2025).

Por otra parte, las manifestaciones clínicas cardíacas, también conocidas como Carditis de Lyme, son las menos comunes y reportadas a nivel mundial; sin embargo, puede causar bloqueo auriculoventricular de grado variable, miocarditis, pericarditis o pancarditis. Puede presentarse con disnea, palpitaciones, dolor torácico, mareos o síncope. Donde las espiroquetas infiltran el miocardio y el tejido de conducción, provocando una respuesta inflamatoria local. Los PAMPs de *Borrelia* activan los TLRs en miocitos y células inmunes cardíacas, lo que lleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación causa edema y daño a las células de conducción, interrumpiendo la propagación del impulso eléctrico a través del nódulo Auriculoventricular. La miocarditis y la pericarditis son el resultado de la inflamación directa del músculo cardíaco y el pericardio, respectivamente (Lantos, 2021).

Algunos pacientes reportan síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea, pero estos suelen ser leves y transitorios, o pueden estar asociados a síntomas sistémicos más generales como fiebre o malestar, además de que un porcentaje pequeño de pacientes puede presentar sensibilidad al gluten no celíaca o inflamación intestinal generalizada por el estrés inmunitario crónico, ya que no se considera un sitio de infección mayor o patognomónico. Los síntomas gastrointestinales pueden ser parte de la respuesta sistémica inespecífica a la infección o una manifestación secundaria del compromiso neurológico como la disautonomía que afecta la motilidad intestinal o efectos adversos de los antibióticos utilizados para el tratamiento. (Budzáková, M., & Trna, J., 2020)

Continuando con las manifestaciones clínicas, la afectación neurológica es también conocida como Neuroborreliosis, que provoca desde: meningitis linfocitaria con cefalea intensa, rigidez de nuca y fotofobia; radiculoneuropatía o síndrome de Bannwarth que es el dolor radicular agudo y migratorio, parestesias, debilidad motora; de manera simétrica o asimétrica causa

parálisis facial o también conocida como Parálisis de Bell, que es la parálisis de los nervios faciales, a menudo la más común manifestación neurológica en niños; también neuropatías craneales con afectación de otros pares craneales causando visión doble y problemas de deglución; las más raras y graves son la mielitis, encefalitis y encefalomiелitis que pueden causar disfunción cognitiva, convulsiones, ataxia, debilidad motora y por último la Neuroborreliosis crónica que es la dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, fatiga crónica, parestesias y neuropatía periférica (Gordillo et al, 2017; Rauer et al, 2018).

Todo esto debido a que *B. burgdorferi* tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica e invadir el sistema nervioso central y periférico, desencadenando una respuesta inflamatoria local. Donde las espiroquetas se replican en el líquido cefalorraquídeo, las meninges, las raíces nerviosas y, en menor medida, el parénquima cerebral. Los PAMPs de *Borrelia* activan los TLRs en las células gliales y células endoteliales cerebrales, lo que lleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación causa edema, desmielinización y daño axonal. La neuroborreliosis es un síndrome inflamatorio y desmielinizante, afecta la función neuronal y la conducción nerviosa. La persistencia de la espiroqueta y/o una respuesta inmune desregulada o autoinmune contribuyen a las manifestaciones crónicas (Rauer et al, 2018).

Por último, las manifestaciones respiratorias directas de la enfermedad de Lyme son extremadamente raras y no están bien documentadas como un componente primario de la enfermedad. En algunos informes de casos aislados, se han descrito síntomas pulmonares inespecíficos como tos, dolor pleurítico y disnea; sin embargo, no existe un síndrome respiratorio de Lyme reconocido. No hay evidencia de tropismo de *Borrelia* por el tejido pulmonar. Cualquier síntoma respiratorio podría ser secundario a una respuesta sistémica, resultado de una complicación neurológica como una neuropatía del nervio frénico o en

casos raros, a una inflamación inespecífica secundaria a la diseminación bacteriana. (Marques, 2015).

De acuerdo con el CDC (2024) existen 3 fases de la EL, las cuales se describen a continuación: La fase temprana localizada inicia días o semanas después de la mordedura y se caracteriza por la presencia de: *eritema migrans*, linfocitoma borrelial y síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre baja, escalofríos, fatiga, mialgias, artralgias, cefalea, linfadenopatía regional, síntomas que a menudo son leves y pueden ser malinterpretados como una gripe. Luego está la fase temprana diseminada que ocurre de semanas a meses después de la mordedura, donde ocurre: aparición de múltiples lesiones de EM en sitios distantes al original, lo que indica diseminación hematógena, linfocitoma Borrelial, meningitis linfocitaria, radiculoneuropatía, parálisis de Bell, junto con otras neuropatías craneales, bloqueo AV, miocarditis, artralgias, mialgias, artritis de Lyme y en raras ocasiones conjuntivitis y uveítis. Por último está la fase crónica o tardía que surge tras meses o años después de la mordedura, esta ocurre en pacientes no tratados o tratados inadecuadamente. Se caracteriza por síntomas crónicos y persistentes como: artritis Crónica de Lyme, acrodermatitis crónica atrófica, trastornos cognitivos, fatiga crónica, parestesias, disestesias, dolor neuropático en las extremidades y raramente mielitis o encefalitis crónicas.

También existe el síndrome post tratamiento Lyme donde el 10-20% de los pacientes tratados con éxito con antibióticos para la enfermedad de Lyme experimentan síntomas persistentes durante más de 6 meses posterior al tratamiento. Estos síntomas incluyen fatiga severa, dolores musculares y articulares generalizados, cefalea, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, trastornos del sueño y depresión. Durante décadas, del 10-20% de los pacientes tratados con éxito con antibióticos para la enfermedad de Lyme, sufrieron de una fatiga persistente, dolor articular, disfunción cognitiva y síntomas neurológicos que surgieron o persistieron durante años, y la respuesta por parte de la medicina convencional

fué que su estado no existía o era psicossomático. El síndrome de la enfermedad de Lyme post-tratamiento fue la amable forma de la medicina convencional de abordar una condición que no podía explicar. (Wormser et al, 2023).

El CDC (2025) reconoció oficialmente la enfermedad de Lyme crónica como una condición distinta, caracterizada biológicamente, con características inmunológicas y neurológicas medibles, provocando cambios inmediatos como nuevos criterios de diagnóstico, protocolos de tratamiento actualizados que exploran antibióticos de curso más largo combinados con terapia inmunológica, y lo más importante, la legitimación de reclamaciones de discapacidad para pacientes severamente afectados que han sido denegados beneficios durante años.

El punto de inflexión surgió de dos fuentes de investigación convergentes. Primero, un estudio financiado por el NIH identificó restos bacterianos de *Borrelia burgdorferi* persistentes (fragmentos de la pared celular y ADN bacteriano) en el tejido de pacientes con síntomas crónicos meses después del tratamiento estándar con antibióticos, lo que confirma que la infección deja una huella biológica duradera (McClune et al, 2025). Segundo, la profilación inmunológica de pacientes con Lyme crónica reveló un patrón distinto de agotamiento de las células T y una elevada expresión de la pro inflamación, idéntica a los patrones vistos en síndromes crónicos virales post-infección, lo que confirma un mecanismo biológico compartido con el COVID. (Patterson et al, 2024)

Variabilidad en las manifestaciones Clínicas en Enfermedad de Lyme

Debido a una compleja interacción entre el patógeno y el huésped, modulada por factores genéticos, demográficos y las características específicas de la infección, las manifestaciones clínicas de la EL son variables. Uno de los factores más influyentes en la presentación clínica es la geno-especie de *Borrelia involucreada*. La *B. burgdorferi sensu stricto* es la especie predominante en América del Norte y se asocia típicamente con artritis de Lyme y, con menor

frecuencia, con manifestaciones neurológicas. En contraste, en Europa, donde coexisten múltiples genoespecies como *B. afzelii* y *B. garinii*, el espectro de la enfermedad es más amplio. *B. afzelii* está fuertemente asociada con la acrodermatitis crónica atrófica y el linfocitoma borrelial cutáneo; mientras que, *B. garinii* es la principal causa de neuroborreliosis. La región geográfica es crítica debido a la distribución diferencial de las genoespecies de *Borrelia* y las especies de garrapatas vectoras. Como se mencionó, América del Norte y Europa presentan perfiles epidemiológicos y clínicos distintos debido a la prevalencia de diferentes genoespecies y, en consecuencia, diferentes manifestaciones clínicas predominantes. Además, la conciencia de la enfermedad y las prácticas diagnósticas varían entre regiones, lo que puede influir en los datos reportados (Mead, 2018).

La respuesta del sistema inmune del huésped juega un papel crucial en la modulación de la enfermedad. La respuesta inflamatoria inicial a la infección por *Borrelia* puede ser protectora, pero una respuesta desregulada o excesiva puede contribuir a la patogénesis. Por ejemplo, se ha propuesto que la persistencia de síntomas post-tratamiento, podría estar relacionada con una respuesta inflamatoria persistente o autoinmune. La presencia de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) también se ha vinculado a la susceptibilidad y a la gravedad de la artritis de Lyme, sugiriendo una base genética para la respuesta inmune individual (Sigal, 2025)

Las características demográficas, como el sexo y la edad, también influyen en la presentación. Algunos estudios han sugerido diferencias en la incidencia y la gravedad de ciertas manifestaciones entre hombres y mujeres, aunque los hallazgos no son universalmente consistentes y pueden estar influenciados por factores de exposición y búsqueda de atención médica (Delikatna & Malyi, 2021). La edad es un factor claro: los niños son más propensos a desarrollar parálisis facial y artritis; mientras que, los adultos pueden experimentar una gama más amplia de síntomas neurológicos y cardíacos. La presentación

del eritema migrans, el signo cutáneo distintivo de la infección temprana, también puede variar con la edad y el tono de piel, lo que lleva a un subdiagnóstico en poblaciones minoritarias. Finalmente, la genética del huésped, más allá de los alelos MHC, se ha explorado como un factor que contribuye a la variabilidad. Aunque la investigación en esta área aún está evolucionando, la susceptibilidad a enfermedades infecciosas a menudo tiene un componente genético (Barbour, 2025).

2.7 Manifestaciones clínicas de Enfermedad de Lyme en animales

En E.U.A, en perros infectados experimentalmente con *B. burgdorferi* después de la exposición de garrapatas, hubo presencia de fiebre, anorexia, linfadenopatía y letargo, además de evidencia histológica de cambios sinoviales leves a moderados, perivascularitis y perineuritis en el sitio de mordedura de garrapata como hallazgos consistentes. Las manifestaciones clínicas en caninos de Europa son iguales pero también pueden presentar signos neurológicos y de nefropatía (Littman et al., 2018).

Los gatos infectados experimentalmente con *Ixodes spp.* No han desarrollado signos clínicos detectables de enfermedad, Algunos proponen que los gatos no desarrollan borreliosis porque son más eficientes en la eliminación de garrapatas infectadas, o que son asintomáticos. Los gatos en áreas endémicas de *B. burgdorferi* pueden tener signos clínicos potencialmente relacionados con la infección, pero hasta la fecha, ningún estudio publicado documenta el organismo como la causa de la enfermedad (Littman et al., 2018).

Lyme en caballos incluye: pérdida de peso crónica, cojera esporádica, laminitis, fiebre baja, articulaciones inflamadas, sensibilidad muscular, uveítis, signos neurológicos como depresión, cambios de comportamiento, disfagia, inclinación de la cabeza y encefalitis en casos crónicos (Bartol, J., 2013).

En la borreliosis aguda de Lyme, el ganado a menudo muestra fiebre, rigidez, articulaciones inflamadas y disminución de la producción de leche, pérdida de peso, laminitis y el aborto también son posibles resultados de la borreliosis en el ganado. El diagnóstico de la borreliosis clínica de Lyme es difícil y depende del reconocimiento de los signos clínicos, un historial de posible exposición a garrapatas en zonas endémicas (Bartol, J., 2013).

2.8 Métodos de diagnóstico de la enfermedad de Lyme

La compleja microbiología de *B. burgdorferi* tiene consecuencias directas en las implicaciones clínicas. La variación antigénica y la baja densidad bacteriana en los fluidos corporales hacen que el diagnóstico directo por PCR o cultivo sea desafiante. Por ello, el diagnóstico se basa principalmente en la serología por detección de anticuerpos; sin embargo, como reiteran Ušanović y colaboradores (2024) y Wormser y colaboradores (2023), la respuesta de anticuerpos es lenta y evoluciona, lo que requiere un algoritmo de dos niveles, una prueba ELISA sensible seguida de un Western Blot más específico, para evitar falsos positivos. La interpretación serológica es particularmente difícil en las fases tempranas de la enfermedad y debe ser siempre clínico-epidemiológica.

Inmunoensayo Ligado a Enzimas (ELISA) o Inmunoensayo (IA) para la detección de anticuerpos de *Borrelia burgdorferi*

Es un método de diagnóstico que utiliza un anticuerpo específico para detectar antígenos o anticuerpos (IgM e IgG) en suero, plasma o líquido cefalorraquídeo. El principio radica en la unión de anticuerpos del paciente a antígenos específicos de *Borrelia* inmovilizados en una fase sólida, una placa de pocillos. Posteriormente, se añade un conjugado enzimático que se une a los anticuerpos unidos. Tras la adición de un sustrato, la reacción enzimática produce un cambio de color detectable, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes. La aparición de anticuerpos IgM es una respuesta temprana a la infección;

mientras que, los anticuerpos IgG aparecen más tarde y persisten por períodos más prolongados, reflejando una respuesta inmune madura. (Schutzer *et al.*, 2019).

La sensibilidad varía según la fase de la enfermedad. En la enfermedad temprana localizada, la sensibilidad puede ser baja de 30-60% debido al retraso en la seroconversión; sin embargo, en fases más avanzadas como en la diseminada y tardía, la sensibilidad aumenta significativamente de 70-100%. (Marques *et al.*, 2015). La especificidad puede ser moderada de 70-90%, con riesgo de falsos positivos debido a reacciones cruzadas con otras espiroquetas como sífilis o a enfermedades autoinmunes (CDC, 2024).

Western Blot (Inmunoblot) para la detección de proteínas *Borrelia burgdorferi*

Es una prueba confirmatoria que detecta anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas individuales de *Borrelia* separadas por electroforesis en gel y transferidas a una membrana. La unión de los anticuerpos del paciente a estas bandas proteicas específicas se visualiza mediante conjugados enzimáticos y sustratos quimioluminiscentes o colorimétricos. La detección de bandas específicas permite una mayor especificidad al identificar anticuerpos realmente dirigidos contra la espiroqueta. La sensibilidad es similar al ELISA en fases avanzadas, pero su especificidad es significativamente mayor (superior al 90%) debido a la capacidad de discriminar entre anticuerpos específicos de *Borrelia* y aquellos que reaccionan de forma cruzada (Wormser, 2019).

A continuación se mencionan algunas de las proteínas que comúnmente se reconocen, así como su función (Wormser, 2019; Shah *et al.*, 2023):

- 18 kDa (DbpA): Proteína de unión a la decorina. Implicada en la adhesión al huésped.
- 21 kDa (OspE/F): Proteínas de superficie externa E y F.

-
- 23-25 kDa (OspC): Proteína de superficie externa C. Es un antígeno clave en la fase temprana de la infección y es inmunodominante en las primeras semanas. Su presencia en IgM es un fuerte indicador de infección reciente.
 - 28 kDa (PflA): Flagelar.
 - 30 kDa (P30): Lipoproteína.
 - 31 kDa (OspA): Proteína de superficie externa A.
 - 34 kDa (OspB): Proteína de superficie externa B.
 - 39 kDa (BmpA o p39): Antígeno de membrana de *Borrelia* (BmpA). Es una proteína inmunodominante y un marcador importante para la infección, especialmente en IgG.
 - 41 kDa (Flagelina o p41): Flagelina. Es la proteína del flagelo bacteriano y es altamente inmunogénica; sin embargo, también puede reaccionar de forma cruzada con proteínas flagelares de otras espiroquetas (ej., sífilis), por lo que no es específica por sí sola, pero es importante en combinación con otras bandas.
 - 45 kDa (Hsp60): Proteína de choque térmico 60.
 - 58 kDa (Hsp60): Proteína de choque térmico 60.
 - 66 kDa (p66): Proteína de membrana externa.
 - 83-93 kDa (p83/p93): Proteína de membrana externa. A menudo considerada como un marcador de infección tardía.

