

30
Lef



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"ENFERMEDAD DE LYME" (BORRELIOSIS;
ESTUDIO RECAPITULATIVO BIBLIOGRAFICO).

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
ARMANDO GUARDIA MENDIZABAL

ASESOR: JOSE ROJO LOPEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271837



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
EXAMENES PROFESIONALES
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

" ENFERMEDAD DE LYME "

que presenta el pasante: ARMANDO GUARDIA MENDIZABAL
con número de cuenta: 9177145-0 para obtener el TITULO de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcahli, Edo. de Méx., a 17 de junio de 199 8

PRESIDENTE MVZ. José Rojo López

VOCAL MVZ. Micael Rubén Oliver González

SECRETARIO MVZ. Raúl Avila Morales

PRIMER SUPLENTE MVZ. José Antonio Llanos Vera

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Raúl Emilio Rodríguez

Con todo fervor agradezco a mi madre y a Héctor por todo el apoyo incondicional que me han brindado durante todos estos años, Dios te bendiga madre por tu gran amor y paciencia en este tiempo que hemos estado separados.

A mis hermanos porque con la ayuda de ellos pude alcanzar mis metas; los amo.

A mi gran amor, Reyna que con su ternura y sapiencia me enseñó a ver la vida de una forma sublime.

A Dios:

Porque siempre ha estado conmigo
mostrandome la luz.

A mis profesores con todo el respeto que se
merecen porque ellos me guiaron a través de
su invaluable enseñanza

A mis amigos porque con ellos nos
sumergimos en el mundo espectacular de la
clinica veterinaria.

Indice de Contenido

1.- Introducción.

2.- Objetivos.

3.- Procedimiento.

4.- Métodos de Aislamiento.

5.- Respuesta Inmune.

6.- Inmunidad Cruzada.

7.- Vectores.

7.1 Macroclima.

7.2 Longevidad.

7.3 Diagnóstico diferencial.

8.- Hospedadores.

9.- Signos Clínicos.

9.1 Caninos y Felinos.

9.2 Bovinos.

9.3 Equinos.

10.- Diagnóstico Diferencial.

10.1 Equinos.

10.2 Bovinos.

10.3 Caninos.

11.- Prevención.

11.1 Caninos y Felinos

11.2 Humanos.

12.- Tratamiento.

12.1 Caninos y Felinos.

12.2 Humanos.

12.3 Categorías

A.Mordedura de garrapatas

B.Localización temprana

C.Enfermedad diseminada

D.Diseminación temprana

E.Alternativas parenterales

F.Diseminacion tardía

G.Terapia adjunta

H.Contraindicaciones

13.- Salud Pública.

14.- Bibliografía.

1.-INTRODUCCIÓN

La adquisición de nuevos conocimientos dentro de la medicina veterinaria obliga a la constante actualización del material bibliográfico existente, por ende esta tesis será con el motivo de actualizar y documentar aquellos futuros médicos veterinarios interesados en el tema. La enfermedad de Lyme no es una enfermedad nueva, en contraste con parvovirus canino y el SIDA en humanos(42). Fue descrita por primera vez en Suecia en el 1909 en humanos con signos de sarpullido en la piel(42). La enfermedad de Lyme (Borreliosis) es una enfermedad polisistémica causada por una espiroqueta llamada Borrelia burgdorferi(4,6,9,13,17,34,45). Existe una asociación directa entre las distribuciones de I. dammini, en humanos con la enfermedad de Lyme y los caninos con anticuerpos para B. burgdorferi. Las especies de Borrelia sp. pertenecen al fylum Eubacterial de las familias espiroquetaceae, así como también Leptospira sp. y Treponema sp. La enfermedad se transmite por las garrapatas de generos Ixodes dammini, I. pacificus, I. ricinus, e I. scapularis. Otras especies de garrapatas incluyendo Amblyoma americanum, Dermacentor variabilis y otros vectores como son insectos y mosquitos pueden transportar B. burgdorferi, sin embargo sólo las garrapatas pueden transmitir la enfermedad(7,8). Todas las etapas posembriónicas de las garrapatas pueden estar infectadas con la espiroqueta. Las ninfas pueden transmitir el microorganismo al canino, pero como solamente miden 1-2mm de largo, pueden no ser observadas cuando se adhieren al huésped(6). La ruta de infección es a través de la mordida de una garrapata infectada con borreliosis al hospedero final como son los caninos, felinos, vacunos, equinos y el hombre. El venado mantiene la población adulta de I. dammini, pero éstos no son infectados por las espiroquetas. El ratón de pies blancos Peromyscus

leucopus es el reservorio principal de borreliosis porque mantienen las etapas de larva y ninfa de *Ixodes dammini*. y además pueden ser infectados por la espiroqueta (1, 3, 5).

Esta enfermedad fue reconocida inicialmente en el año de 1975 en Lyme, Connecticut como una forma atípica de artritis en pacientes humanos; el agente causal mencionado fue primeramente aislado en el año del 1982 e identificado como *Borrelia burgdorferi* (18, 31) El primer caso de borreliosis en perros fue en un *Doberman pinscher* en el año de 1984 en Estado Unidos, y con manifestaciones que en ese momento denominaron Síndrome Artirico (10). La enfermedad de Lyme es la infección más común en humanos transmitida por un vector en los Estados Unidos (29) y ha sido reportada en 43 estados sin embargo, la enfermedad es ubicada principalmente en 3 regiones de Estados Unidos: (1) Centrooeste (desde Wisconsin a Minnesota) (2) Noreste (desde Massachusetts a Maryland), y en el Noroeste (desde California a Oregon) (22, 37).

En otros países se ha detectado en Argentina, Australia, Africa del Sur, China, Europa, y Rusia (18). * En México se piensa que existe.

* Consulta personal con el Dr. Carlos García Alcaraz. Mayo 1998

2.- OBJETIVO

Realizar un texto actualizado sobre un tema prácticamente desconocido en el ámbito profesional veterinario y médico, ya que la enfermedad de Lyme es zoonótica y por ende de vital importancia en su trasfondo.

3.- PROCEDIMIENTO

Para el presente estudio recapitulativo bibliográfico se visitaron las diferentes bibliotecas y hemerotecas de la Ciudad de México y area metropolitana (Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM, FES-C UNAM , UAM , INDREA), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN, ENEP - Iztacala . La información se recabo a partir de revistas especializadas en el tema (Journal of American Veterinary Medical Association, American Journal of Veterinary Research, Japnesse Journal of Veterinary Medicine, American Journal of Epidemiology, Journal of Veterinary Medical Science, Yale Journal of Biology Medicine , New England Journal of Medicine, American Journal Medicine, Journal of Infectious Disease, American Journal of Clinical Pathology , Saunders Manual of Small Animal Practice, Internet).

4.- Métodos De Aislamiento

Su morfología es característica de las espiroquetas en forma de espiral o sacacorchos, mide aproximadamente de 10 a 30 micras de largo y su movimiento es en sentido opuesto a las manecillas del reloj (18). Contiene 7 flagelos periplásmicos que inducen la locomoción lateral que se favorece en medios líquidos. Borrelia burgdorferi se cultiva en un medio de cultivo líquido conocido como Barbour-Stoenner-Kelley modificado (contiene L-glutamina, 50g de albúmina sérica de bovino/L, 6g de extracto de levadura/L, 1.2g de citrato de sodio/L, 0.6g de N-acetilglucosamina/L, y 0.5% de suero de conejo) y se incuba a una temperatura de 30-32 grados celsius por 23 días, y se examina semanalmente en el microscopio de campo oscuro durante 8 semanas consecutivas para evidenciar el crecimiento de la espiroqueta (4,17). El cultivo se obtiene extrayendo el microorganismo del tejido del intestino de las garrapatas (7). Borrelia burgdorferi se puede teñir con la tinción de Giemsa, tinción de plata de Krajián, y la técnica de inmunoperoxidasa. Se ha podido observar el microorganismo no muy frecuentemente en el microscopio de luz a objetivo 40x y 100x, pero la eficiencia del cultivo ya sea de líquido sinovial, orina, sangre, riñón o plasma en el medio de BSK ha sido más consecuente en su diagnóstico y observar su morfología en el microscopio de campo oscuro (20). También existe la tinción inmunofluorescente utilizando anticuerpos monoclonales que han tenido gran éxito en la observación del microorganismo. Se conoce también la detección de B. burgdorferi por reacción en cadena de polimerasa (RCP), en donde este método detecta el DNA de la espiroqueta en cultivo de sangre (28). Se ha visto que el método de RCP es de 100 a 1000 veces más sensible para la detección de B. burgdorferi en cultivos de sangre (28). Existe mucha dificultad en visualizar y cultivar B. burgdorferi, es por esto, que la serología es el método de laboratorio más práctico. B. burgdorferi contiene tres proteínas en la membrana exterior denominadas proteína de

membrana exterior (A), proteína de membrana exterior (B) y proteína de membrana exterior C(8). Estas proteínas son específicas para el microorganismo y se expresan en grandes cantidades en la espiroqueta. Las proteínas de B. burgdorferi contienen unos códigos genéticos, así como también unos factores de virulencia que no provienen del DNA cromosomal, sino del DNA plásmido de la bacteria(42). Estas proteínas se utilizan como reacción en las pruebas y análisis de laboratorio como son: ELISA (Prueba de Inmunoensayo Ligado a una Enzima), Anticuerpos inmunofluorescentes indirecta (IFA), suero neutralización (SN). Existen otras proteínas como son: 18KD, 23-25KD, 34KD, 83KD, 93KD, 22KD(PME-C), 30KD, 31KD(PME-A), 34KD(PME-B) 35KD, 39KD y 41KD(flagelo) que actúan como antígenos y se utilizan como reacción inmunológica en las pruebas de análisis de "Immunoblot" de proteínas. Existen muchos serotipos de B. burgdorferi incluyendo cepas B31, P.1.2699, HP3, N40, HS1, 2591, HO14, P/GAU, CT-1, 297, MM-1 (31). Estas cepas se utilizan como antígenos en la detección de anticuerpos ya sea por ELISA, SN, o IFA, además de las pruebas de análisis de "immunoblot" o "blotting" de proteínas. La multiplicidad de cepas de Borrelia burgdorferi hacen variar su perfil antigénico y susceptibilidad a los antibióticos. Existen las formas levoríferas en donde éstas no contienen pared celular y por consiguiente, los antibióticos dirigidos hacia pared celular no las afectarán. Aparentemente, Borrelia burgdorferi puede cambiar su forma levorífera durante el curso de la infección y causar éstas respuestas serológicas variadas vistas a través del tiempo, incluyendo seronegatividad. A consecuencia de lo anterior mencionado, podrá ser necesario cambiar antibióticos o prescribir una combinación de estos agentes. Existe evidencia reciente que Borrelia burgdorferi puede permanecer viable dentro de las células, como son macrófagos, linfocitos, células endoteliales, neuronas y fibroblastos, evadiendo así los efectos de los antibióticos in vitro secuestrando estos nichos intracelulares. En adición Borrelia burgdorferi

secreta una glucoproteína que encapsula al organismo(denominada capa S).Esto como sabemos imposibilitará el reconocimiento inmunológico y bloqueará la penetración a los antibióticos.Esta glucoproteína enlazará el anticuerpo IgM del hospedador ; es posible que los antígenos de Borrelia estén escondidos en las proteínas del hospedador y como teoría podrá interferir en el reconocimiento inmunológico(8,19,34).

5.- RESPUESTA INMUNE

El análisis de inmunoblot de proteínas en suero puede ser un método más específico y sensitivo que la prueba de ELISA e IFA(éstas dos pruebas son menos específicas en la detección de Lyme incipiente y el resultado de éstas puede ser confundido por el uso temprano de antibióticos en donde éstos pueden abortar la producción de anticuerpos por la eliminación del estímulo antigénico), pero la reactividad del inmunoblot se dirige hacia múltiples proteínas en donde muchas de ellas no son específicas para B. burgdorferi. Dos de estas proteínas, proteína de membrana exterior(A), y proteína de membrana exterior(B), que se conservan eficazmente en los aislamientos naturales ocurridos en los Estados Unidos, son específicos y se expresan en grandes cantidades en el organismo pero, paradójicamente no demuestran una respuesta a los antibióticos y si así lo hacen, desarrollan solamente una respuesta ya muy tarde durante el curso de la infección en perros(54). Los antígenos de los cuales los perros desencadenan una mayor respuesta incluyen (PME-C o 22kd), 39kd, 41kd, y otras proteínas en el rango de 55kd a 90kd. Las proteínas específicas para B. burgdorferi(31kd, 34kd) son usualmente no reconocidas por los anticuerpos en perros naturalmente infectados y así como en perros de laboratorio infectados con la espiroqueta(54). La identificación de los antígenos específicos de B. burgdorferi que consistentemente desarrollan una temprana y prolongada respuesta a los anticuerpos, es crucial en