Para la interpretación de resultados de las tiras de Western blot IgM se considera un resultado como positivo cuando hay presencia de al menos 2 de 3 bandas específicas como la 23-25 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Flagelina). Un resultado indeterminado es cuando hay presencia de algunas bandas, pero no suficientes para cumplir los criterios de positivo. Puede indicar una posible exposición, infección muy temprana, o reacción cruzada no específica por lo que se recomienda repetir la prueba en unas semanas si la sospecha clínica persiste. Mientras que para la interpretación de resultados de las tiras de Western blot

IgG se considera un resultado como positivo cuando hay presencia de al menos 5 de 10 bandas específicas como la 18 kDa (DbpA), 21 kDa (OspE/F), 23-25 kDa (OspC), 28 kDa (PflA), 30 kDa (P30), 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Flagelina), 45 kDa (Hsp60), 58 kDa (Hsp60), 66 kDa (p66), 83-93 kDa (p83/p93) (John, M & Taege, A., 2019).

Reacción en Cadena de la Polimerasa PCR para la detección de genes de *Borrelia burgdorferi*

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método que amplifica grandes cantidades de una secuencia específica de ADN. La PCR se utiliza para detectar la presencia de patógenos. En la PCR, se emplean cebadores que se unen a los extremos de la secuencia a amplificar, y la polimerasa amplifica la secuencia repetitivamente produciendo millones de copias del ADN (Stanek *et al.*, 2011). Se han utilizado diversas secuencias diana con genes específicos, con una sensibilidad muy similar en todos (AEFA, 2014). La especificidad de la PCR es muy alta, casi del 100% cuando se utilizan cebadores bien diseñados; sin embargo, su sensibilidad es variable y generalmente baja en muestras de sangre o líquido cefalorraquídeo, especialmente en fases tardías, debido a la baja carga bacteriana y la naturaleza focal de la infección. La sensibilidad es mayor en muestras de biopsia de eritema migratorio (70-85%) o líquido sinovial en artritis de Lyme (85-95%) (Marques *et al.*, 2015)

El genoma completo de *B. burgdorferi* contiene un total aproximado de 1,283 a 1,300 genes en su cromosoma lineal y plásmidos, pero los principales genes que se pueden utilizar en este tipo de prueba diagnóstica se describen a continuación (Stanek *et al.*, 2011; John, M & Taege, A., 2019):

1. Gen de la Flagelina (*flaB*): Es un gen que codifica una proteína estructural del flagelo bacteriano, esencial para la motilidad de *Borrelia*. Es un gen de copia única y está altamente conservado entre las diferentes especies de *Borrelia burgdorferi*

sensu lato. Su conservación lo hace un objetivo fiable para la detección general de *Borrelia*. Aunque conservado dentro de *Borrelia*, la proteína flagelar (p41) puede tener homología con flagelinas de otras espiroquetas, lo que hace que los cebadores deban ser muy específicos para evitar falsos positivos con otras bacterias.

2. Gen de la Proteína de Superficie Externa A (*ospA*): Codifica una lipoproteína inmunodominante y un componente clave en algunas vacunas. Es específico de *Borrelia burgdorferi sensu lato* y se utiliza para diferenciar la infección por esta bacteria de otras espiroquetas. Aunque la expresión de OspA puede variar según el ciclo de vida de la bacteria y el entorno, lo que podría afectar la sensibilidad en ciertas muestras.
3. Gen de la Proteína de Superficie Externa C (*ospC*): Codifica una lipoproteína que es un factor de virulencia importante en las primeras etapas de la infección en el huésped mamífero. Es altamente específico para *Borrelia burgdorferi sensu lato* y es un marcador de infección activa. Aunque existen diferentes variantes genéticas entre las cepas de *Borrelia*. Esto requiere el diseño de cebadores que puedan detectar una amplia gama de variantes o el uso de múltiples pares de cebadores.
4. Gen ARN Ribosomal 16S (16S rRNA): Es un gen ribosomal altamente conservado presente en todas las bacterias, pero con regiones hipervariables que permiten la identificación a nivel de género y especie. Es muy útil para la detección general de bacterias y, con cebadores y sondas específicas, se puede afinar la detección a *Borrelia*. Además, el ADN ribosómico suele estar presente en múltiples copias por genoma, lo que puede aumentar la sensibilidad de la detección.

Cultivo de *Borrelia burgdorferi*

El cultivo de *Borrelia* implica la inoculación de muestras de tejido o fluidos corporales en medios de cultivo especializados como el Barbour-Stoenner-Kelly (BSK). Este fue

desarrollado específicamente para simular el ambiente nutricional que la espiroqueta encuentra en su ciclo de vida entre garrapatas y mamíferos (John, M & Taege, A., 2019).

Cultivar *B. burgdorferi* en el laboratorio es notoriamente difícil y presenta varios desafíos que limitan su utilidad diagnóstica de rutina, ya que sus exigencias nutricionales son complejas porque *Borrelia* es auxótrofa, para numerosos nutrientes, incluyendo la mayoría de los aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga, esto significa que no puede sintetizarlos por sí misma y debe obtenerlos preformados del medio. Esto hace que el suero sea un componente indispensable y costoso del medio BSK, además su crecimiento es extremadamente lento aproximadamente de 7 a 12 horas, debido a que es un organismo microaerófilico necesita concentraciones mucho más bajas que las del aire atmosférico y las condiciones de incubación deben ser cuidadosamente controladas para mantener un nivel óptimo de oxígeno que es generalmente 3-5% O₂, y por último la baja carga bacteriana en muestras clínicas, especialmente sangre o LCR en fases diseminadas disminuye aún más las posibilidades de éxito del cultivo (Berthold et al., 2022).

Algoritmo Diagnóstico establecido para Enfermedad de Lyme

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme se basa en la evaluación clínica (exposición a garrapatas, síntomas característicos) y, cuando es apropiado, la confirmación de laboratorio. La guía actual de los CDC y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomienda un enfoque de dos niveles como se observa en la figura 11, para las pruebas serológicas (CDC, 2024; Wormser et al., 2006)

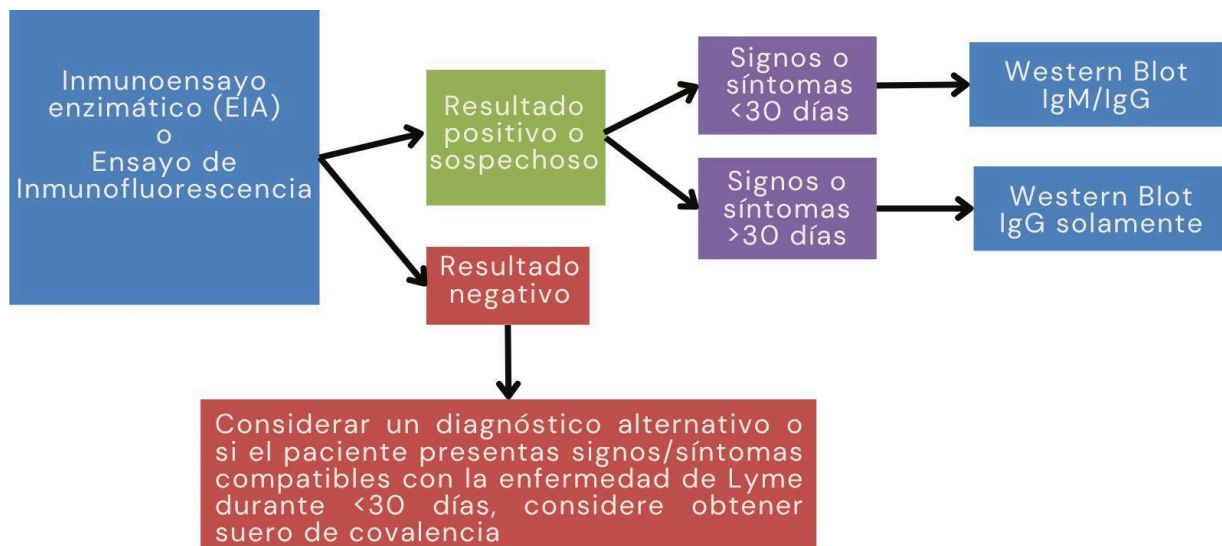


Figura 11: Algoritmo diagnóstico de los Centros de Control de enfermedades. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.

Este algoritmo está diseñado para maximizar la sensibilidad en la detección de anticuerpos y la especificidad en la confirmación. Es fundamental recordar que las pruebas serológicas pueden permanecer positivas durante meses o años después de un tratamiento exitoso, por lo que no deben utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. La interpretación de los resultados debe realizarse en el contexto clínico adecuado. La mejora continua en las técnicas de detección directa del patógeno y biomarcadores de infección activa es un área de investigación activa que podría transformar el panorama diagnóstico de la enfermedad de Lyme en el futuro (CDC, 2024).

2.9 Tratamiento de Enfermedad de Lyme

Según Nielsen & Miller (2025) los diagnósticos de la enfermedad de Lyme, en parte, dependen de la detección conjunta de antígenos contra la enfermedad IgM e IgG, esto hace que sea difícil diferenciar la infección activa de la exposición pasada y/o reinfección, aunque el tratamiento es más efectivo en las primeras etapas, los diagnósticos actuales para EL son menos sensibles en las primeras etapas de la enfermedad (17% al 58%) en comparación con

las etapas diseminadas (27% al 89%) lo que causa que los tratamientos no sean oportunos y efectivos.

Actualmente los tratamientos dependen de la fase clínica de la enfermedad y las características particulares de los pacientes, en la fase temprana localizada el tratamiento oral es generalmente efectivo, donde para adultos y niños mayores de 8 años se usa la doxiciclina (duración típica es de 10 a 21 días) que es el antibiótico de primera línea y su eficacia se debe a su buena penetración en tejidos y su actividad contra otras coinfecciones transmitidas por garrapatas. Mientras que en niños menores de 8 años y mujeres embarazadas/lactantes, la amoxicilina o cefuroxima axetilo son las alternativas preferidas, debido a las preocupaciones sobre la tinción dental con doxiciclina en niños pequeños y sus efectos teratogénicos potenciales en el embarazo. Mientras que en la fase temprana diseminada, se requiere un tratamiento más intensivo de doxiciclina oral o tratamiento intravenoso con ceftriaxona. Y por último para la fase crónica o tardía donde la respuesta al tratamiento puede ser más compleja y prolongada (Nielsen & Miller, 2025; Raffetin et al, 2025).

Medicina Complementaria y Alternativa (MCA)

La búsqueda de alivio para los síntomas persistentes de la enfermedad de Lyme, particularmente en Lyme crónico, ha llevado a muchos pacientes a explorar la MCA; como el uso de plantas medicinales como: *Andrographis paniculata*, *Astragalus propinquus*, *Uncaria tomentosa*, *Cordyceps sinensis*, *Cryptolepis sanguinolenta*, *Thymus vulgaris*, entre otros, que tienen efectos antiinflamatorios que pueden contribuir a la percepción de mejoría sintomática por parte de los pacientes y aunque algunas han demostrado una actividad antiborrelia limitada *in vitro*, se carece de datos *in vivo* y de ensayos clínicos (Thompson et al, 2023).

McFadzean (2010) menciona en su libro cómo tratar la enfermedad de Lyme mediante la alimentación, al eliminar los microorganismos patógenos fortaleciendo el sistema inmunitario,

mejorando la digestión, reduciendo factores de estrés como la toxicidad por metales pesados y desequilibrios hormonales, gracias a dietas altas en vitaminas, minerales, fibra y sin gluten. Lantos y colaboradores (2015) analizaron más de 30 tratamientos alternativos, que se agruparon en varias categorías amplias: oxígeno (Oxígeno hiperbárico, peróxido de hidrógeno y ozono), energía y radiación (luz ultravioleta, terapia con fotones, saunas y salas de vapor, frecuencias electromagnéticas e imanes), metal/quelación (quelación y eliminación de mercurio, ácido dimercaptosuccínico, ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico, ácido alfa lipoico, ácido etilendiaminotetraacético, bismuto y plata coloidal), biológicos y farmacológicos (uroterapia, enemas, veneno de abeja, terapia hormonal, dehidroepiandrosterona, pregnenolona, cortisona, hidrocortisona, hormona tiroidea sintética, orotato de litio, Olmesartán, Colestiramina, Naltrexona, Inmunoglobulina intravenosa, aféresis y trasplante de células madre), concluyendo que la eficacia de estos no está respaldada por evidencia científica y, en muchos casos, son potencialmente dañinos.

Es fundamental que los pacientes discutan cualquier enfoque de MCA con su médico para evitar interacciones adversas y asegurar que no se retrase el tratamiento convencional efectivo. Las organizaciones de salud líderes, como los CDC (2025) y la IDSA (2020), no respaldan el uso de la MCA como tratamiento principal para la enfermedad de Lyme debido a la falta de evidencia.

2.10 Control y prevención de la Enfermedad de Lyme

Las personas que residen o transitan por zonas endémicas deben tomar precauciones contra las mordeduras de garrapatas, especialmente de las ninfas de la garrapata del ciervo, ya que al ser extremadamente pequeñas y difíciles de detectar, estas atacan con frecuencia al ser humano y, una vez adheridas a la piel, se alimentan de sangre durante varios días. No obstante, la transmisión de *Borrelia burgdorferi* generalmente no ocurre hasta que el artrópodo infectado ha permanecido fijado durante más de 24 horas, por lo que la revisión

corporal tras una posible exposición y la rápida extracción del parásito son fundamentales para prevenir la enfermedad (CDC, 2024).

Las recomendaciones del CDC (2025) para evitar que las garrapatas accedan a la piel, es permanecer en el centro de los caminos y vías, evitando zonas con pasto alto, vestir camisas de manga larga e introducir los pantalones dentro de las botas o calcetines. Asimismo, se sugiere aplicar en la piel expuesta repelentes que contengan DEET, picaridina, IR3535 o aceite de eucalipto de limón. Para la ropa y el equipo, la aplicación de permetrina resulta altamente eficaz para eliminar los artrópodos al contacto, aunque este producto nunca debe aplicarse de forma directa sobre la piel.

En áreas de riesgo, es indispensable revisar con frecuencia todo el cuerpo y el cuero cabelludo, prestando especial atención a los niños. En caso de detectar una garrapata, ésta debe sujetarse firmemente con una pinza fina por la cabeza o las piezas bucales, lo más cerca posible de la piel, y extraerse mediante una tracción continua y gradual hacia afuera. Posterior a la extracción, la zona afectada debe desinfectarse inmediatamente con alcohol o agua y jabón. Es crucial no aplastar, comprimir ni manipular el cuerpo de la garrapata, ya que la presión puede forzar la expulsión de fluidos e incrementar el riesgo de infección. Del mismo modo, deben evitarse métodos ineficaces y peligrosos como la aplicación de vaselina, alcohol, calor u otros irritantes (Lantos et al., 2020).

En el ámbito de la inmunización, actualmente no existen vacunas autorizadas para uso humano contra la enfermedad de Lyme; sin embargo, el candidato VLA15 representa el avance más prometedor en desarrollo clínico. Esta formulación utiliza una proteína recombinante multivalente orientada a la proteína A de la superficie externa (OspA) de *B. burgdorferi*, lo que bloquea la bacteria dentro del tubo digestivo del vector e impide su transmisión al huésped. Administrada por vía intramuscular con un adyuvante a base de aluminio, la vacuna ha demostrado una sólida respuesta inmunogénica y un perfil de seguridad satisfactorio en los ensayos clínicos de fases 1 y 2 (Hajdusek, 2023).

III. JUSTIFICACIÓN y/o PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Lyme, representa un desafío creciente y subestimado en el panorama de la salud pública mexicana. A pesar de que las primeras evidencias clínicas con sospecha de su presencia y pacientes con resultados positivos datan desde 1999, en nuestro país aún no se ha logrado una caracterización clínica y epidemiológica de la enfermedad de Lyme ni de cómo se manifiesta en la población mexicana. Esta laguna de conocimiento es crítica y multifacética, impactando directamente la salud y el bienestar de los ciudadanos

En México, la enfermedad de Lyme se perfila como una condición emergente y subregistrada. La falta de una vigilancia epidemiológica robusta y la ausencia de criterios diagnósticos y de notificación estandarizados a nivel nacional contribuyen a que muchos casos pasen desapercibidos o sean clasificados erróneamente. Esta situación se agrava por el hecho de que en muchas ocasiones, sus síntomas inespecíficos son confundidos con los de otras afecciones, como artritis reumatoide, fibromialgia, esclerosis múltiple o síndromes de fatiga crónica, lo que resulta en un mal diagnóstico y una consecuente falta de tratamiento oportuno y adecuado. Este enfoque metodológico nos permitirá abordar la problemática desde múltiples ángulos con el objetivo central de conocer a fondo las características de la enfermedad de Lyme en México, así como establecer la correlación entre los signos clínicos y epidemiológicos de los pacientes mexicanos con sospecha clínica. Esto implica identificar patrones de síntomas y la respuesta a las pruebas diagnósticas.