el desarrollo de las pruebas serodiagnósticas específicas y sensitivas. Barthold y Levy encontraron que el flagelo desencadena una respuesta temprana, desafortunadamente este flagelo no es específico para B. burgdorferi, además de que es una de las proteínas con mayor probabilidad de cruzarse antigénicamente con otras bacterias(60,61). La proteína 39kd ha sido capaz de desencadenar una respuesta temprana y persistente a los anticuerpos caninos. Los resultados de estos dos investigadores sugieren que 39kd tiene un alto potencial como un marcador diagnóstico en la exposición de caninos a B. burgdorferi, y puede ser particularmente útil para discriminar las respuestas serológicas de perros vacunados con respuestas de perros naturalmente expuestos(60,61). La proteína 22kd no desencadenó una respuesta consistente en la mayoría de los perros expuestos a B. burgdorferi en este estudio. Sin embargo, el suero recolectado en personas con enfermedad de Lyme intensamente reaccionó con la proteína 22kd, este antígeno que se cree que es la PME-C, desencadena una respuesta temprana en personas infectadas con Lyme(60,61). Un hallazgo importante en este estudio fue, que el suero recolectado en perros con enfermedad articular consistentemente contenían inmunoglobulinas IgM que reaccionaban relativamente a pocas proteínas nativas, incluyendo 22,39kd y 41kd. Entonces contrariamente al dogma establecido, la detección de IgM dirigida hacia B. burgdorferi no necesariamente denotará una infección temprana(60,61).

La respuesta de los títulos séricos a los anticuerpos IgG e IgM variaban mucho según la época del año, los signos presentados y la edad del animal (42). Se observó que IgM se detectaba principalmente en el mes de julio y es en éste en donde las ninfas de Ixodes dammini son más frecuentes (39). En humanos con infección de Lyme la detección de anticuerpos IgM indica una enfermedad activa y los pacientes usualmente responden inmunológicamente dentro de las primeras seis semanas, y después los títulos séricos bajan pero, volviéndose a incrementar cuando

los pacientes tienen episodios recurrentes de artritis ,que es aquí donde los anticuerpos IgG incrementan(31). Los equinos y caninos son repetidamente reexpuestos a garrapatas (ninfas y adultas) infectadas y es por ésto, que la respuesta inmunológica varía. También se conoce, que cuando la historia clínica no es convincente, como usualmente son en infecciones con B. burgdorferi en equinos y caninos, sería de mejor diagnóstico definitivo llevar a cabo una prueba sensitiva de ELISA para anticuerpos IgM, e IgG o de inmunoglobulinas totales(48). Un incremento de 4 veces el título de anticuerpos usualmente se utiliza como una pauta de diagnóstico en perros, pero si este título de anticuerpos ha sido ya incrementado en el tiempo de la prueba serológica inicial, un resurgimiento en el incremento no será observado en los resultados de las pruebas serológicas llevadas a cabo subsiguientemente(18). En un estudio llevado a cabo por Rusell y Greene de los resultados de ELISA comparados con los de IFA, observaron que hubo mayor cantidad de perros seropositivos detectados por el método de ELISA(49). Magnarelli y Anderson no encontraron diferencias apreciables de seropositivos para B. burgdorferi en gatos con o sin signos de cojera. Como en caninos, muchos gatos que han sido expuestos a B. burgdorferi probablemente son clínicamente normales. Ellos encontraron que los porcentajes de seropositivos para gatos con o sin desordenes articulares no acompañados de fiebre, anorexia, o fatiga (23.8%) y para gatos con los últimos tres signos anteriores solamente(22.2%) fueron exactamente iguales(38). Las respuestas a títulos séricos de anticuerpos IgG tiende a incrementarse más que las respuestas a anticuerpos IgM, y se dice que está más estrechamente relacionado con padecimientos articulares, y de que además pueden persistir de meses a años. La presencia de anticuerpos IgM puede estar presente al inicio del padecimiento artrítico pero, es el incremento de anticuerpos IgG que se manifiesta posteriormente en el padecimiento artrítico. Los desordenes articulares se desarrollan en perros sin la presencia de anticuerpos IgM, sugiriendo una

manifestación durante las etapas tardías de la enfermedad(36). Hay que también considerar que la presencia de anticuerpos IgM ya de varias semanas de enfermedad se manifiesta con picos repetidos de este anticuerpo y por consiguiente, una respuesta reactiva de IgM no necesariamente diferenciará una enfermedad incipiente de una ya avanzada(18). En análisis epidemiológicos llevados a cabo por Kornblatt y Urband, éstos no fueron capaces de encontrar ¿el porqué algunos perros seropositivos padecían de artritis y otros no?. Desde entonces, 68% de los 34 perros afectados en el estudio eran menores de un año y algunos de ellos posiblemente fueron afectados su primera vez después de múltiples temporadas de exposición con la espiroqueta. Para confirmar esta idea se encontraron varios perros clínicamente normales con un título inicial de >1:256 que se convirtieron artríticos el siguiente año. Finalmente estos perros presentaron la artritis durante todo el año presumiblemente porque los perros están expuestos a las etapas de ninfa y adultas de L. dammini en el transcurso de todo el año, en contraste con los humanos en donde la infección comienza primariamente en el verano, y sólo la etapa de ninfa ha sido implicada como un importante vector(3). Se encontraron diferencias temporales en los títulos séricos, ya que la presencia de seroconversiones (un cambio de seronegativos a seropositivos) y reversiones (cambio de seropositivo a seronegativo) en el desarrollo de IgG e IgM fue presenciado (17). El porcentaje de seropositivos bajó un 50% en los meses de diciembre a marzo en donde coincide con la baja supervivencia de la garrapata en meses de frío. Sin embargo, el porcentaje del 80% al 90% fue muy alto en primavera y verano. La incidencia de borreliosis con respecto a la edad del animal se inclinó a edades jóvenes ya que, éstos están en mayor peligro de infección como resultado de ser más activos y concomitantemente a un mayor riesgo de exposición a vectores. La incidencia con respecto al sexo del animal se inclinó a los machos ya que, éstos tienen mayores hábitos de vagar en comparación con las hembras y por consiguiente, a estar más expuestos a

vectores (17). En vacas infectadas con borreliosis en Wisconsin se encontró un bajo rango de seropositivos en animales menores de dos años en comparación con aquellos mayores de tres años. Esto se debe en el mejoramiento de las condiciones de pastoreo del ganado que hace posible reducir la oportunidad de infección por la enfermedad de Lyme (22). El título de anticuerpos séricos IgM por lo general disminuye cuando el título sérico de anticuerpos IgG incrementa (34). El resurgimiento de anticuerpos IgM en animales sin tratar y con episodios agudos de artritis es factible pero, no se sabe si estos episodios están relacionados con una reexposición reciente a B. burgdorferi, o si las manifestaciones clínicas y respuestas inmunes son el resultado de estas infecciones crónicas y reincidentes. Se conoce que la concentración de los títulos de anticuerpos no se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad. Hay un factor que secreta la espiroqueta que causa una inmunosupresión monocito-dependiente (28). Al igual que en infecciones en humanos las respuestas de anticuerpos IgM a veces persisten en los caninos, independientemente si hay manifestaciones clínicas o no, o si están en tratamiento o no. Estos resultados confirman el desarrollo de infecciones subclínicas al igual que en seres humanos. La producción de anticuerpos IgM prolongada en caninos particularmente en períodos de tratamiento con antibióticos nos indica una actividad continua de B. burgdorferi en los órganos y tejidos del hospedador. La detección de esta espiroqueta en humanos y caninos durante períodos de producción de anticuerpos IgG e IgM nos confirma que el agente es efectivamente aún activo (29). Se ha visto que algunos caninos son más susceptibles a la infección por borreliosis que otros, pues se conoce que las respuestas inmunes humorales y celulares varían entre esta especie. Además algunas cepas y serotipos en la naturaleza pueden ser más patógenas que otras. En humanos con enfermedad de Lyme se ha visto que hay una respuesta T-linfocítica específica hacia B. burgdorferi que se ha detectado en el curso de la enfermedad temprana y mucho antes de que

se pueda medir un desarrollo de respuesta humoral(42). Existe una gran variedad de manifestaciones clínicas en humanos que al igual que en caninos la razón para las diferencias en estas manifestaciones está todavía por investigar. La presencia de anticuerpos “residuales” en infecciones subclínicas o ligeras pueden confundir las interpretaciones de los resultados serológicos, por ejemplo desórdenes articulares que son similares a aquellos asociados a borreliosis canina o enfermedad de Lyme en humanos pueden ser mal diagnosticadas si los resultados a los anticuerpos de B. burgdorferi en las pruebas serológicas nos dan falsos positivos (34). En adición, en el monitoreo serológico rutinario en caninos con problemas articulares después del tratamiento con antibióticos, para determinar si éste fue efectivo o no (hay que esperar a obtener un título serológico disminuido o resultados negativos), puede tener un valor limitado si estos anticuerpos aún persisten o cuando las muestras serológicas son recolectadas antes de tiempo (menos de ocho semanas), o cuando hay una exposición perenne de garrapatas infectadas y por consiguiente hay una infección recurrente. La producción y persistencia de anticuerpos en caninos expuestos a la borreliosis varía ya que, se encontró que animales seropositivos sin tratamiento y animales tratados con amoxicilina obtuvieron marcadas bajas en las concentraciones de anticuerpos (23). Además animales que fueron seropositivos y tratados con antibióticos posteriormente permanecieron seropositivos en los análisis subsiguientes. Esta persistencia de anticuerpos se puede atribuir a la ineficacia del tratamiento con antibióticos, a la presencia extendida de anticuerpos residuales ya anteriormente mencionados y por último, a la reexposición de garrapatas infectadas (34). Se puede resumir de lo anterior, que el tratamiento de la enfermedad de Lyme es muy problemático. No existe un medicamento idóneo a utilizar ya que, las variaciones de cepas de Borrelia burgdorferi resultan en susceptibilidades distintas a los antibióticos y también las variables individuales de los pacientes afectan como los medicamentos

específicos son utilizados(55). Por consiguiente, como los anticuerpos para B. burgdorferi puede ser pasajera en algunos caninos con o sin tratamiento antimicrobiano, la interpretación de los resultados serológicos sin la historia clínica puede ser confusa. También se demostró en las investigaciones previas que los signos clínicos por la infección a B. burgdorferi como son: desórdenes articulares, fiebre, decaimiento e inapetencia no son siempre manifestadas en animales seropositivos. En adición, un título de anticuerpos para esta espiroqueta en caninos sin aparentes signos de enfermedad no necesariamente es candidato para el desarrollo subsiguiente de la borreliosis clínica (35). Se requiere múltiples exposiciones de garrapatas infectadas y mayores periodos de tiempo son necesarios para el desarrollo del desorden articular. Los perros que son seropositivos y no presentan signos clínicos pueden desarrollar los signos en un futuro y además, exposiciones múltiples a B. burgdorferi tienen que ser necesarias para el desarrollo de los signos clínicos de enfermedad. Estas exposiciones repetidas a garrapatas infectadas disparan consistentemente la respuesta inmune y acontece a unos títulos de anticuerpos más elevados(35,53,56). Se necesitan estudios adicionales en poblaciones con mayor número de perros en distintos lugares geográficos para identificar ¿cuál de las proteínas de la membrana exterior de B. burgdorferi son más inmunogénicas? y así mejor dilucidar el comportamiento de la respuesta inmunológica(35,53,56). En un experimento llevado a cabo por Rusell y Levine en donde inocularon 500 microorganismos de B. burgdorferi e inyectaron (3.01 por 10 a la octava potencia) de B. burgdorferi I.V. e intraperitonealmente a caninos, encontraron que los caninos inoculados I.V. obtuvieron valores incrementados de IgM en 7 días, y permanecieron estos valores altos por 55 días. Los perros que fueron expuestos a la inyección intraperitoneal desarrollaron menor persistencia y valores de IgM en ELISA en comparación a los anteriores. También se obtuvieron los mismos resultados de IgG en la prueba de ELISA(49). Hay que señalar que seroconversiones

marcadas sin aparentes signos clínicos son comunes en exposiciones naturales. Estos perros no llegaron a presentar signos clínicos durante la experimentación, quizás por el tiempo limitado de ésta ya que, se conoce que en humanos los signos clínicos de segunda y tercera etapa (discutiré más adelante) pueden tomar de meses a años en desarrollarse. Ha sido muy problemático poder desarrollar la enfermedad de Lyme experimentalmente en caninos y otras especies. En infecciones naturales en seres humanos solamente signos no específicos, hematológicos y anormalidades bioquímicas han sido reportadas. En sólo humanos y conejos, los signos clínicos de enfermedad han sido inducidos experimentalmente. En ambas especies las lesiones eritematosas de la piel fueron observadas y los otros signos asociados a la enfermedad no han sido duplicados experimentalmente. Quizás se piensa que existen cepas no virulentas de *B. burgdorferi* que acontece al fracaso de reproducir la enfermedad en caninos (49). En el 1993 Appel et al. fue capaz de inducir la enfermedad de Lyme experimentalmente en caninos contrariamente a los intentos fallidos por muchos otros investigadores así pudiendo comprobar el postulado de Koch (42). Este investigador pudo inducir los signos clínicos usualmente presentes en perros naturalmente expuestos por esta enfermedad.