Esta confusión diagnóstica tiene repercusiones profundas. Para los pacientes, significa un peregrinaje médico frustrante, deterioro prolongado de la calidad de vida debido a síntomas debilitantes que no son abordados correctamente, y en casos severos, el desarrollo de complicaciones crónicas que podrían haberse evitado con una intervención temprana. A nivel poblacional, la falta de concienciación entre la población general y, lo que es igualmente

preocupante, entre gran parte de la comunidad médica, perpetúa el ciclo de subdiagnóstico y subregistro. Si los profesionales de la salud no están capacitados para reconocer los signos y síntomas de Lyme en el contexto mexicano, la enfermedad seguirá siendo una enfermedad "gran imitadora" e invisible.

IV. HIPÓTESIS

Se podrán caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes positivos a enfermedad de Lyme adquirida en México con los criterios diagnósticos establecidos por CDC y ECDC.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

- Caracterizar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Lyme en México, mediante los criterios del CDC y el ECDC, a fin de aportar evidencia que optimice la detección oportuna, favorezca su reconocimiento nacional e impulse el diseño de estrategias de salud pública.

Objetivos específicos

- Identificar casos sospechosos de enfermedad de Lyme en pacientes con antecedentes epidemiológicos en México, aplicando los criterios estandarizados internacionales de EUA y Europa.
- Determinar la frecuencia de casos confirmados de enfermedad de Lyme mediante la aplicación de los criterios diagnósticos del CDC y el ECDC.
- Correlacionar las manifestaciones clínicas de los pacientes con los resultados de las pruebas de laboratorio para establecer su perfil de presentación.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Enfoque y diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo y comparativo del cual se obtuvieron muestras de sangre total, plasma y/o DNA extraído de pacientes con sospecha clínica a Enfermedad de Lyme con criterios establecidos por los CDC y Europa. Las muestras se obtuvieron del periodo de tiempo de Enero del 2017 a diciembre del 2024, y provenían de distintos institutos de salud pública y privada (Lyme México, Hospital general de México, Centro médico Dalinde, Hospital Infantil de México Federico Gomez, Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán y Hospital Ángeles), así como de médicos infectólogos y de diversas especialidades en México. Se solicitó una carta de consentimiento informado y contrato de adhesión (Anexo 1) a los pacientes para poder ingresar al estudio; en caso de pacientes menores de edad, esta carta se firmó por el padre o tutor. Además de un cuestionario contestado de manifestaciones clínicas y epidemiológicas (Anexo 2).

Criterios para la inclusión de muestras/pacientes:

- Pacientes con sospecha a EL, con antecedentes epidemiológicos en México.
- Muestras con sospecha a EL enviadas al Laboratorio Lyme Hope México.
- Pacientes con consentimiento informado y contrato de adhesión firmado.

Criterios para la exclusión de muestras/pacientes

- Pacientes con sospecha a EL, pero con antecedentes epidemiológicos de haber sido mordidos/contagiados fuera del país.
- Así como pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado y contrato de adhesión.

Criterios para la eliminación de muestras/pacientes

- Muestras de suero, plasma o sangre total que no son identificadas o están contaminadas.

6.2 Tamaño de muestra

La estimación de tamaño de muestra se realizó mediante muestreo de conveniencia o intencional con el paquete Estadístico Epidemiológico (EpiInfo), versión 3.5.11., y se basó en la población en riesgo (3%), de prevalencia mínima y máxima esperada considerando los datos reportados en México por Gordillo *y colaboradores* (2003), ya que es el único estudio serológico nacional realizado. De esta manera se determinó que se requerían 962 muestras para realizar el estudio con una confianza del 95%.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2} \qquad n = \frac{(1.96)^2 * 0.03 * 0.97}{0.05^2} = 962$$

6.3 Descripción operativa del estudio

Se realizaron pruebas de ELISA para anticuerpos (IgM e IgG) a todos los pacientes con manifestaciones clínicas compatibles a Enfermedad de Lyme. Se usaron los Kits comerciales de la marca EUROINMMUN de Anti-Borrelia ELISA IgM (con una especificidad de 96.4% y sensibilidad del 96%) y Anti-Borrelia ELISA IgG (con una especificidad de 98.9% y sensibilidad de 97.9%). A todos los pacientes positivos a ambos anticuerpos se realizó la prueba confirmatoria de Western blot (IgM/IgG). Los Kits comerciales usados fueron de la marca EUROINMMUN de Anti-Borrelia ELISA IgM/ IgG (con una especificidad de 99% y sensibilidad: de 87 a 100%). Como lo establecen los criterios diagnósticos del CDC, 2024.

De las muestras de los pacientes positivos a ambas técnicas (ELISA IgM/IgG y WB), se realizó la extracción de ADN y amplificación de los genes *16Sr RNA*, *OspC* y *fla* mediante la

técnica de PCR en punto final (figura 12). Para la extracción de DNA se utilizó el Kit Blood DNA de la marca comercial Omega Bio-Tek para una extracción en fase sólida, con el uso de membranas de sílice para la purificación del ADN. Los reactivos para PCR fueron Mezcla maestra (12µL) de la marca Omega (GoTaq® DNA Polimerasa adicionado en 2X, Colorless GoTaq® Buffer de reacción con un pH de 8.5, 400µM dATP, 400µM dGTP, 400µM dCTP, 400µM dTTP y 3mM MgCl₂), agua libre de nucleasas (8 µL) e iniciadores de cada gen (2 µL). Las especificaciones para los iniciadores se muestran en la tabla 3. La visualización fue mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, teñido con sybr green.

De las muestras amplificadas, se seleccionaron aleatoriamente a 5 y estas fueron secuenciadas, para comparar las secuencias homólogas en el NCBI BLAST.

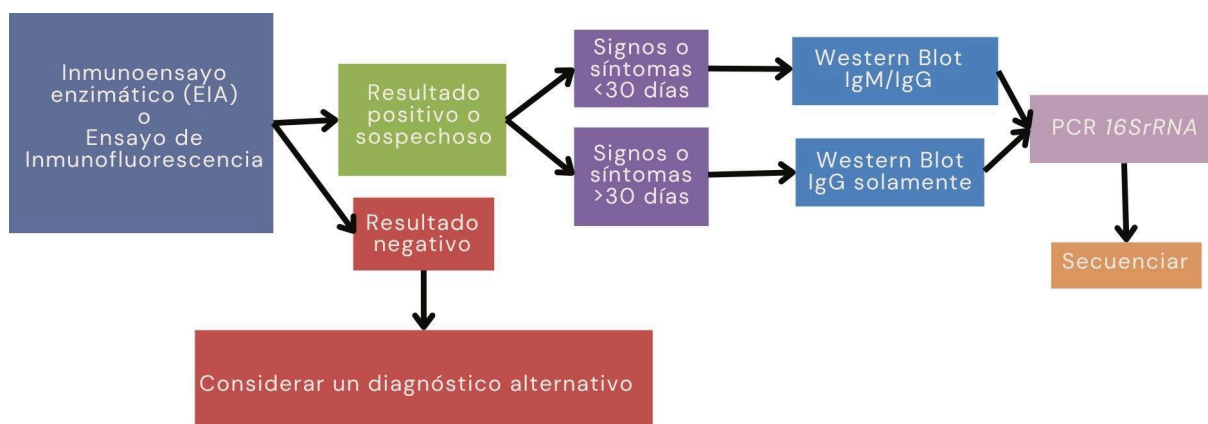


Figura 12: Diagrama de flujo del estudio. Tomado y modificado del CDC Lyme disease, 2024.

Tabla 3. Iniciadores de PCR para la detección de genes de la enfermedad de Lyme

Gen	Condiciones	Iniciadores	Peso molecular

<i>16s rRNA</i>	Desnaturalización inicial de 95 °C por 10 min, seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 95 °C por 30 s, alineación de 65 °C por 1 min y extensión de 72 °C por 30 s	LD1: ATG CAC ACT TGG TGT TAA CTA LD2: GAC TTA TCA CCG GCA GTC TTA	357 pb
<i>OspC</i>	Desnaturalización inicial de 95 °C por 3 min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 95 °C por 15 s, alineación de 51 °C por 30 s, y extensión de 72 °C por 30 s	outer ospC forward GTAATAATTCAGG GAAAGATGG outer ospC reverse CAGCACCTTTAG TTTTAGTACC	654 pb
	Desnaturalización inicial de 95 °C por 3 min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 95 °C por 15 s, alineación	inner ospC forward CTAATGCGGTTT TACTTGCTG inner ospC reverse	331 pb

	de 56 °C por 30 s, y extensión de 72 °C por 30 s	GTTTTTAAAATGG CTTCTTTTGC	
<i>fla</i>	Desnaturalización inicial de 95 °C por 3 min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 95 °C por 15 s, alineación de 61 °C por 30 s, y extensión de 72 °C por 30 s	FLA1: AGAGCAACTTAC AGACGAAATTAAT FLA2: CAAGTCTATTTTG GAAAGCACCTAA	482

Elaboración propia a partir de los datos de Capelli y colaboradores (2012); John, M & Taege, A., (2019).

La lectura se realizó por electroforesis a 110V por 45 min en gel de agarosa al 3%. El material, equipo y procedimiento se puede consultar en el anexo 3.

6.4 Análisis estadístico

Los resultados de las pruebas diagnósticas y los datos del cuestionario se sistematizaron en Excel para su análisis estadístico. Las variables cualitativas y sus asociaciones se evaluaron mediante la prueba de χ^2 (Chi-cuadrada) y la prueba exacta de Fisher. Adicionalmente, mediante el software SPSS versión 31.0.2.0, se ejecutó un análisis de clusters para jerarquizar las manifestaciones clínicas y definir el patrón de la enfermedad en los pacientes mexicanos.

VII. RESULTADOS

De los pacientes estudiados que cumplían los criterios de inclusión recibidos de los distintos centros de salud pública y privada, se obtuvieron 1,674 pacientes, de los cuales se determinó que 671 (40.1%) fueron verdaderos positivos, como se puede observar en la figura 13.

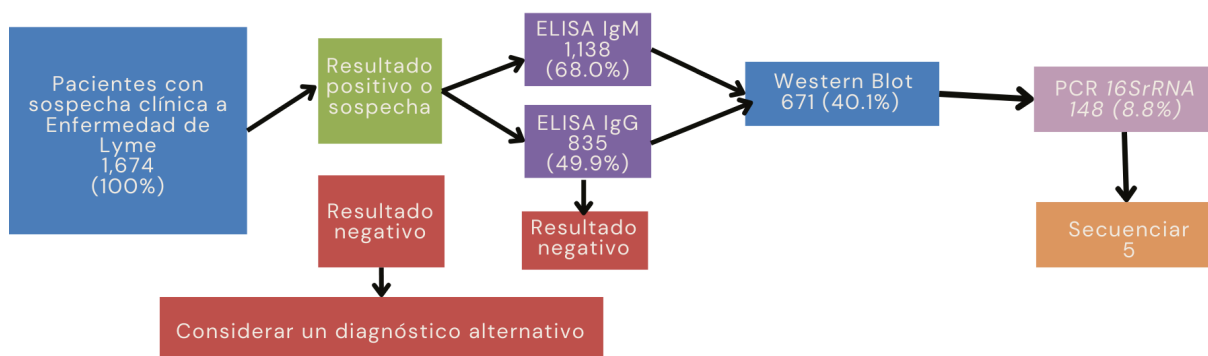


Figura 13: *Pacientes positivos a ELISA IgM/IgG y WB*

En la figura 14 se observa que de los resultados positivos, el 73.38% eran mujeres y el 26.62% hombres, estos con un rango de edad 11.87% de 0-20 años, 48.92% de 21-40 años, 33.09% de 41-60 años y 6.12% de 61-80 años (figura 15).

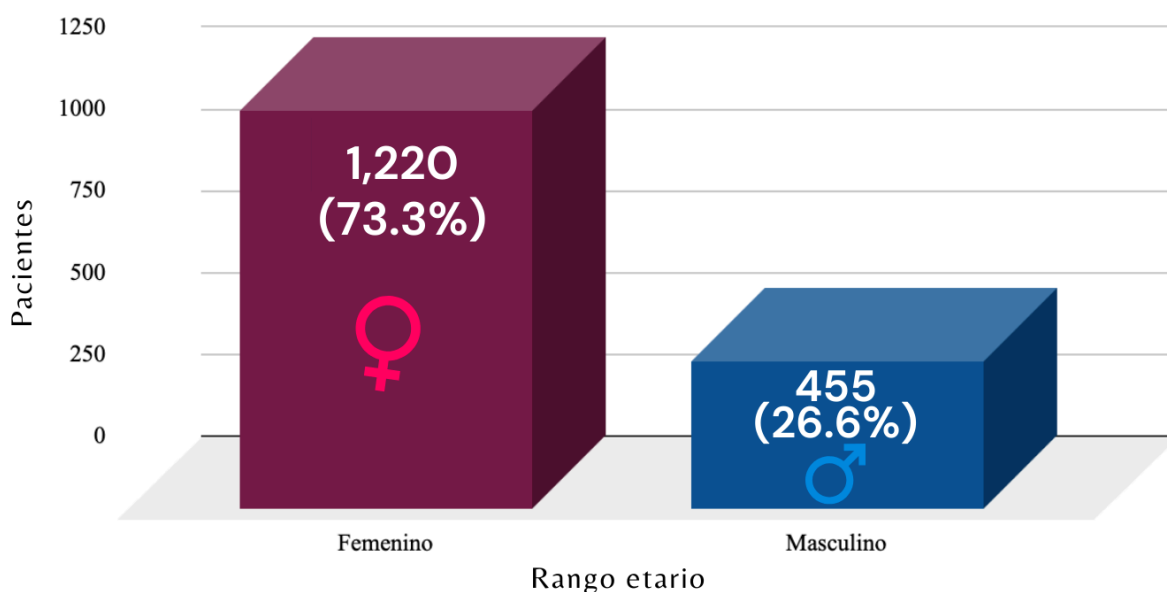


Figura 14: Pacientes positivos por sexo

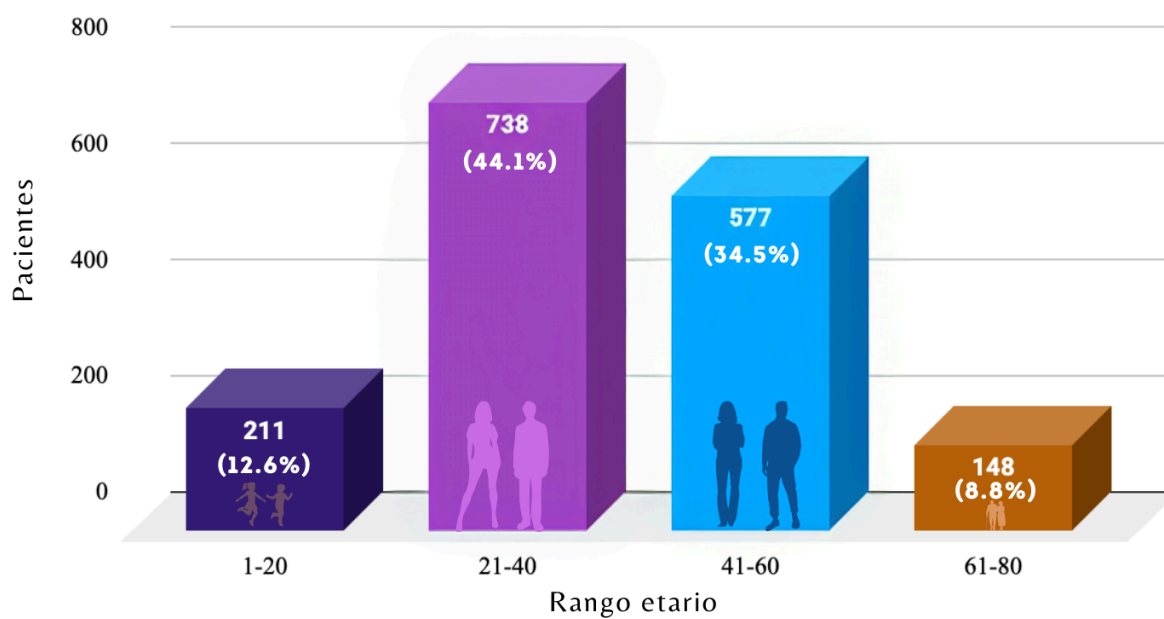


Figura 15: Pacientes positivos por rango etario

Como se observa en la figura 16, el 20.7% contaba con historial de viaje a granjas o zonas boscosas, el 17.5% tuvo contacto con animales y el 19.4% recordaba haber sido mordido por una garrapata.