6.- INMUNIDAD CRUZADA

Un problema de las pruebas serológicas fue el de la inmunidad cruzada conllevándonos a resultados falsos positivos (32). Leptospira sp., Treponema sp., y especies de Borrelia sp. debieron ser sometidas a pruebas de aglutinación e inmunofluorescencia indirecta para poder descartar esta inmunidad cruzada. Como los caninos son rutinariamente vacunados contra Leptospira sp. o han sido naturalmente expuestos a la enfermedad, se efectuaron análisis para detectar anticuerpos contra esta bacteria y posible reacción cruzada con B. burgdorferi (32). Se utilizaron 20 serotipos de Leptospira interrogans y L. biflexa como son : L. alexis, L. canicola, L. borincana, L. copenhageni, L. pomona, L. grippityphosa, L. hardjo, L. wolfii, L. icterohaemorrhagiae, L. autumnalis, L. ballum, L. bataviae, L. celledoni, L. cynopteri, L. djasiman, L. georgia, L. javanica, L. mankarso, L. pyrogenes, y L. tarassovi. Se demostró que hubo mucha reacción cruzada con otras especies de Borrelia sp. como lo fue B. hermsii, B. turricata, y B. theileri (35). También hubo inmunidad cruzada con Treponema sp., pero muy similar a las de Borrelia sp. La inmunidad cruzada con Leptospira sp fue la de una reacción mínima no afectando los resultados finales (35). Borrelia theileri afectan vacunos en Sudáfrica y es transmitida por la garrapata Boophilus microplus produciendo signos disimilares a B. burgdorferi como es hemoglobinuria (20). B. hermsii y B. turricata no infecta a los caninos y en los humanos ocasiona una fiebre moderada y pasajera. Borrelia recurrentis la cual se transmite por piojos en Africa, produce una fiebre recurrente(42). Borrelia coriaceae causa aborto epizootico bovino en el oeste de los Estados Unidos de Norteamérica(42). Borrelia anserina causa septicemia y diarreas en aves, especialmente en gansos(42). Treponema pallidum afecta los humanos produciendo la sífilis. Treponema denticola causa en perros gingivitis y un aliento desagradable después de colonizar la boca. Se ha encontrado resultados falsos positivos en los análisis serológicos de

potros debido a la transferencia pasiva de anticuerpos (21). Usando como referencia suero de conejo para las pruebas de aglutinación, los resultados indicaron una relación antigénica mínima entre B. burgdorferi y las serovariantes de Leptospira interrogans. Los títulos de anticuerpos para cinco serotipos de Leptospira interrogans fueron menores a 1:100 en pruebas hechas en caninos infectados con borreliosis (35). En estudios de títulos de anticuerpos hechos en caballos con encefalitis causada por borreliosis, los resultados indicaron ninguna inmunidad cruzada con leptospirosis.

7.- VECTORES

Existen una gran variedad de vectores para B. burgdorferi entre ellos el más común es el género, Ixodes dammini, I. scapularis, I. pacificus, I. ricinus, I. ovatus, I. persulcatus; Rhipicephalus sanguineus, Dermacentor variabilis, D. albipictus, Amblyoma americanus, Ctenocephalides felis, Haemaphysalis longicornis, H. flava, H. leporispalustris (27,32,40). Estudios ecológicos hechos en Long Island han demostrado que todas las etapas postembriónicas de la garrapata de I. dammini pueden ser infectadas por B. burgdorferi (34). Las ninfas miden 1 o 2 mm. de largo y frecuentemente no son observadas cuando están adheridas al hospedador. En condiciones naturales el intervalo entre la infección producida por la mordedura de las etapas de ninfa y adulta de la garrapata y la infección por un gran número de larvas se piensa que es mayor a tres semanas, porque la actividad de las etapas de ninfas en la garrapata llega a su pico de actividad en junio y la actividad de las garrapatas adultas llegan a su pico en primavera y el otoño, pero las larvas son mas abundantes al final del verano(16). Se han hecho estudios por Appel et al. cultivando espiroquetas de las garrapatas adultas del venado cola blanca Odocoileus virginianus, y se encontró que las ninfas contienen más de 300 espiroquetas, aproximadamente 100 veces menos

cantidad que el número encontrado en garrapatas adultas (38). Las etapas inmaduras de I. dammini se alimentan de sangre durante el verano y las adultas se alimentan primordialmente en la primavera y el otoño, además de pasar el invierno en hospedadores protegiéndolas del crudo invierno. Esto nos lleva a concluir que los animales están expuestos a la garrapata todo el año. En el área de Lyme, Connecticut aproximadamente 35% de las etapas ninfas y adultas de I. dammini están infectadas con B. burgdorferi y en el área de Shelter Island, New York más del 60% de I. dammini adultas examinadas contenían el organismo (38). Ixodes dammini tiene un alto rango de hospedadores y aunque los caballos no se consideran hospedadores para esta garrapata, éstos son frecuentemente mordidos por esta garrapata (32). I. dammini es la garrapata comúnmente encontrada en el venado de cola blanca ubicadas principalmente en el noreste de E.U.A. Un estimado del 25% al 50% de estas especies están infectadas con B. burgdorferi. I. scapularis es la garrapata de patas negras encontradas en el sureste de E.U.A. (21). I. pacificus es también la garrapata de patas negras ubicada principalmente en las áreas costeras de California, Oregon, Washington; aproximadamente el 6% están infectadas por la espiroqueta (7). I. ricinus es la garrapata encontrada en Europa. I. persulcatus se ubica primordialmente en Asia (20). La espiroqueta ha sido recuperada de la mucosa del intestino, de tejido salival, de los órganos sexuales y del hemocelo (28). I. dammini requiere de tres hospedadores y cuatro diferentes etapas de desarrollo para completar su ciclo de vida que dura dos años (38). La larva que emerge de los huevos en la primavera no carga suficientes bacterias para inducir infección en su primer hospedador, Peromyscus leucopus en el noroeste de E.U.A., sin embargo en áreas en donde la enfermedad de Lyme es enzootica un 20% de los ratones están persistentemente infectados con B. burgdorferi y por consiguiente, la larva se llega a infectar en un periodo de alimentación de dos días. La larva se deja caer de su hospedador y entra en un periodo de descanso hasta la próxima

primavera cuando ellas mudan a la etapa de ninfas. Durante la primavera e inicio del verano las ninfas se adhieren a un nuevo hospedador predominantemente el ratón de pies blancos, Peromyscus leucopus. Sin embargo, pueden adherirse a una gran variedad de hospedadores incluyendo animales salvajes, domésticos y el humano. Los hospedadores accidentales se convierten infectados con las espiroquetas cargadas por las ninfas durante un periodo de alimentación de tres a cuatro días. El mecanismo exacto de transmisión se desconoce, pero se cree que la espiroqueta se transporta desde la mucosa del intestino de la ninfa hacia las glándulas salivales durante el periodo de alimentación y penetra al nuevo hospedador por via de sus secreciones, conociendo que las espiroquetas pueden atravesar piel intacta (38). Este mecanismo nos explica por qué la infección ocurre sólo después de dos días de alimentación. Las ninfas se dejan caer y durante el final del verano mudan y entran a la etapa de adultas. Durante el otoño y principio de invierno si la temperatura está arriba de dos grados centigrados, las garrapatas adultas se pueden localizar en la vegetación en donde se adhieren a mamíferos de talla grande más comúnmente el venado de cola blanca Odocoileus virginianus, aunque muchos otros mamíferos pueden servir de hospedador. Estas garrapatas adultas infectadas transmiten las espiroquetas y son una fuente importante de infección en los caninos. Las garrapatas adultas se alimentan durante un periodo de cinco a siete días en el hospedador y también llevan a cabo aquí su apareamiento (38). Las garrapatas machos tienden a quedarse en el hospedador y las hembras se dejan caer para llevar a cabo su ovoposición y así continuar su ciclo de vida. Las garrapatas machos eventualmente mueren y las hembras sobreviven el invierno en el suelo. En la siguiente primavera, la hembra deposita entre 2000 y 4000 huevos y así completando su ciclo de vida de dos años. La garrapata Rhipicephalus sanguineus y Dermacentor variabilis tambien son vectores de menor importancia

7.1 MACROCLIMA

El efecto de la temperatura en el desarrollo de la garrapata común del canino Rhipicephalus sanguineus y la longevidad ha sido estudiado extensamente por un gran número de investigadores, llegando a la conclusión que los períodos posparasíticos de larva y ninfa, así como los períodos de preovoposición y ovoposición de hembras engullidas se prolongaban inversamente proporcional a un descenso en la temperatura de 37 a 23 grados centígrados (23). Las garrapatas no se desarrollaban a temperaturas por debajo de 14 grados centígrados. Los períodos de preovoposición y ovoposición se dilataban extremadamente a temperaturas de 14 grados centígrados y los huevos depositados a esta temperatura no incubaban, inclusive mantenidos a 30 grados centígrados (23). Las garrapatas no depositaban los huevos a temperaturas de 4 grados centígrados. El período de incubación de los huevos normalmente depositados a 30 grados centígrados también se prolongaban cuando la temperatura disminuía de 37 a 23 grados centígrados, pero los huevos no incubaban a temperaturas por debajo de 14 grados centígrados.

7.2 LONGEVIDAD

La longevidad de las garrapatas también se examinó a temperaturas bajas (23). Todas las adultas no engullidas sobrevivían, se podían adherir y engullían a temperaturas de 12 grados centígrados del medio ambiente con una humedad relativa del 50% por 150 días. Sin embargo el 80% de los machos y el 40% de las hembras sobrevivían, se adherían y engullían después de ser mantenidas a 12 grados centígrados con 50% de humedad relativa por cuarenta días. Concluyendo sobrevivían 100 días a 4 grados centígrados con 50% de humedad relativa (7).

7.3 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es importante mencionar que Rhipicephalus sanguineus es el vector principal de erliquiosis, ya sea por Ehrliquia canis o Ehrliquia platys. Además de Babesia gibsoni y Hepatozoon canis, y Coxiella burnetti. Demacentor variabilis y D. andersoni son los principales vectores de Rickettsia rickettsii. Haemobartonella canis. El género Ixodes dammini también es el vector de Babesia microti que se ha demostrado en infecciones concomitantes con borreliosis.

8. - HOSPEDADORES

Entre los hospedadores primarios y accidentales está el más importante reservorio natural de las formas larvarias y ninfas, el ratón de pies blancos Peromyscus leucopus, el venado de cola blanca Odocoileus virginianus que es el reservorio de la fase adulta (37). Otros hospedadores primarios son el ratón venado Peromyscus maniculatus, la ardilla de cola gris Sciurus carolinensis, la musaraña Blarina brevicauda, los lobos rojos Vulpes fulva, el corzo Capreolus capreolus, los pájaros gatos Dumetella carolinensis, el conejo de cola de algodón del este Sylvilagus floridanus, el mapache Procyon lotor, la zarigüella Didelphis virginiana, la ardilla del este americana Tamias striatus, otros vectores son algunos pájaros como Catharus fuscescens, y Microtus pennsylvanicus (16,20,27,37). Los hospedadores accidentales están los caninos, felinos, equinos, bovinos y el hombre. Los caninos son de los hospedadores accidentales más frecuentemente infectados por B. burgdorferi además del hombre. Existe una correlación directa entre estas dos especies ya que, en áreas enzoóticas por la enfermedad de Lyme en donde los casos de enfermedad en humanos están incrementados sucesivamente están aumentados los casos de borreliosis en caninos (43). De hecho existe transmisión directa de la enfermedad de humanos a perros y viceversa. En un experimento llevado a cabo en el 1994 por Mather, Fish, y Coughlin en donde determinaron la capacidad como hospedador en caninos fue así: 11 Beagles seronegativos a borreliosis fueron

experimentalmente infectados y expuestos a garrapatas adultas previamente infectadas. Tres semanas después permitieron alimentar garrapatas en etapas de larva en los perros. Luego, estas larvas ya engullidas fueron recolectadas y dejaron que mudaran a la etapa de ninfas. Las examinaron por la prueba indirecta de anticuerpos inmunofluorescentes para detectar la presencia de B. burgdorferi. En resumen un 78% de las garrapatas inmaduras que fueron examinadas se encontraron que se habian infectado con la espiroqueta. Los resultados de estos investigadores indican que todos los perros son capaces de infectar las etapas larvianas de las garrapatas con Borrelia burgdorferi. Permittiendo que las larvas de garrapatas se alimentaran durante 3 semanas después de que los perros ya habian sido infectados, optimizaron las probabilidades de que los perros transmitieran las espiroquetas a estas larvas. Este rango de infectividad de estos 11 Beagles no caracterizan el rango de infectividad de todos los perros en condiciones naturales pero, aparentemente éstos tienen el potencial de mostrar un alto rango de infectividad, aun después de una ligera exposición del número de mordidas de garrapatas (62). Según la experiencia de estos investigadores y las de otros evaluando especies mamíferas y aves encontradas ser hospedadores competentes de B. burgdorferi, ellos piensan que las espiroquetas transmitidas a etapas inmaduras de garrapatas por los perros previamente infectados, son capaces de causar infección a otros mamíferos, incluyendo el humano. Por consiguiente, perros infectados con B. burgdorferi y que son expuestos a etapas inmaduras de garrapatas potencialmente pueden introducir garrapatas infectadas en áreas típicamente no consideradas como habitats de garrapatas como lo son jardines de residencias. No se conoce con exactitud a que grado esto podría incrementar el riesgo en humanos a contraer la enfermedad de Lyme. Al igual que los caninos y otros hospedadores vertebrados, los gatos probablemente se exponen repetidamente a I. dammini en áreas boscosas o alrededor de ellas; y juegan un papel preponderante en la dispersión de garrapatas infectadas en

areas endémicas por borreliosis.