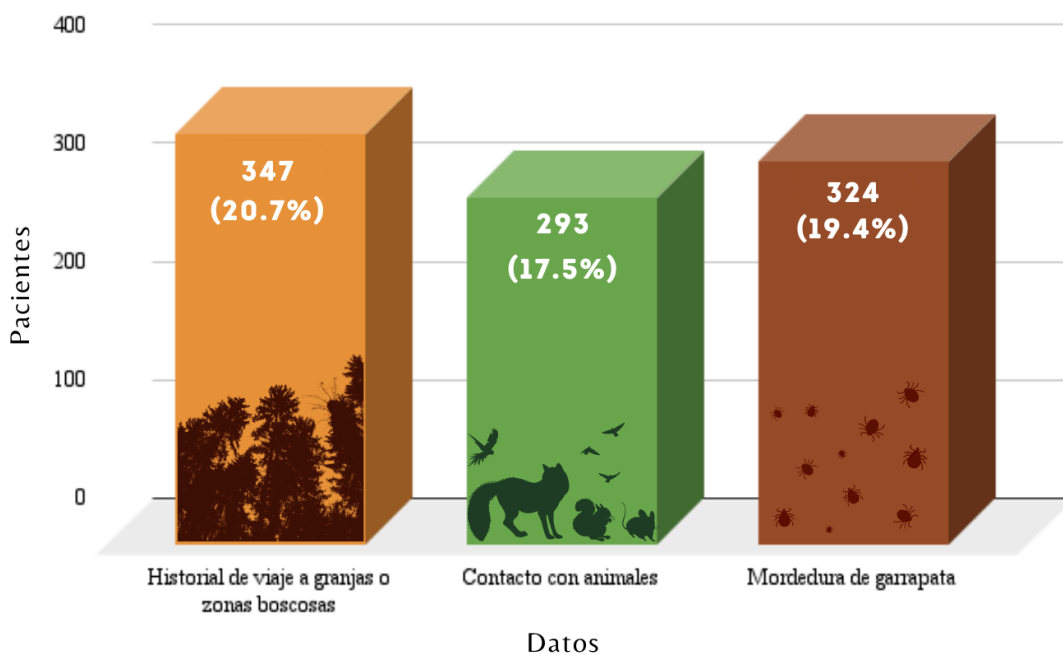


Figura 16: Datos relevantes del historial clínico

Las manifestaciones clínicas generales que presentaron con mayor frecuencia fueron: fatiga (37.9%), dolor y molestia general (33.9%), letargo (31.5%) y fiebre (27.4%) El resto de las manifestaciones clínicas se observa en la figura 17.

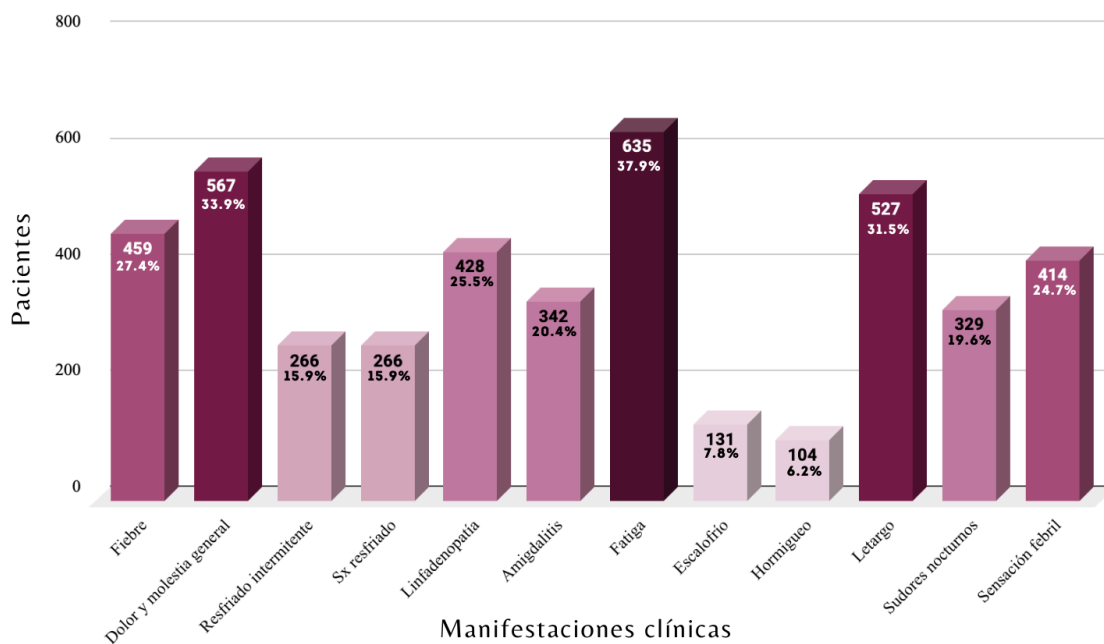


Figura 17: Frecuencia de manifestaciones clínicas generales.

De los 617 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos tanto de CDC como de ECDC, las manifestaciones clínicas con mayor significancia estadística fueron: escalofríos, letargo, sudores nocturnos, sensación febril con dos veces más probabilidad de presentarlo en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que le siguieron fueron: dolor y malestar general, fiebre, resfriado, amigdalitis, fatiga, entre otros (tabla 4).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas generales estadísticamente significativas.

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Fiebre	459	1.49 (1.17, 1.89)	0.001
Dolor y molestia general	567	1.84 (1.46, 2.33)	0.001
Resfriado intermitente	266	1.48 (1.12, 1.95)	0.002
Sx resfriado	266	1.77 (1.31, 2.41)	0.001
Linfadenopatía	428	1.62 (0.95, 2.75)	0.001
Amigdalitis	342	1.28 (1.01, 1.64)	0.024
Fatiga	635	1.68 (1.24, 2.29)	0.001
Escalofrío	131	2.71 (1.71, 4.29)	0.001
Hormigueo	104	1.23 (0.85, 1.79)	0.001
Letargo	527	2.91 (2.23, 3.76)	0.001
Sudores nocturnos	329	2.69 (1.95, 3.71)	0.001
Sensación febril	414	2.62 (1.97, 3.48)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Las manifestaciones clínicas dermatológicas que presentaron con mayor frecuencia fueron: rash (22.3%), hipersensibilidad (22.0%), entumecimiento (18.8%) y petequias (18.3%). El resto de las manifestaciones clínicas con menor frecuencia se observan en la figura 18.

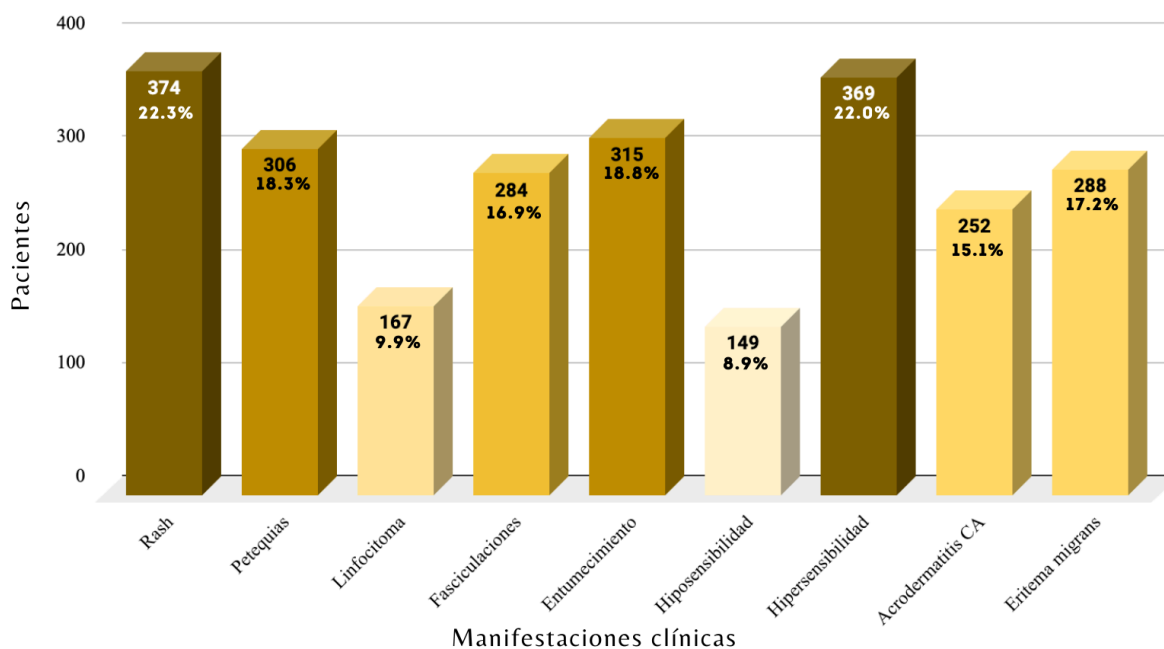


Figura 18: Frecuencia de manifestaciones clínicas dermatológicas.

En la tabla 5 se observan las manifestaciones clínicas dermatológicas estadísticamente significativas donde la hiposensibilidad tiene 3 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que siguen con 2 veces más de probabilidad son: acrodermatitis crónica atrófica, hipersensibilidad, entumecimiento y *eritema migrans*.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas dermatológicas estadísticamente significativas.

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Rash	374	1.85 (1.41, 2.43)	0.001
Petequias	306	2.07 (1.53, 2.81)	0.001
Linfocitoma	167	1.16 (0.85, 1.58)	0.18
Fasciculaciones	284	1.87 (1.43, 2.45)	0.001
Entumecimiento	315	2.10 (1.55, 2.85)	0.001
Hiposensibilidad	149	3.31 (2.16, 5.09)	0.001
Hipersensibilidad	369	2.21 (1.66, 2.94)	0.001
Acrodermatitis CA	252	2.74 (1.89, 3.95)	0.001
<i>Eritema migrans</i>	288	2.06 (1.50, 2.82)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales que se presentaron con mayor frecuencia fueron: dolor abdominal (22.0%), ictericia (18.8%), diarrea intermitente (17.5%) y Daño hepático (16.7%) El resto de las manifestaciones clínicas se observa en la figura 19.

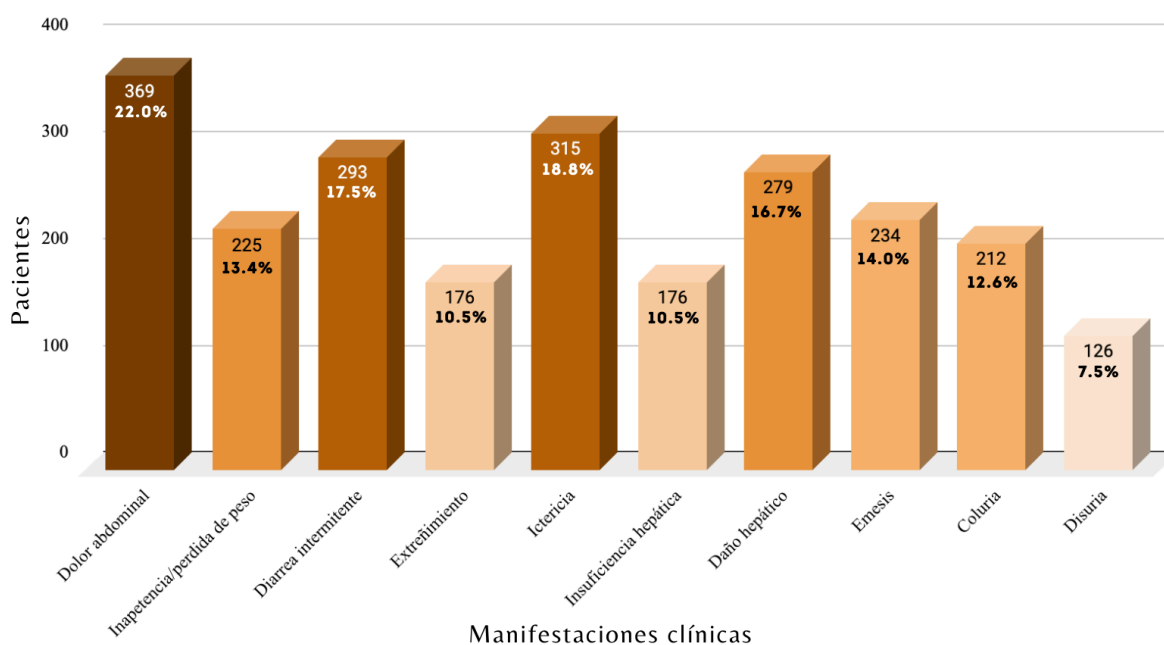


Figura 19: Frecuencia de manifestaciones clínicas gastrointestinales.

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales estadísticamente significativas son ictericia, coluria, emesis y diarrea intermitente que tienen 2 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que le siguieron fueron: estreñimiento, insuficiencia hepática, dolor abdominal y daño hepático como se puede observar en la tabla 6.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas gastrointestinales estadísticamente significativas.

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Dolor abdominal	369	1.26 (0.96, 1.66)	0.046
Inapetencia/perdida de peso	225	1.26 (0.96, 1.66)	0.046
Diarrea intermitente	293	2.26 (1.68, 3.02)	0.001
Estreñimiento	176	1.72 (1.24, 2.37)	0.001
Ictericia	315	2.91 (2.08, 4.07)	0.001
Insuficiencia hepática	176	1.48 (1.06, 2.08)	0.01
Daño hepático	279	1.25 (0.94, 1.65)	0.055
Emesis	234	2.37 (1.71, 3.29)	0.001
Coluria	212	2.58 (1.75, 3.80)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Las manifestaciones clínicas neurológicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron: cefalea (39.0%), insomnio (34.7%), pérdida de la memoria (34.4%) y problemas de concentración (34.1%) El resto de las manifestaciones clínicas se observa en la figura 20.

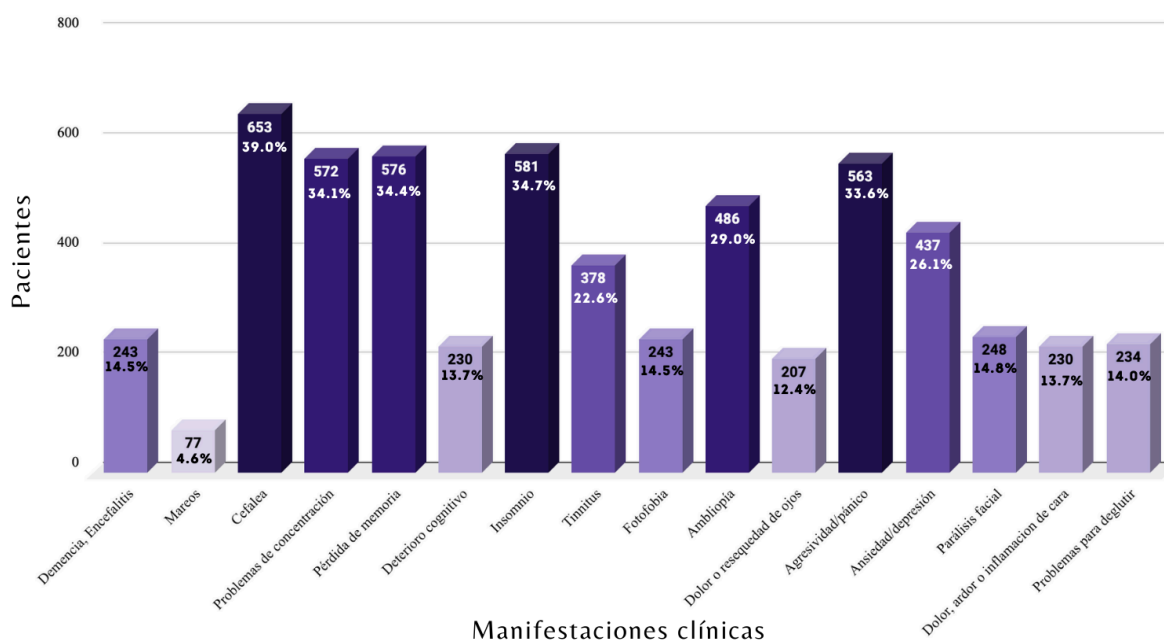


Figura 20: Frecuencia de manifestaciones clínicas neurológicas.

En la tabla 7 se observan las manifestaciones clínicas neurológicas estadísticamente significativas donde la agresividad/pánico tienen 3 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que siguen con 2 veces más de probabilidad son: dolor, ardor o inflamación de la cara, ansiedad/depresión, y parálisis facial.

Tabla 7. *Manifestaciones clínicas neurológicas estadísticamente significativas.*

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Demencia, Encefalitis	243	1.56 (1.22, 1.99)	0.001
Mareos	77	1.13 (0.74, 1.71)	0.333
Cefalea	653	1.15 (0.92, 1.44)	0.1
Problemas de concentración	572	1.87 (1.43, 2.45)	0.001
Pérdida de memoria	576	1.57 (1.25, 1.97)	0.001
Deterioro cognitivo	230	1.79 (1.33, 2.39)	0.001
Insomnio	581	2.17 (1.71, 2.76)	0.001
Tinnitus	378	1.43 (1.11, 1.85)	0.002
Fotofobia	243	1.41 (1.07, 1.85)	0.001
Ambliopía	486	1.98 (1.54, 2.54)	0.001
Dolor o resequedad de ojos	207	2.89 (2.04, 4.09)	0.001
Agresividad/pánico	563	5.66 (4.16, 7.68)	0.001
Ansiedad/depresión	437	2.29 (1.77, 2.96)	0.001
Parálisis facial	248	2.27 (1.64, 3.15)	0.001
Dolor, ardor o inflamacion de cara	230	2.45 (1.79, 3.36)	0.001
Problemas para deglutir	234	1.99 (1.48, 2.67)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Las manifestaciones clínicas locomotoras que presentaron mayor frecuencia fueron: artritis (38.4%), artralgia (37.9%), cervicalgia (36.3%) y mialgia/dorsalgia (28.5%). El resto de las manifestaciones clínicas con menor frecuencia se observan en la figura 21.

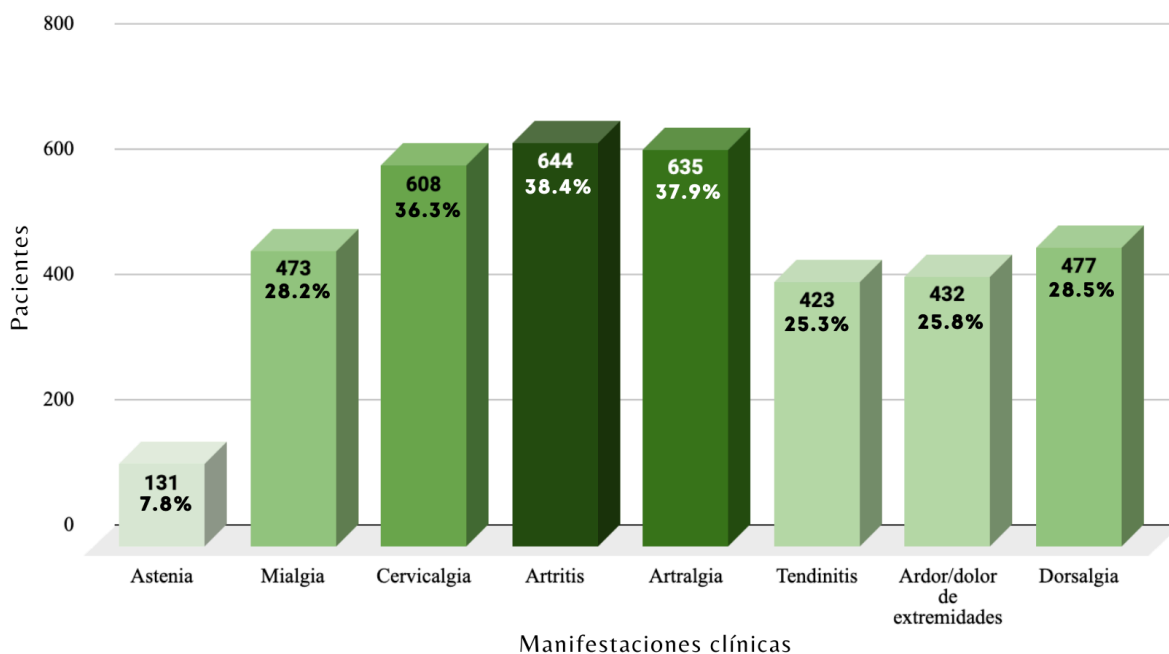


Figura 21: *Frecuencia de manifestaciones clínicas músculo-esqueléticas.*

Las manifestaciones clínicas locomotoras estadísticamente significativas son mialgia, artralgia y tendinitis que tienen 3 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que siguen con 2 veces más de probabilidad son: dorsalgia, ardor y dolor de extremidades, el resto se puede observar en la tabla 8.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas músculo-esqueléticas estadísticamente significativas.

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Astenia	131	1.10 (0.79, 1.53)	0.277
Mialgia	473	4.19 (3.10, 5.71)	0.001
Cervicalgia	608	1.41 (1.13, 1.77)	0.001
Artritis	644	1.58 (1.27, 1.98)	0.001
Artralgia	635	3.42 (2.66, 4.39)	0.001
Tendinitis	423	4.82 (3.42, 6.79)	0.001
Ardor dolor extremidades	432	2.70 (2.06, 3.52)	0.001
Dorsalgia	477	2.45 (1.88, 3.18)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Las manifestaciones clínicas cardíacas que se presentaron fueron: trastorno del ritmo cardíaco (28.8%), trombocitopenia (14.2%) y anemia (7.0%) como se observa en la figura 22.

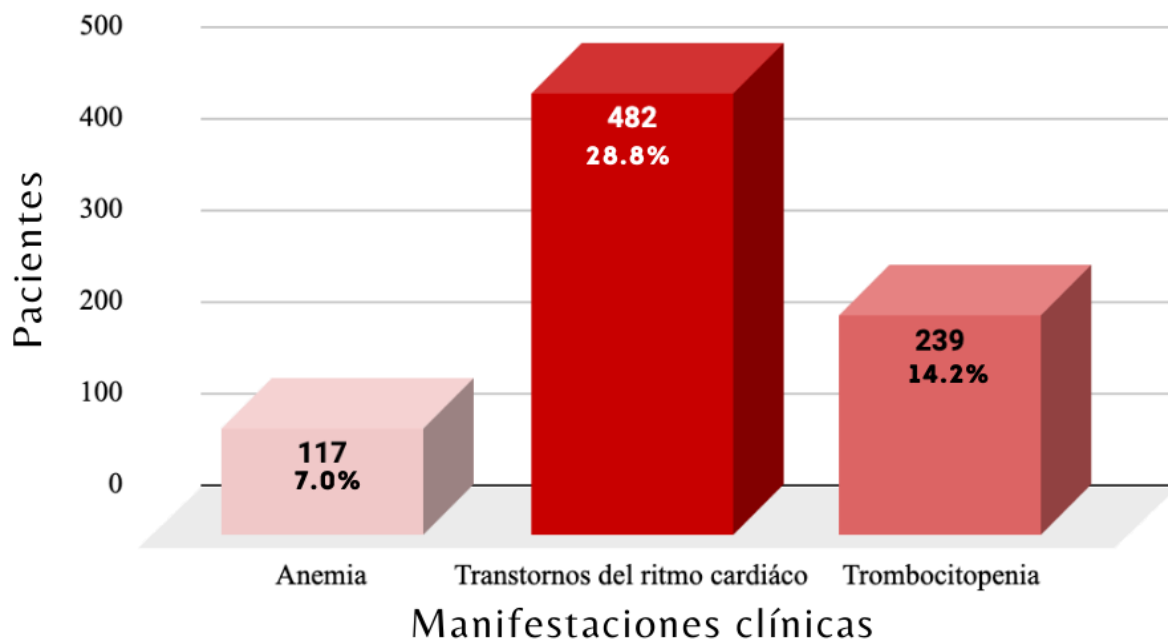


Figura 22: *Frecuencia de manifestaciones clínicas cardíacas.*

En la tabla 9 se observan las manifestaciones clínicas cardíacas estadísticamente significativas donde la anemia tiene 3 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que siguen son: trastorno del ritmo cardíaco y trombocitopenia.

Tabla 9. *Manifestaciones clínicas cardíacas estadísticamente significativas*

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	N°	OD (IC)	
Anemia	117	2.01 (0.79, 5.05)	0.001
Transtornos del ritmo cardíaco	482	1.85 (1.44, 2.36)	0.001
Trombocitopenia	239	1.66 (1.21, 2.29)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto: ● Alto ● Moderado ● Bajo

Las manifestaciones clínicas respiratorias que presentaron fueron: Tos, expectoración, disnea (21.2%) y neumonía/bronquitis (7.3%) como se observa en la figura 23.

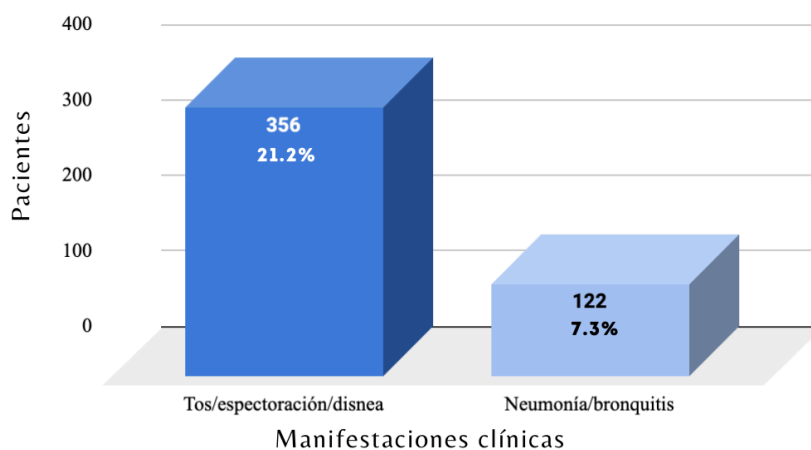


Figura 23: *Frecuencia de manifestaciones clínicas respiratorias.*

Las manifestaciones clínicas respiratorias estadísticamente significativas son que Tos, expectoración y disnea que tienen 3 veces más de probabilidad de presentarse en pacientes positivos a EL en comparación con pacientes sin sospecha clínica a EL. Las manifestaciones que siguen con 2 veces más de probabilidad son: neumonía y bronquitis que se puede observar en la tabla 10

Tabla 10. *Manifestaciones clínicas respiratorias estadísticamente significativas.*

Manifestación clínica	VERDADEROS POSITIVOS		Valor de p
	Nº	OD (IC)	
Tos/espectoración/disnea	356	3.01 (2.18, 4.13)	0.001
Neumonía/bronquitis	122	2.61 (1.65, 4.14)	0.001

IC (intervalo de confianza)

Magnitud del efecto:  Alto  Moderado  Bajo

Como se observa en el árbol filogenético de la figura 24, el análisis molecular reveló una notable heterogeneidad de especies, con alta homología con *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. californiensis*, *B. valaisiana*, *Borrelia miyamotoi* y *B. ibitipoquensis*.

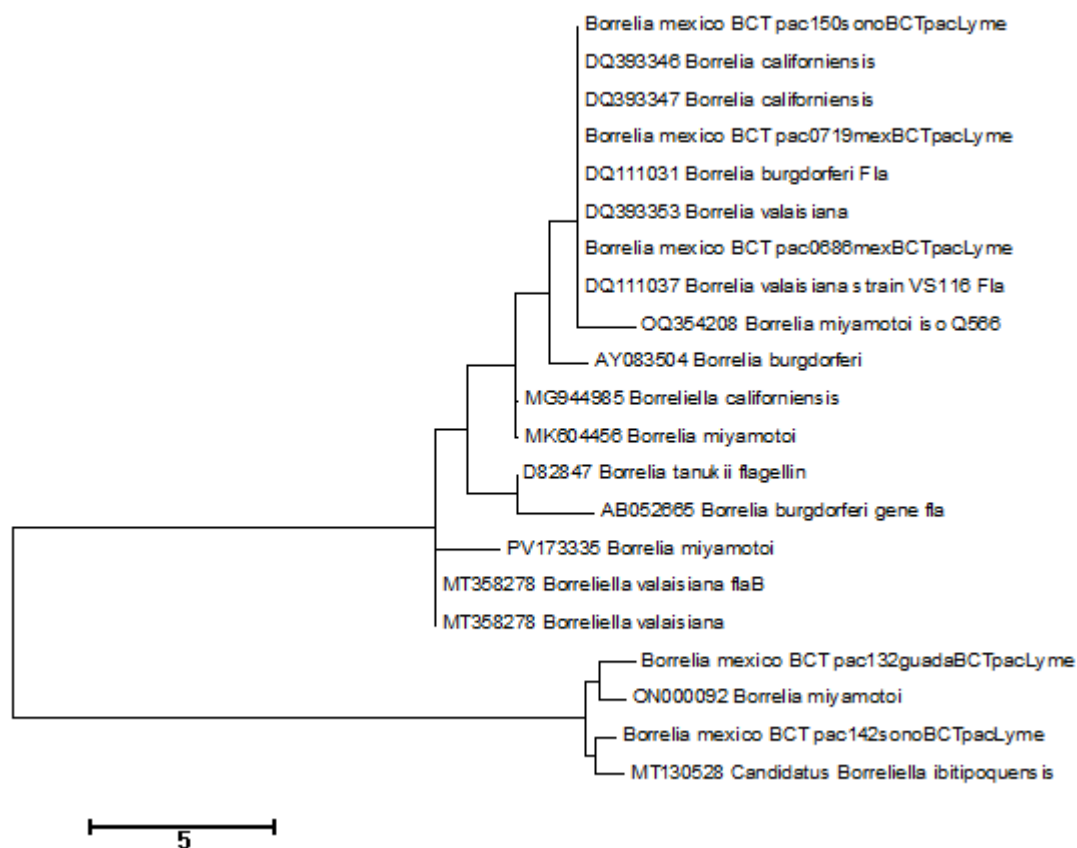


Figura 24: Árbol filogenético de la secuenciación de 5 amplificaciones con alta homología con *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. californiensis*, *B. valaisiana*, *Borrelia miyamotoi* y *B. ibitipoquensis*.

Para crear la jerarquización de los pacientes y la dispersión de sus manifestaciones clínicas, se realizó un agrupamiento por cluster, descritos en la figura 25.

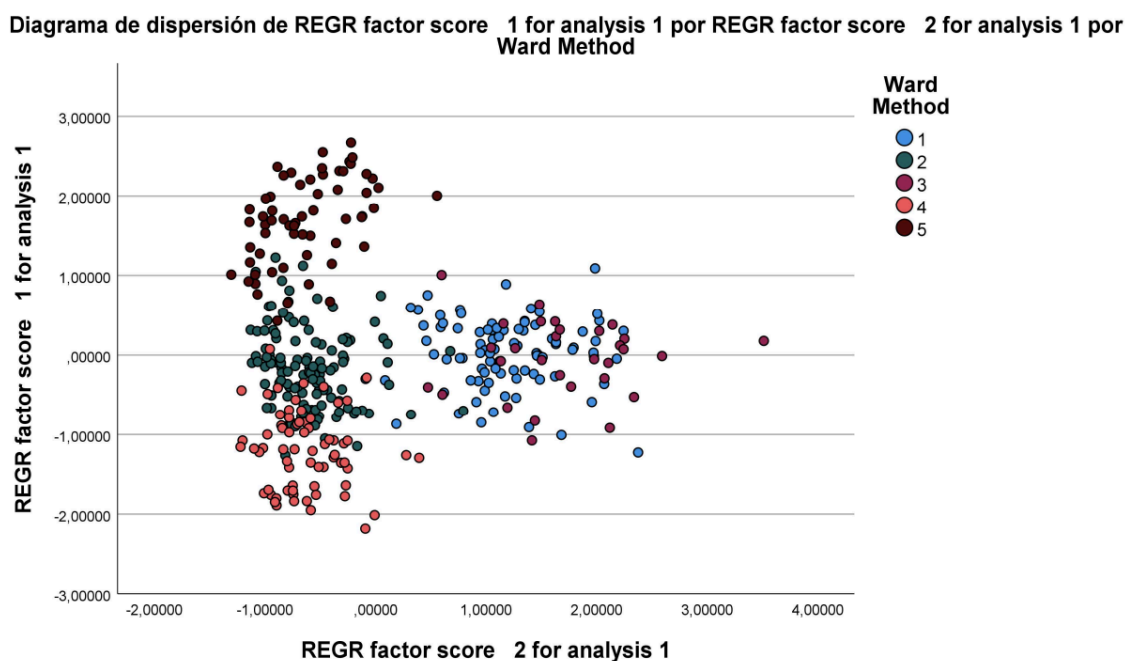


Figura 25: Gráfica de dispersión de clusters. Clúster 1 (Perfil asintomático), Clúster 2 (fase aguda), Clúster 3 (forma articular / subaguda), Clúster 4 (nefropatía de Lyme) y Clúster 5 (afectación multisistémica).