9.- SIGNOS CLÍNICOS

9.1 Caninos y Felinos

La presencia de I. dammini adultas en los gatos es de particular interés, por que esta etapa normalmente parasita mamíferos de mayor talla como lo son el venado de cola blanca, equinos, rumiantes y caninos. La enfermedad de Lyme en los gatos es mucho menos severa que en los perros, además que su incidencia es mucho menor en áreas en donde esta enfermedad es enzoótica. Se piensa que los gatos son más resistentes a la infección por B. burgdorferi ya que, el 40% de infecciones asintomáticas es mucho mayor, y la respuesta a los títulos de anticuerpos es menor que en aquellos reportados en perros (38). Esto puede ser atribuido a una menor exposición a garrapatas infectadas o a una respuesta inmune menor pronunciada a B. burgdorferi. En caninos la enfermedad aparentemente se observa de una forma más aguda o subaguda con un período de incubación de tres a cuatro semanas (12). La lesión anular epidérmica generalmente pasa desapercibida ya que, el pelaje del animal obstaculiza la visión de la misma. Los signos sistémicos incluyen anorexia, pérdida de peso, debilitamiento, malestar, fiebre, linfadenopatía, lesiones oculares como lo son uveítis, conjuntivitis, vasculitis retinal, corioretinítis, iridociclítis, hemorragia petequial en los ojos (unilateral o bilateral), desprendimiento de retina y edema corneal (29). En los caninos el signo más comunmente reportado es la poliartritis (39). La artritis usualmente es subclínica pero, puede ser séptica o inmunomediada por la presencia de la espiroqueta en el sinovio y en el líquido sinovial (7). La artritis en el exámen físico puede ser detectada en el carpo principalmente, en las falanges, en el hombro, codo, articulación tarsal y la rodilla (28). La artritis puede tener episodios de días y entrar a una etapa de episodios subclínicos

que puede prolongarse por meses. Si se presentan episodios crónicos de artritis puede haber erosión del cartilago y el hueso observado en la radiografía demuestra la presencia de osteofitos ; éste detalle es de gran valor para el diagnóstico diferencial de la enfermedad degenerativa de las articulaciones (28). Existen complejos inmunes intraarticulares, además de infiltraciones linfocíticas crónicas con proliferación prominente microvascular e hipertrofia de las microvellosidades no específica en la enfermedad de Lyme, al igual que en artritis reumatoide en caninos y humanos (28). Los pacientes humanos con artritis crónica por *B. burgdorferi* por lo general son seronegativos al factor reumatoide (FR) y a los anticuerpos antinucleares (ANA), además de que carecen de otras características de artritis reumatoide (AR) como lo son : poliartritis sistémica, rigidez matutina de los miembros y nódulos subcutáneos (28). La presencia del FR por sí sola no es específica para la AR ya que, puede ser detectada en cualquier proceso crónico inflamatorio en que involucre una interacción constante de antígeno-anticuerpo(28). El FR se observa en un 7% de animales sanos. La causa específica de AR en humanos y caninos aún se desconoce (25). Agentes infecciosos no han sido especificados en los tejidos de estas especies con AR pero, en humanos genéticamente susceptibles estos agentes han sido sospechosos de iniciar una respuesta inmune inapropiada que tiende a manifestar una enfermedad artrítica crónica (28). Se investigaron varios casos clínicos E.U.A. en 1991 en donde inicialmente los perros manifestaban signos clínicos de claudicación, fiebre y anorexia (28). Se sospechó de borreliosis por la presencia de un gran número de garrapatas adheridas a la piel, además de que los títulos séricos de anticuerpos mostraron 1:1024 calificándolos como seropositivos (28). Se instituyó el tratamiento con tetraciclinas 15mg/kg cada ocho horas a los animales mostrando gran mejoría en los días subsiguientes. Los perros fueron reevaluados dos meses después por que recayeron en la claudicación, además de fiebre y anorexia. La claudicación era más evidente en las mañanas. Los

resultados serológicos utilizando inmunofluorescencia indirecta los reveló como seronegativos (1:116) a B. burgdorferi. En las radiografías se encontraron anomalías en varias articulaciones e incremento de la inflamación de tejido blando. Se procedió a hacer el examen del FR y se calificó como seropositivo, mayor a 1:32. Se administró prednisona oralmente, la dosis según el peso del animal, y al cabo de seis días éstos ya no presentaban claudicación, ni dolor al tacto de las articulaciones (28). Esto los llevó a concluir que el diagnóstico a la infección por B. burgdorferi implica que los organismos de Borrelia sp posiblemente son un agente infeccioso que tienden al desarrollo de AR en perros (28). Los desórdenes articulares más comúnmente encontrados fueron en el carpo, falanges, corva, codo, hombro, rodilla y regiones cervical o lumbar.

Características Del Analisis Del Líquido De La Articulación Canina

Estado	Células (cantidad por mm ³)	totales	Células tinción directa	en Neutrófilos (%)	Color	Cuágu lo de mucina	Cultivo	FR
Normal	750 (250-3000)		1por 2-5 HPF	10 (0-20)	claro	buena	negativo	nega
Enfermedad degenerativa articular	1000(250-3000)		1por 2-5 HPF	10 (0-20)	claro	buena	negativo	nega
Artritis séptica	200,000 300,000	(100,000-	3-15 HPF	80(70-95) muy tóxico	turbio	pobre	positivo	nega
Artritis Lyme	50,000(10,000- 100,000)	2-8 HPF		75(50-90) formas tóxicas raras	claro a turbio	medio pobre	+/-	nega
Artritis lupus	20,000(5,000- 30,000)	1-4 HPF		70(50-90) células ocasionales	claro a turbio	medio	negativo	+/-
Artritis erosiva	no 50,000(6,000- 200,000)	2-8HPF		70(50-90)	claro a turbio	medio	negativo	+/-
Artritis reumatoide	10,000(5,000- 50,000)	2-5HPF		70(10-90)	claro a turbio	pobre	negativo	+/- a

*Medida aproximada(y rango)