Descripción de la gráfica: el eje X (Horizontal): representa los cinco clusters generados, donde cada bloque corresponde a un fenotipo de paciente distinto: asintomático, fase aguda, fase articular, nefropatía y afectación multisistémica; mientras que, el eje Y (Vertical): Muestra la frecuencia absoluta (recuento de pacientes) o relativa (porcentaje) dentro de cada clúster, sobre una muestra total de N = 1,674 pacientes y con un nivel de confianza del 95 % ($p < 0.05$).

Las características de los grupos por jerarquización son:

- **Clúster 1 (perfil asintomático):** destaca por una elevada exposición a garrapatas y seropositividad (IgG), con una presencia nula o mínima de signos clínicos o alteraciones analíticas. Corresponde a pacientes expuestos pero clínicamente sanos.
- **Clúster 2 (fase aguda):** presenta una clara dominancia de signos como fiebre, letargia y linfadenopatía, acompañados de las primeras alteraciones hematológicas (como trombocitopenia leve).
- **Clúster 3 (forma articular / subaguda):** se diferencia rápidamente por la marcada prevalencia de artritis y artralgia.
- **Clúster 4 (nefropatía de Lyme):** identifica a los pacientes con compromiso renal grave, acompañados o no de sintomatología articular.
- **Clúster 5 (afectación multisistémica):** muestra un patrón heterogéneo con alteraciones sistémicas severas, agrupando a los casos con falla multiorgánica o progresión crónica refractaria.

En conclusión el algoritmo de segmentación en SPSS logró separar eficientemente a los pacientes en 5 clusters o perfiles fenotípicos. Esta diferenciación aporta el sustento estadístico necesario para justificar protocolos terapéuticos y pronósticos independientes para cada uno.

VIII. DISCUSIÓN

El presente estudio aporta evidencia empírica y molecular robusta sobre la epidemiología clínica de la enfermedad de Lyme (EL) y borreliosis asociadas en una cohorte amplia de 1,674 pacientes con sospecha diagnóstica. La confirmación de que el 40% de los casos corresponden a verdaderos positivos, alcanzada mediante la aplicación estricta del criterio serológico estandarizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) basado en inmunoensayo enzimático (ELISA) IgM/IgG e inmunotransferencia de Western blot (WB), sugiere la presencia de una carga de enfermedad sustancialmente mayor a la reportada históricamente en series previas de regiones consideradas no endémicas tradicionales (Gordillo et al., 2003; CDC, 2024).

Este hallazgo central plantea interrogantes profundas e impostergables acerca de la circulación autóctona y continua de las espiroquetas del complejo *Borrelia*, la exposición real de la población humana a vectores competentes y de la subestimación diagnóstica en el país. En primer término, las elevadas tasas de serorreactividad obtenidas mediante la técnica ELISA (67.9% para IgM y 49.9% para IgG), concatenadas con un 39.8% de confirmación por WB, demuestran una exposición activa, repetida y persistente de la población evaluada a *Borrelia*. Estos porcentajes de positividad serológica no solo validan sino que expanden cuantitativamente hallazgos pioneros en el territorio mexicano, como la encuesta seroepidemiológica nacional de Gordillo-Pérez y colaboradores (2003), quienes identificaron seroprevalencias de hasta el 6.2% en comunidades del noreste de México, así como reportes subsecuentes que documentaron el microorganismo en reservorios silvestres (*Peromyscus sp.* y *Neotomodon alstoni*) y en casos clínicos confirmados en las regiones centro y sur del país.

A diferencia de naciones hiperendémicas como Estados Unidos donde se estiman aproximadamente 476,000 casos anuales o diversos países de Europa Central (65,000

casos anuales), el diagnóstico de la EL en México ha carecido históricamente de un protocolo institucional de vigilancia activa. Esta inconsistencia sistémica ha derivado en un severo subregistro epidemiológico y en un subdiagnóstico crónico, donde la fase aguda e inicial de la infección es omitida o confundida sistemáticamente con endemias tropicales locales (como el dengue, chikungunya, zika y rickettsiosis) o bien diagnosticada erróneamente como patologías autoinmunes incipientes, en particular la artritis reumatoide (Gordillo-Pérez et al, 2017).

Al examinar la distribución demográfica por género de la cohorte confirmada, se registró un marcado y estadísticamente significativo predominio en mujeres (64.2%) en comparación con los hombres (35.8%). Este patrón epidemiológico resulta sumamente revelador, ya que guarda una estrecha analogía con las tendencias descritas en diversos países europeos como Alemania, Austria, República Checa, Eslovenia, Italia, Polonia, Suecia y Suiza, en donde entre el 51% y el 60% de los casos identificados corresponden a mujeres adultas. Por el contrario, esta distribución difiere notablemente del comportamiento clásico reportado en Estados Unidos, donde los hombres presentan históricamente tasas de infección ligeramente superiores o equitativas, atribuidas a patrones de exposición ocupacional y actividades recreativas al aire libre como la caza, la silvicultura o el senderismo en áreas boscosas (Mead, 2018).

La mayor prevalencia observada en la población femenina mexicana se articula con determinantes socioculturales e inmunobiológicos documentados en la literatura, ya que existe una mayor propensión en las mujeres a acudir a los servicios de salud ante la presencia de síntomas inespecíficos, difusos o multisistémicos que persisten en el tiempo, las mujeres son diagnosticadas desproporcionadamente con padecimientos de descarte como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica o el trastorno somatomorfo, donde estas entidades etiquetan y enmascaran, bajo una nomenclatura sintomática, manifestaciones latentes de neuroborreliosis diseminada o borreliosis crónicas no tratadas, además de que la

mayor reactividad de la inmunidad humoral en mujeres puede favorecer una producción de anticuerpos séricos más elevada y duradera, facilitando la detección de bandas críticas en las pruebas de Western Blot frente a las muestras masculinas (Mead, 2018; ECDC, 2024; CDC, 2024).

El análisis detallado de las manifestaciones clínicas expone un fenotipo complejo y heterogéneo de la enfermedad dentro del contexto clínico mexicano. Las presentaciones sintomáticas que predominaron en los pacientes confirmados incluyeron: Cefalea: 67.2%, Artritis/Artralgias: 64.4%, Fatiga crónica/Astenia: 52.4%, Cervicalgia y rigidez: 46.8% y Deterioro cognitivo: 44.0%. La presencia simultánea y acentuada de artritis es un hallazgo clásicamente vinculado a la infección por *Borrelia burgdorferi sensu stricto* en los focos endémicos de Estados Unidos, combinada con una elevada proporción de alteraciones neurológicas centrales y periféricas como cefalea, cervicalgia y deterioro cognitivo que son mayormente asociadas a genoespecies europeas como *Borrelia garinii* o *Borrelia afzelii*, permite plantear dos hipótesis fundamentales, donde hay un surgimiento de un cuadro clínico híbrido o genotipos autóctonos por la alta probabilidad de que en el territorio mexicano coinciden diversos genotipos espiroquetales o que existan cepas/variantes de *Borrelia* aún no caracterizadas a nivel genómico completo, con la capacidad biológica de inducir un fenotipo clínico multisistémico, agregando daño articular y sintomatología neurotrópica de forma paralela, o que este patrón sintomático predominantemente neurológico y articular profundo solo refleja el reclutamiento de pacientes que han atravesado un prolongado peregrinaje médico antes de obtener una prueba confirmatoria, y la falta de detección del eritema migrans en las etapas iniciales condiciona la evolución libre de la espiroqueta hacia tejidos diana como el líquido sinovial, sistema nervioso central y periférico, presentándose ante el especialista en fases diseminadas secundarias o terciarias. (Hofmann et al, 2017; Radolf et al., 2022).

A nivel molecular, las secuencias obtenidas revelaron una heterogeneidad notable de especies, con alta similitud a *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. californiensis*, *B. valaisiana*, *Borrelia miyamotoi* y *B. ibitipoquensis*. Este hallazgo tiene varias implicaciones críticas, como la diversidad ecológica y potencial de coinfecciones sugiere una ecología vectorial compleja, probablemente con participación de diferentes reservorios. Esto podría explicar la amplitud del espectro clínico observado, incluyendo síntomas atípicos o de alta severidad (Feria-Arroyo et al., 2014).

Además, la variabilidad inter-especie puede afectar la sensibilidad del ELISA y el WB estándar, diseñados principalmente sobre antígenos de *B. burgdorferi sensu stricto*. La identificación de especies como *B. valaisiana* o *B. ibitipoquensis* subraya la necesidad de paneles diagnósticos adaptados a la diversidad regional (John, M & Taege, A., 2019).

El análisis de conglomerados sobre la muestra estudiada (N = 1,674, nivel de confianza del 95%) confirma la notable heterogeneidad clínica de la borreliosis, permitiendo transicionar de una caracterización sintomática genérica hacia una estratificación fenotípica científicamente fundamentada. La identificación de estos cinco perfiles estadísticamente independientes demuestra que la enfermedad no sigue un trayecto evolutivo uniforme en todos los pacientes, sino como Mead (2018) menciona, esta enfermedad se manifiesta en subtipos patológicos específicos con comportamientos biológicos y dinámicas de progresión totalmente diferenciados.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el Clúster 1 representa la respuesta inmunitaria de memoria frente a la exposición al vector; la presencia de seropositividad a IgG en ausencia de alteraciones analíticas o síntomas valida la existencia de una fase de inmunidad protectora o latencia, lo cual alerta sobre la importancia de evitar la sobreprescripción antibiótica en individuos asintomáticos. Por su parte, la transición del Clúster 2 al Clúster 3

ilustra claramente la ventana evolutiva y el tropismo de la espiroqueta: mientras que la fase aguda se define por bacteriemia, respuesta febril y citopenias incipientes, la forma subaguda o articular refleja el desplazamiento de la respuesta inflamatoria hacia el tejido sinovial, que de acuerdo con CDC (2024) son similares a la fase temprana localizada y la fase temprana diseminada.

El hallazgo de mayor impacto clínico reside en la separación clara del Clúster 4 (nefropatía de Lyme) respecto al resto de los grupos. La presencia de proteinuria grave, hipoalbuminemia y azoemia en este conjunto confirma que el daño renal no constituye una simple complicación difusa del cuadro articular, sino una entidad nosológica distinta asociada a un mecanismo inmunomediado o de depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, como lo señala Gueye y colaboradores (2019) la nefritis de Lyme existe en humanos y dado que el número es extremadamente pequeño de casos documentados, es tentador decir que es rara, incluso excepcional, pero existe la hipótesis de que *B. burgdorferi* induce un aumento en la expresión de *B7-1* en los podocitos. Por último, el Clúster 5 reúne los casos de afectación multisistémica refractaria, consolidando el perfil de mayor complejidad biológica y peor pronóstico, de acuerdo Patterson y colaboradores (2024) esto puede deberse a la respuesta del agotamiento de las células T y una elevada expresión de la inflamación.

En el ámbito de la toma de decisiones, la segmentación generada mediante el algoritmo de SPSS aporta un sustento objetivo para personalizar la conducta médica. No obstante, dado que la muestra fue evaluada de forma transversal, se requieren estudios longitudinales para determinar si la progresión hacia los fenotipos severos depende de una evolución cronológica no tratada o de factores de susceptibilidad inmunogenética propios del huésped.

En su conjunto, los datos integrados en este estudio apuntan hacia un escenario epidemiológico dinámico y dinámico, en el cual la enfermedad de Lyme y las *borreliosis*

asociadas se encuentran experimentando un proceso activo de expansión geográfica y de reconocimiento clínico. El conjunto de porcentajes elevados de confirmación serológica (40%), una masa sintomática de alto impacto debilitante y una notable diversidad de especies patógenas obliga a las autoridades sanitarias a reconsiderar y reestructurar de manera integral los modelos actuales de vigilancia epidemiológica, formación médica y diagnóstico de laboratorio en el país. Es importante reconocer las limitaciones metodológicas inherentes al diseño del estudio. No obstante, la consistente concordancia interna entre los hallazgos clínico-epidemiológicos y la solidez técnica de las identificaciones moleculares otorgan un alto grado de validez externa y rigor científico a los resultados. Estos hallazgos deben consolidarse como el punto de partida para el establecimiento de una red nacional de vigilancia molecular que permita caracterizar los genomas completos de las cepas mexicanas y mitigar el impacto de esta zoonosis en la población.

IX. CONCLUSIONES

Este estudio provee la primer caracterización robusta de la Enfermedad de Lyme en México, demostrando que existe un perfil clínico-epidemiológico nacional distintivo, definido por: una alta tasa de positividad confirmada por laboratorio, la frecuente ausencia del historial de exposición clásico; y un cuadro clínico complejo y multisistémico, dominado por dolor musculoesquelético severo, síntomas neuropsiquiátricos, manifestaciones neurológicas y renales.

Estos hallazgos exigen la urgente implementación de guías de diagnóstico clínico adaptadas al contexto mexicano, campañas de capacitación médica que dejen de depender del historial de mordedura de garrapata como criterio excluyente y donde se reconozca esta presentación clínica compleja.

X. LITERATURA CITADA / REFERENCIAS

- AGDH. (2024). Lyme disease. Australian Government Department of Health.
<https://www.health.gov.au/diseases/lyme-disease>
- Barbour, Alan G. (2025). Biology of the Lyme Disease Agents: a Selective Survey of Clinical and Epidemiologic Relevance, (2nd edition, pp. 23–44). CAB International.
- Bartol J. (2013). Is Lyme disease overdiagnosed in horses?. *Equine veterinary journal*, 45(5), 529–530. <https://doi.org/10.1111/evj.12122>
- Bannwarth, A. (1941). Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und Rheumatismus Ein Beitrag zum Problem “Allergie und Nervensystem” in zwei Teilen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 113, 284–376.
- Berthold, A., Faucillion, M. L., Nilsson, I., Golovchenko, M., Lloyd, V., Bergström, S., & Rudenko, N. (2022). Cultivation Methods of Spirochetes from *Borrelia burgdorferi* Senu Lato Complex and Relapsing Fever *Borrelia*. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (189), 10.3791/64431. <https://doi.org/10.3791/64431>
- Budzáková M, Trna J. Gastrointestinal and hepatic symptoms of tickborne diseases. *Vnitr Lek*. 2020;66(4):232-235. doi: 10.36290/vnl.2020.066.
- Buchwald, A. (1883). Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis*, 10(1), 553–556. <https://doi.org/10.1007/BF01833474>
- Casjens, S. R., & Fraser, C. M. (2012). Comparative genomics of the Lyme disease spirochetes. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(3), 514–532.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x>
- Cardenas-de La Garza, J. A., De La Cruz-Valadez, E., Ocampo-Candiani, J., & Welsh, O. (2019). Clinical spectrum of Lyme disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(2), 201–208. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1>
- CDC. (2024). Lyme Disease. Lyme Disease. <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>

CDC. (2025). Chronic Symptoms and Lyme Disease.

<https://www.cdc.gov/lyme/signs-symptoms/chronic-symptoms-and-lyme-disease.html>

Colunga-Salas, P. F., Betancur-Garcés, Y. C., Ochoa-Ochoa, L. M., Guzmán-Cornejo, C., Sánchez-Montes, S., & Becker, I. (2018). *Borrelia* spp. ASOCIADAS CON ANFIBIOS Y REPTILES: *Borrelia* spp. ASOCIADAS CON ANFIBIOS Y REPTILES. *Revista Latinoamericana De Herpetología*, 1(1), 22–33.

<https://doi.org/10.22201/fc.25942158e.2018.1.6>

Colunga-Salas, P., Sánchez-Montes, S., Volkow, P., Ruíz-Remigio, A., & Becker, I. (2020). Lyme disease and relapsing fever in Mexico: An overview of human and wildlife infections. *PLOS ONE*, 15(9), e0238496.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238496>

Comstedt, P., Bergström, S., Olsen, B., Garpmo, U., Marjavaara, L., Mejlön, H., Barbour, A. G., & Bunikis, J. (2006). Migratory Passerine Birds as Reservoirs of Lyme Borreliosis in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 12(7), 1087–1102.

<https://doi.org/10.3201/eid1207.060127>

Delikatna, T., y Malyi, V. (2021). Analysis of quality of life in patients with Lyme disease. *Annals of Mechnikov's Institute*, (3), 29-34.

Doss, N., Morrone, A., Forgione, P., Trevisan, G., & Bonin, S. (2024). Review of Lyme Borreliosis in Africa-An Emerging Threat in Africa. *Biology*, 13(11), 897.

<https://doi.org/10.3390/biology13110897>

Dzul Rosado, K. R., Contreras-Vallego, J. H., Gordillo-Pérez, G., Puerto-Manzano, F., Noh-Pech, H., & Rodríguez-Vivas, R. I. (2022). Enfermedad de Lyme en México: Situación actual, diagnóstico y riesgo en salud pública. *Bioagrobiencias*, 15(1).

<https://doi.org/10.56369/bac.4289>

-
- Elhelw, R. A., El-Enbaawy, M. I., & Samir, A. (2014). Lyme borreliosis: A neglected zoonosis in Egypt. *Acta tropica*, 140, 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.09.005>
- ECDC (2024). Borreliosis (Lyme disease).
<https://www.ecdc.europa.eu/en/borreliosis-lyme-disease>
- Feria-Arroyo, T. P., Castro-Arellano, I., Gordillo-Perez, G., Cavazos, A. L., Vargas-Sandoval, M., Grover, A., Torres, J., Medina, R. F., De León, A. A. P., & Esteve-Gassent, M. D. (2014). Implications of climate change on the distribution of the tick vector *Ixodes scapularis* and risk for Lyme disease in the Texas-Mexico transboundary region. *Parasites & Vectors*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-199>
- Garin, C., & Bujadoux, C. (1922). Paralyse par les Tiques. *J Med Lyon*, 71(765–767).
- Gordillo-Pérez, G., Solorzano, F., Cervantes-Castillo, A., Sanchez-Vaca, G., García-Ramirez, R., Díaz, A. M., Muñoz, O., & Torres, J. (2018). Lyme Neuroborreliosis is a Severe and Frequent Neurological Disease in Mexico. *Archives of Medical Research*, 49(6), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.11.007>
- Gordillo-Perez, G., Solórzano-Santos, F., Torres, J., Velázquez, E., Ramon Garcia, G., Garcia, R., & Vargas-Sandoval, M. (2010). Epidemiological, clinical and zoonotic evidences for the existence of Lyme disease in Central of Mexico. *International Journal of Infectious Diseases*, 14. [10.1016/j.ijid.2010.02.462](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.462).
- Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano-Santos, F., De Martino, S., Lipsker, D., Velázquez, E., Ramon, G., Onofre, M., & Jaulhac, B. (2007). *Borrelia burgdorferi* Infection and Cutaneous Lyme Disease, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 13(10), 1556–1558. <https://doi.org/10.3201/eid1310.060630>
- Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano-Santos, F., Garduño-Bautista, V., Tapia-Conyer, R., & Muñoz, O. (2003). Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *salud pública de méxico*, 45, 351-355.

-
- Gordillo-Pérez, G., Vargas, M., Solórzano-Santos, F., Rivera, A., Polaco, O. J., Alvarado, L., Muñoz, O., & Torres, J. (2009). Demonstration of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto infection in ticks from the northeast of Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(5), 496–498. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02776.x>
- Gulia-Nuss, M., Nuss, A. B., Meyer, J. M., Sonenshine, D. E., Roe, R. M., Waterhouse, R. M., Sattelle, D. B., de la Fuente, J., Ribeiro, J. M., Megy, K., Thimmapuram, J., Miller, J. R., Walenz, B. P., Koren, S., Hostetler, J. B., Thiagarajan, M., Joardar, V. S., Hannick, L. I., Bidwell, S., Hammond, M. P., ... Hill, C. A. (2016). Genomic insights into the *Ixodes scapularis* tick vector of Lyme disease. *Nature communications*, 7, 10507. <https://doi.org/10.1038/ncomms10507>
- Gueye, S., Seck, S. M., Kane, Y., Tosi, P. O., Dahri, S., Kounde, C., Algouzmary, I., Gouin, A., Ged, É., Allal, A., & Rostaing, L. (2019). La néphrite de Lyme chez l'homme : bases physiopathologiques et spectre lésionnel rénal [Lyme nephritis in humans: Physio-pathological bases and spectrum of kidney lesions]. *Nephrologie & thérapeutique*, 15(3), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.09.004>
- Hajdusek, O., & Perner, J. (2023). VLA15, a new global Lyme disease vaccine undergoes clinical trials. *The Lancet. Infectious diseases*, 23(10), 1105–1106. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00312-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00312-2)
- Hauck, D., Springer, A., Chitimia-Dobler, L., & Strube, C. (2020). Two-year monitoring of tick abundance and influencing factors in an urban area (city of Hanover, Germany). *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 11(5), 101464. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101464>
- Hein, T. M., Sander, P., Giryas, A., Reinhardt, J. O., Hoegel, J., & Schneider, E. M. (2019). Cytokine Expression Patterns and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Patients with Chronic Borreliosis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(3), 107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030107>

-
- Herrera-Lorenzo, O., Infant- Ferrer, J., Ramírez-Reyes, C., & Lavastida-Hernández, H. (2018). Enfermedad de Lyme: Historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Revista médica de Chile*, 146(10), 1184–1189.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872018001001184>
- Hill, E. M., & Frost, A. (2022). Illness perceptions, coping, and health-related quality of life among individuals experiencing chronic Lyme disease. *Chronic Illness*, 18(2), 426–438. <https://doi.org/10.1177/1742395320983875>
- Hofmann, H., Fingerle, V., Hunfeld, K. P., Huppertz, H. I., Krause, A., Rauer, S., Ruf, B., & Consensus group (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *German medical science : GMS e-journal*, 15, Doc14.
<https://doi.org/10.3205/000255>
- Hollstrom, E. (1951). Successful treatment of Erythema Migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol*, Vol. 31, 235–243.
- IDSA (2020). AAN/ACR/IDSA 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/lyme-disease/>
- John, M & Taege, A (2019) *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 751-759, DOI:10.3949/ccjm.86a.19029
- Johnson, L., Shapiro, M., Janicki, S., Mankoff, J., & Stricker, R. B. (2023). Does Biological Sex Matter in Lyme Disease? The Need for Sex-Disaggregated Data in Persistent Illness. *International Journal of General Medicine*, Volume 16, 2557–2571.
<https://doi.org/10.2147/ijgm.s406466>
- Johnson, R. C., Schmid, G. P., Hyde, F. W., Steigerwalt, A. G., & Brenner, D. J. (1984). *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: Etiologic Agent of Lyme Disease. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 34(4), 496–497. <https://doi.org/10.1099/00207713-34-4-496>

-
- Karvonen, K., Nykky, J., Marjomäki, V., & Gilbert, L. (2021). Distinctive Evasion Mechanisms to Allow Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Different Human Cell Lines. *Frontiers in microbiology*, 12, 711291. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711291>
- Keller, A., Graefen, A., Ball, M., Matzas, M., Boisguerin, V., Maixner, F., Leidinger, P., Backes, C., Khairat, R., Forster, M., Stade, B., Franke, A., Mayer, J., Spangler, J., McLaughlin, S., Shah, M., Lee, C., Harkins, T. T., Sartori, A., ... Zink, A. (2012). New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nature Communications*, 3(1), 698. <https://doi.org/10.1038/ncomms1701>
- Kilpatrick, A. M., Dobson, A. D. M., Levi, T., Salkeld, D. J., Swei, A., Ginsberg, H. S., Kjemtrup, A., Padgett, K. A., Jensen, P. M., Fish, D., Ogden, N. H., & Diuk-Wasser, M. A. (2017). Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1722), 20160117. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0117>
- Köhler, C. F., Holding, M. L., Sprong, H., Jansen, P. A., & Esser, H. J. (2023). Biodiversity in the Lyme-light: ecological restoration and tick-borne diseases in Europe. *Trends in parasitology*, 39(5), 373–385. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2023.02.005>
- Lantos, P. M., Shapiro, E. D., Auwaerter, P. G., Baker, P. J., Halperin, J. J., McSweegan, E., & Wormser, G. P. (2015). Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(12), 1776–1782. <https://doi.org/10.1093/cid/civ186>
- Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Aguero-Rosenfeld, M. E., Auwaerter, P. G., Baldwin, K., Bannuru, R. R., Belani, K. K., Bowie, W. R., Branda, J. A., Clifford, D. B., DiMario, F. J., Jr, Halperin, J. J., Krause, P. J., Lavergne, V., Liang, M. H., Cody Meissner, H., Nigrovic, L. E., Nocton, J. J. J., ... Zemel, L. S. (2021). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA),

-
- American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis care & research*, 73(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/acr.24495>
- Lennhoff, C. (1948). Spinochetes in aetiologically obscure disease. *Acta Derm Venereol*, Vol. 28., 295–324.
- Littman, M. P., Gerber, B., Goldstein, R. E., Labato, M. A., Lappin, M. R., & Moore, G. E. (2018). ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(3), 887–903. <https://doi.org/10.1111/jvim.15085>
- Lucca, V., Nuñez, S., Pucheta, M., Radman, N., Rigonatto, T., Sánchez, G., Del Curto, B., Oliva, D., Mariño, B., López, G., Bonin, S., Trevisan, G., & Stanchi, N. (2024). Lyme Disease: A Review with Emphasis on Latin America. *Microorganisms*, 12(2), 385. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020385>
- Margos, Gabriele & Fingerle, Volker & Reynolds, Stuart. (2019). *Borrelia bavariensis*: Vector Switch, Niche Invasion, and Geographical Spread of a Tick-Borne Bacterial Parasite. *Frontiers in Ecology and Evolution*. 7. 1-20. [10.3389/fevo.2019.00401](https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00401).
- Marques A. R. (2015). Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. *Infectious disease clinics of North America*, 29(2), 295–307. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.005>
- McClune, M. E., Ebohon, O., Dressler, J. M., Davis, M. M., Tupik, J. D., Lochhead, R. B., Booth, C. J., Steere, A. C., & Jutras, B. L. (2025). The peptidoglycan of *Borrelia burgdorferi* can persist in discrete tissues and cause systemic responses consistent with chronic illness. *Science translational medicine*, 17(795), eadr2955. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr2955>
- McFadzean, N. (2010). *The Lyme Diet: Nutritional Strategies for Healing from Lyme Disease*. BioMed Publishing Group.

-
- Mead, P. S. (2018). Global epidemiology of *Borrelia burgdorferi* infections. En *Lyme Disease An Evidence-based Approach* (2nd edition, pp. 76–92). CAB International.
- Nielsen, M. C., & Miller, N. S. (2025). Epidemiology and Diagnosis of Lyme Disease in the United States. *Clinics in laboratory medicine*, 45(1), 137–144.
<https://doi.org/10.1016/j.cll.2024.10.008>
- Shah, J. S., Burrascano, J. J., & Ramasamy, R. (2023). Recombinant protein immunoblots for differential diagnosis of tick-borne relapsing fever and Lyme disease. *Journal of vector borne diseases*, 60(4), 353–364. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.383641>
- Sonenshine, D. E., & Macaluso, K. R. (2017). Microbial Invasion vs. Tick Immune Regulation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 390.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00390>
- Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet* (London, England), 379(9814), 461–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
- Strle, F., Stanek, G. & Strle, K. (2018). Lyme Borreliosis: the European Perspective. En *Lyme Disease An Evidence-based Approach* (2nd edition, pp. 198–220). CAB International.
- Stromdahl, E. Y., & Hickling, G. J. (2012). Beyond Lyme: aetiology of tick-borne human diseases with emphasis on the south-eastern United States. *Zoonoses and public health*, 59 Suppl 2, 48–64. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01475.x>
- Szamosvári, D., Bae, M., Bang, S., Tusi, B. K., Cassilly, C. D., Park, S. M., Graham, D. B., Xavier, R. J., & Clardy, J. (2022). Lyme Disease, *Borrelia burgdorferi*, and Lipid Immunogens. *Journal of the American Chemical Society*, 144(6), 2474–2478.
<https://doi.org/10.1021/jacs.1c12202>
- Radolf, J. D., Strle, K., Lemieux, J. E., & Strle, F. (2022). Lyme Disease in Humans. *Current Issues in Molecular Biology*, 333–384. <https://doi.org/10.21775/cimb.042.333>
- Raffetin, A., Roblot, F., Lenormand, C., Hansmann, Y., Baux, E., Nguala, S., Tattevin, P., Sobas, C., Yssel, H., Gautier, A., Arias, P., & Bouiller, K. (2025). Guidelines for Lyme

-
- borreliosis: treatment. *Infectious diseases now*, 55(8S), 105204.
<https://doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105204>
- Rauter, C., & Hartung, T. (2005). Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Genospecies in *Ixodes ricinus* Ticks in Europe: A Metaanalysis. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(11), 7203–7216. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.11.7203-7216.2005>
- Rauer, S., Kastenbauer, S., Fingerle, V., Hunfeld, K. P., Huppertz, H. I., & Dersch, R. (2018). Lyme Neuroborreliosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(45), 751–756.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0751>
- Reimers, C. D., & Neubert, U. (1990). Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome. *Lancet* (London, England), 336(8707), 128. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91655-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91655-t)
- Ostfeld, R. S., Brisson, D., Oggenfuss, K., Devine, J., Levy, M. Z., & Keesing, F. (2018). Effects of a zoonotic pathogen, *Borrelia burgdorferi*, on the behavior of a key reservoir host. *Ecology and evolution*, 8(8), 4074–4083. <https://doi.org/10.1002/ece3.3961>
- Pal, U., Kitsou, C., Drecktrah, D., Yaş, Ö. B., & Fikrig, E. (2021). Interactions Between Ticks and Lyme Disease Spirochetes. *Current issues in molecular biology*, 42, 113–144.
<https://doi.org/10.21775/cimb.042.113>
- Patterson, B. K., Guevara-Coto, J., Mora, J., Francisco, E. B., Yogendra, R., Mora-Rodríguez, R. A., Beaty, C., Lemaster, G., Kaplan DO, G., Katz, A., & Bellanti, J. A. (2024). Long COVID diagnostic with differentiation from chronic lyme disease using machine learning and cytokine hubs. *Scientific reports*, 14(1), 19743.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-70929-y>
- P.H.A.C (2015). Lyme disease: Monitoring [Education and awareness].
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/lyme-disease/surveillance-lyme-disease.html>
- Schutzer, S. E., Body, B. A., Boyle, J., Branson, B. M., Dattwyler, R. J., Fikrig, E., Gerald, N. J., Gomes-Solecki, M., Kintrup, M., Ledizet, M., Levin, A. E., Lewinski, M., Liotta, L.

-
- A., Marques, A., Mead, P. S., Mongodin, E. F., Pillai, S., Rao, P., Robinson, W. H., Roth, K. M., ... Branda, J. A. (2019). Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(6), 1052–1057. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy614>
- Sigal, L. H. (2025). Aspects of the Immunopathogenesis of Lyme Arthritis. *Microorganisms*, 13(7), 1602. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13071602>
- Song, J., Dong, Y., Zhang, Y., Zhou, G., Wu, X., Gao, L., Wu, H., Peng, L., Yang, J., Ji, Z., Li, B., Fan, Y., Chen, J., Liu, M., Kong, J., Ma, W., Zhong, L., Ma, W., Liu, A., & Bao, F. (2025). Seroprevalence of Lyme Disease in Asian Human Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 25(7), 444–453. <https://doi.org/10.1089/vbz.2024.0092>
- Steere, A. C., Malawista, S. E., Snyderman, D. R., Shope, R. E., Andiman, W. A., Ross, M. R., & Steele, F. M. (1977). An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis & Rheumatism*, 20(1), 7–17. <https://doi.org/10.1002/art.1780200102>
- Sze CW, Zhang K, Lynch MJ, Iyer R, Crane BR, Schwartz I. (2023) A chemosensory-like histidine kinase is dispensable for chemotaxis in vitro but regulates the virulence of *Borrelia burgdorferi* through modulating the stability of RpoS. *PLoS Pathog* 19(11): e1011752. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011752>
- Taeye, S. W., Kreuk, L., van Dam, A. P., Hovius, J. W., & Schuijt, T. J. (2013). Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: it takes three to tango. *Trends in parasitology*, 29(3), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.12.001>
- Thippani, S., Patel, N. J., Jathan, J., Filush, K., Socarras, K. M., DiLorenzo, J., Balasubramanian, K., Gupta, K., Ortiz Aleman, G., Pandya, J. M., Kavitaapu, V. V., Zeng, D., Miller, J. C., & Sapi, E. (2024). Evidence for the Presence of *Borrelia*

-
- burgdorferi Biofilm in Infected Mouse Heart Tissues. *Microorganisms*, 12(9), 1766.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12091766>
- Thompson, A., Hynicka, L. M., & Shere-Wolfe, K. D. (2023). A Comprehensive Review of Herbal Supplements Used for Persistent Symptoms Attributed to Lyme Disease. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 22(1), 30–38.
- Travinsky, B., Bunikis, J., & Barbour, A. G. (2010). Geographic differences in genetic locus linkages for *Borrelia burgdorferi*. *Emerging infectious diseases*, 16(7), 1147–1150.
<https://doi.org/10.3201/eid1607.091452>
- Ušanović, L., Lasić, L., Pojskić, N., Destanović, D., Hanjalić Kurtović, J., & Kalamujić Stroil, B. (2024). The first molecular record of *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, *B. burgdorferi* s.s. and *B. bavariensis* in Bosnia and Herzegovina. *Pathogens and global health*, 118(6), 519–525. <https://doi.org/10.1080/20477724.2024.2399380>
- Wu, X.-B., Na, R.-H., Wei, S.-S., Zhu, J.-S., & Peng, H.-J. (2013). Distribution of tick-borne diseases in China.

XI. ANEXOS

Anexo 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dirigido a: Adulto y/o menores de edad

Título de proyecto: XXX

Nombre del Investigador Principal: XXX

Fecha aprobación por el Comité de ética: (La fecha se incluirá una vez que el estudio haya sido aprobado por el comité de ética y la carta sea enviada para sello del CEI).

Introducción/Objetivo

Estimado(a) Señor/Señora: Usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, el cual es desarrollado por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en colaboración con el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Secretaria de Salud del Estado de Hidalgo, y el Laboratorio BioGeneticks and Other Vector Diseases Lab. El estudio se realizará en varios estados del centro de la República mexicana incluyendo el estado de Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Estado de México y centro de Veracruz.

Si Usted y/o su hijo(a) decide participar, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

El propósito del presente estudio es Determinar el impacto del cambio climático en la frecuencia y distribución de enfermedades zoonóticas como: leptospira, Rickettsia, Hantavirus y Cisticercosis, en la región centro de México y región de los Ríos de Chile

, con la finalidad de proponer estrategias diagnósticas y de prevención para estas enfermedades.

Le pedimos participar en este estudio porque usted forma parte de los criterios de selección de pacientes, puesto que ha presentado (signología)

Procedimientos: (Se sugiere utilizar frases cortas y lenguaje sencillo, para facilitar la comprensión de la información, así como también, se sugiere utilizar bullets y/o diagramas).

Su participación consistirá en la toma de muestra sanguínea de vena radial, la cantidad de 3 ml por tubo con un total de dos tubos uno rojo para obtener suero y otro morado para obtener plasma.

Beneficios: Se entregarán resultados de las enfermedades de búsqueda en un lapso no mayor a 5 días hábiles después de la recepción de la muestra en las instalaciones del laboratorio/instituto donde se procesarán.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito.

Usted y/o su hijo(a) quedarán identificados(as) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Participación Voluntaria/Retiro: Su participación y la de su hijo(a) en este estudio es voluntaria. Usted y/o su hijo(a) están en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento.

Su participación y/o la de su hijo(a) en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted y/o su hijo(a) están en plena libertad de decidir qué muestras son las que están de acuerdo en proporcionar o de negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento en que desee. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras y/o las de su

hijo(a) del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador/a responsable del estudio Dr/Dra. xxxx al correo electrónico xxxx).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación y la de su hijo(a) en este estudio son: dolor mínimo derivado de la punción de la vena radial para la toma de muestra, y /o en algunas ocasiones un hematoma en la zona de la punción.

En el remoto caso de que ocurriera algún daño como resultado de la investigación, se hará presión en la zona por algún tipo de hemorragia derivado de la toma de muestra y se controlara la misma.

Usted y/o su hijo(a) no recibirán ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para ustedes.

Aviso de Privacidad Simplificado:

El investigador principal de este estudio, Dr./Dra. XXX, es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que nos proporcionen usted y/o su Hijo(a), los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que les solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento.

Usted y su hijo(a) pueden solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos les pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo xxx. Como parte de la colaboración de este estudio, su información y/o la de su hijo(a) será compartida con los investigadores de la/s siguientes instituciones: XXX. Si no están de acuerdo en que se compartan sus datos con dichas instancias, le pedimos nos lo comuniquen enviando un mensaje al investigador principal a la siguiente dirección de correo xxx).

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a) responsable del proyecto: Dr./Dra. _____ al siguiente número de teléfono (777) _____ ext: ____ en un horario de _____ ó al correo electrónico _____.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Declaración de la persona que da el consentimiento

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.

• He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Si usted entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio.

Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.

PARTICIPANTE:

Nombre: _____ Firma: _____ Fecha/hora

_____ TESTIGO 1 Nombre: _____ Firma: _____ Relación

con la participante: _____ Fecha/hora: _____

TESTIGO 2 Nombre: _____ Firma: _____ Relación con la

participante: _____ Fecha/hora: _____

Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:

Nombre: _____ Firma: _____

Fecha/hora _____

Anexo 2. CUESTIONARIO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CHECKLIST ENFERMEDAD DE LYME Y/O COINFECCIONES



NOMBRE		FECHA	/ /
---------------	--	--------------	-----

Síntomas actuales y anteriores: Por favor marque con una cruz X

1	Historial de mordedura de garrapata	
2	Historial de sarpullido con forma de eritema migrans u ojo de buey	
3	Síntomas de Gripe después de la mordedura	
4	Fatiga/Malestar/Letargo	
5	Pérdida de capacidad física o mental, debilidad general	
6	Dolor de cuello, rigidez de cuello	
7	Dolor de cabeza	
8	Dolor en las articulaciones, hinchazón en las articulaciones	
9	Dolores y molestias generales, problemas en los tendones	
10	Dolor muscular, debilidad muscular	
11	Fiebre, sensación febril, escalofríos	
12	Problemas de corazón, trastornos del ritmo cardiaco	
13	Tos, expectoración, disnea	
14	Sudores nocturnos	
15	Insomnio, despertarse alrededor de am/pm (horas)	
16	Tinnitus	
17	Ganglios linfáticos inflamados	
18	Entumecimiento de la piel	
19	Sensación de quemazón o agujas clavadas, y/o dolor en los pies	
20	Dolor de espalda, rigidez en la espalda	
21	Visión borrosa, doble, nublada	
22	Agresividad, somnolencia, ataques de pánico, ansiedad, cambios de humor	
23	Parálisis faciel de uno o ambos lados	

CHECKLIST ENFERMEDAD DE LYME Y/O COINFECCIONES



24	Problemas de concentración, pérdida de memoria a corto plazo, olvidos	
25	Piel muy fina, como de papel, transparente y/o seca	
26	Color amarillento de la piel/ojos	
27	Sarpullidos	
28	Pequeñas manchas rojas o púrpuras en la piel	
29	Función hepática dañada/valores hepáticos alterados	
30	Plaquetas bajas	
31	Ganglios linfáticos inflamados	
32	Agrandamiento del bazo	
33	Fatiga / agotamiento intermitente o crónico	
34	Orina oscura	

Tratamiento: ¿Cuáles? ¿Cuándo?, y ¿Durante cuánto tiempo?

Todos sus datos personales y manifestaciones clínicas están protegidos bajo en Aviso de Privacidad que puede encontrar en www.biogenetickslab.com, y Contrato de Adhesión de Servicios. Sus datos serán utilizados para el debido procesamiento de muestras, y otorgarle el método diagnóstico adecuado basándonos en sus manifestaciones clínicas, y el desarrollo de investigación clínica; sin revelar datos personales; previa autorización de Usted, o Padre o Tutor cuando sea el caso, así como su médico tratante.

Anexo 3. MATERIAL, EQUIPO Y PROCESAMIENTO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

ELISA Anti-Borrelia IgM-IgG

Material:

- Kit Anti-Borrelia ELISA (IgM)-EUROINMMUN
- Kit Anti-Borrelia ELISA (IgG)-EUROINMMUN
- Agua destilada
- Microplaca de 96 pozos
- Micropipeta de 10 μ L
- Micropipeta de 100 μ L
- Puntas para micropipeta (10 μ L, 300 μ L)

Equipo:

- Incubadora, Vortemp 56, Labnet
- Lavador de micropelacas de ELISA, AgileWasher, ACTGene
- Lector de micropelacas, Microplate reader Type:357, Thermo Fisher

Procedimiento (IgM-IgG):

1. Limpiar el área de trabajo y sacar los reactivos de refrigeración para que alcancen la temperatura ambiente (22-24°C)
2. Colocar en la microplaca la cantidad de pozos a utilizar
3. Agregar 100 μ L de cada calibrador en su pozo correspondiente
4. Agregar 10 μ L del suero problema más 100 μ L del Buffer diluyente de muestra en su pozo
5. Cubrir e incubar a temperatura ambiente por 30 minutos

-
6. Realizar el buffer de lavado al 1x (1,620 μ L de agua destilada más 180 μ L de buffer de lavado por cada pozo)
 7. Realizar 3 lavados de 300 μ L a cada pozo
 8. Añadir 100 μ L de Enzima conjugado a cada pozo
 9. Cubrir e incubar a temperatura ambiente por 30 minutos
 10. Realizar 3 lavados de 300 μ L a cada pozo
 11. Añadir 100 μ L de Sustrato TMB a cada pozo
 12. Cubrir e incubar a temperatura ambiente por 15 minutos
 13. Para la reacción agregando 100 μ L de Solución Stop
 14. Leer a 450 nm en el Lector de microplacas

Anti-Borrelia Western Blot

Material:

- Kit Anti-Borrelia WB-EUROINMMUN
- Micropipeta de 100 μ L
- Micropipeta de 200 μ L
- Micropipeta de 5000 μ L
- Puntas para micropipeta (300 μ L, 5000 μ L)
- Vaso precipitado de 100 μ L
- Bandeja de incubación
- Agua destilada

Equipo:

- Agitador Vaivén, Orbital shaker, JoanLab
- Escaner para Western Blot, LIDE-120, Canon

-
- Computadora, RTL8188EENF, Hp
 - Software "EUROLineScan"

Procedimiento:

1. Limpiar el área de trabajo y sacar los reactivos de refrigeración para que alcancen la temperatura ambiente (22-24°C)
2. Preparar el buffer de trabajo al 1x (13,500 μ L de agua destilada más 1,500 μ L de buffer de lavado por cada tira)
3. En la bandeja de incubación colocar 1 tira de Western blot por cada paciente
4. Para activar las tiras, agregar a cada tira 1,500 μ L de buffer de trabajo y colocar en el agitador vaivén por 5 minutos
5. Eliminar el líquido y agregar a cada tira 1,500 μ L de buffer de trabajo más 150 μ L de suero problema y colocar en el agitador vaivén por 45 minutos
6. Realizar 3 lavados, cada uno de 1,500 μ L de buffer de trabajo por 5 minutos
7. Agregar 1,000 μ L de buffer de trabajo más 100 μ L de Conjugado y colocar en el agitador vaivén por 30 minutos
8. Realizar 3 lavados, cada uno de 1,500 μ L de buffer de trabajo por 5 minutos
9. Agregar 1,500 μ L de Sustrato TMB y colocar en el agitador vaivén por 25 minutos
10. Para la reacción con agua destilada hasta que el líquido salga incoloro
11. Escanear las tiras y leer en el Software EUROLineScan

PCR de los genes *16s rRNA*, *OspC* y *FLA*

Material:

- Kit Blood DNA, Omega Bio-Tek
- Iniciadores Bburg 16S rrNA

-
- Micropipeta de 10 μ L
 - Micropipeta de 100 μ L
 - Micropipeta de 1000 μ L
 - Puntas para micropipeta (10 μ L, 300 μ L y 1000 μ L)
 - Gradilla
 - Microgradilla de refrigeración
 - Microtubos de 200 μ L y 1500 μ L
 - Peine de electroforesis
 - Matraz de 250 mL
 - Probeta de 100mL
 - Sbyr green
 - Marcador de peso molecular de 100 pb, Thermo Fisher

Equipo:

- Cabina de PCR, PCR-Cham, Plas Lab
- Campana de flujo laminar, CV-1, EcoShel
- Microcentrifuga, MiniSpinPlus, Eppendorf
- Centrifugadora, 5418 R, Eppendorf
- Termoblock, ThermoMixer C, Eppendorf
- Vortex, Mx-S, DLab
- Termociclador, Nexus Mastercycler, Eppendorf
- Camara de electroforesis, OWL, Thermo Fisher
- Fuente de poder, Mini-300, Major Science
- Balanza analitica, PA124, Ohaus
- Nanodrop, One touch, Thermo Fisher
- Microondas, WM-1211, Whirlpool

Procedimiento:

Extracción de DNA

1. Centrifugar las muestras de sangre total de los pacientes a 3,500 RPM por 15 minutos
2. En un microtubo agregar 300 μ L de Buffy coat del paciente, más 300 μ L de buffer BL, más 25 μ L de proteinasa K
3. Agitar en vortex por 10 segundos
4. Incubar en Termoblock a 65°C por 15 minutos
5. Parar la reacción de lisis agregando 300 μ L de alcohol etílico puro
6. Pasar 750 μ L de la reacción a una columna con filtro de sílice
7. Centrifugar por 1 minuto a 10,000 RPM
8. Desechar el líquido filtrado y agregar 500 μ L de buffer HBC
9. Centrifugar por 1 minuto a 12,000 RPM
10. Desechar el líquido filtrado y agregar 700 μ L de Wash buffer
11. Centrifugar por 1 minuto a 13,000 RPM
12. Desechar el líquido filtrado y agregar 700 μ L de Wash buffer
13. Centrifugar por 1 minuto a 13,000 RPM
14. Desechar el líquido filtrado y centrifugar la columna vacía por 1 minuto a 13,000 RPM para secar el filtro
15. Pasar la columna a un microtubo de 1,500 μ L y agregar 200 μ L de Elution buffer precalentado a 65°C
16. Incubar por 5 minutos a Temperatura ambiente
17. Centrifugar por 1 minuto a 13,000 RPM
18. Leer 1 μ L en el Nano Drop

Amplificación por PCR

1. Desinfectar la campana de flujo laminar y sacar los reactivos de congelación
2. En una micro gradilla de refrigeración colocar los reactivos a usar (Mezcla maestra, agua libre de nucleasas, iniciadores y DNA de los pacientes)
3. En un microtubo de 200 μ L agregar 8 μ L de agua libre de nucleasas, 12 μ L de mezcla maestra, 1 μ L de cada iniciador y los microlitros correspondientes de cada paciente
4. Centrifugar en Mini spin 5 segundos
5. Meter a amplificación en Termoiclador, bajo las condiciones mencionadas en la tabla 3:
6. Electroforesis en gel de agarosa
 1. Aforar 100mL de TAE al 1x en un matraz
 2. En la balanza analitica pesar 1.67 gramos de agarosa y mezclar con el TAE
 3. Calentar en microondas evitando el punto de ebullición
 4. Una vez bien homogeneizado dejar enfriar
 5. Preparar camara de electroforesis con los pozos deseados
 6. Agregar 12 μ L de Sybr green al matraz, revolver y verter en la cámara
 7. Esperar 30 minutos a que gelifique y retirar los peines de electroforesis
 8. Colocar los pozos en la posición izquierda y llenar de TAE de corrido hasta que cubra el gel por completo
 9. En el primer pozo Agregar 5 μ L de Marcador de peso molecular
 10. En los pozos consecuentes agregar 12 μ L del Producto de PCR
 11. Conectar a la fuente de poder y aplicarle 110 voltios por 40 minutos
 12. Leer el gel en el Transiluminador
 13. Los pacientes positivos deben presentar una banda de 450pb