También existen presentaciones cutáneas en los caninos con la enfermedad de Lyme como lo son lesiones de urticarias, dermatitis húmedas y sarpullidos en la piel (27). Se han observado lesiones hepáticas con esta enfermedad, ya que en el examen físico presentaban ictericia, poliuria y polidipsia (40). La glomerulonefritis es la lesión renal principal en perros con B. burgdorferi (27). Estos presentaban anuria y poliuria, en la química sanguínea había azotemia, proteinuria, cilindruria, piuria y hematuria (27). Los resultados de la azotemia fueron 63 mg/dl de nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) y 4.2 mg/dl de creatinina, ambos valores muy elevados. También se encontró hiperfosfatemia 7.5 mg/dl, gravedad específica de 1.027 y pH de 6. Los cambios histopatológicos más severos en riñón envuelven a los glomérulos. Los glóbulos glomerulares estaban hipercelulares debido a la proliferación de células mesangiales y a un engrosamiento de los capilares glomerulares en la membrana basal. Se observó marcada glomerulosclerosis y unos cuantos glomérulos con segmentos escleróticos hialinos. Adherencias del glomérulo a la capsula de Bowman fueron comunes. Lesiones tubulorenales fueron observadas e incluían áreas de degeneración y necrosis. Además de que muchos túbulos contenían sedimentos eosinofílicos hialinos y múltiples agregados focales de linfocitos y células plasmáticas en el intersticio (27). Estudios adicionales en perros con exposición natural o experimentalmente inducida con infección de B. burgdorferi, es necesario para establecer una relación causal entre borreliosis y las lesiones renales. En adición, estudios adicionales son necesarios para establecer la incidencia de bacteriuria en perros con borreliosis y el papel que juega la bacteriuria en la transmisión de la enfermedad (18). Los signos de disfunciones miocárdicas no son comunes en los caninos, y menos aún en los felinos, equinos y bovinos (39). Hay contracciones ventriculares prematuras ocasionando arritmia ventricular en la electrocardiografía (39). En la ecocardiografía revela un ventrículo dilatado con contractibilidad disminuida y ligera efusión epicardial (39). Se puede

presentar taquicardia o bradicardia concomitante a varios grados de bloqueo atrioventricular nodal (39) Las lesiones nerviosas se presentan en caninos y equinos generalmente (42). En caninos se presenta como desorientación idiopática, se tropiezan constantemente, hay movimientos rápidos de cabeza esporádicos, parálisis del nervio facial unilateral y convulsiones (3, 42). Quizás exista un síndrome miopático en perros y gatos conocido como miopatía no-inflamatoria necrosante, que ha sido reportada en humanos con severos dolores musculares asociados con la enfermedad de Lyme(42).

9.2 Bovinos

La enfermedad de Lyme(borreliosis) en bovinos también es una manifestación multisistémica que se presenta con fiebre, laminitis, distensión bilateral de las articulaciones carpianas, inhabilidad para ponerse de pie, linfadenopatía en especial de los nódulos linfáticos poplíteos e inguinales y abortos(20,22). Los géneros de I. dammini, I. scapularis, I. ricinus, y Amblyomma americanum son los vectores más comunes en E.U.A. En Hokkaido, Japón son los principales vectores los géneros I. ovatus y I. persulcatus (20). Se ha demostrado transmisión de vacuno a vacuno por la vía orina-oral (20). Los signos clínicos más comunes en el ganado vacuno son claudicación y articulaciones inflamadas además de que el aborto puede presentarse (20,21).

9.3 Equinos

En equinos se observa como encefalitis, panuveítis, además de artritis, claudicación, hiperemia conjuntival, edema de las extremidades, opacidad corneal, queratitis ulcerativa, inyección episcleral, neovascularización corneal superficial, dermatitis, excesiva sudoración (por caminar en exceso debido a trastorno nervioso), parálisis flácida de la cola y disfagia (21). Estas manifestaciones nerviosas se deben diferenciar principalmente de encefalomielitis equina del este,

y rabia (21). La nubosidad de la cámara anterior, así como depósito de fibrina en el iris y miosis, indican una uveítis anterior bilateral severa. Ambos ojos se pueden encontrar hipotensos en el examen de tonometría normal (28.6 +o- 4.8 mmHg) (15). En un experimento llevado a cabo por Burgess y Gillette en potros, los signos clínicos asociados a inflamación y distensión carpal tenían un moderado exceso de hemorragia ligera en el líquido sinovial. El sinovio per se se encontraba proliferativo y parcialmente se extendía a través de la superficie articular de ambas articulaciones carpales (15). En el encuentro histopatológico en las articulaciones consistían de una sinovitis proliferativa linfocítica de ligera a moderada incluyendo la babilla, carpos, rodilla, y las articulaciones del metatarso. Las lesiones en ambas articulaciones carpales consistían en una proliferación vellosa marcada del sinovio, con la inflamación sinovial consistiendo de muchos linfocitos y células plasmáticas, una prominente vasculatura sinovial y numerosos engrosamientos arteriolares. Se detectaron fibrina, eritrocitos y pocos neutrófilos en el espacio articular. Otros hallazgos histopatológicos incluyeron una glomerulonefritis membranoproliferativa de moderada a severa, gastritis linfoplasmática con fibrosis, y una endometritis linfocítica difusa a severa (15). Estos últimos hallazgos de infiltrados linfoplasmáticos también han sido encontrados en humanos con B. burgdorferi, además de la piel y el miocardio (15).

10.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

10.1 Equinos

El diagnóstico diferencial para uveítis bilateral en equinos incluye: oncocerquiasis, leptopirosis, brucelosis, toxoplasmosis, hipersensibilidad a estreptococos, estrogilosis, y uveítis idiopática (presumiblemente inmunomediada) (21). Para los signos nerviosos serían encefalitis equina del este y oeste y rabia predominantemente.

10.2 Bovinos

En bovinos el diagnóstico diferencial es con : Mycoplasma sp., Erysipela sp., Staphylococcus sp., luxaciones y fracturas (14).

10.3 Caninos

El diagnóstico diferencial en caninos es : enfermedad degenerativa de las articulaciones, poliartritis inmunomediadas, miositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, septicemia por estreptococos, estafilococos, Brucela sp., Corynebacterium sp., rickettsiosis, erliquiosis, trauma y artritis idiopática (4,7,23,34).

11.- PREVENCIÓN.

11.1 Caninos y Felinos

La prevención de la enfermedad de Lyme se puede manejar de varias formas, actualmente hay una bacterina que contiene organismos enteros muertos de B. burgdorferi con un adyuvante (23,28). También hay vacunas recombinadas basadas en proteína de membrana exterior(A) y proteína de membrana exterior(B) de B. burgdorferi. Esta bacterina con coadjuvante contiene importantes inmunógenos de B. burgdorferi que estimulan una inmunidad protectora en perros vacunados(23). Sin embargo, otros antígenos de B. burgdorferi pueden ser responsables de estimular la inmunidad protectora. En adición a la protección por anticuerpos, la inmunidad celular también representa un papel importante en la protección a perros para B. burgdorferi(23). La vacuna se aplica intramuscular a dosis de un mililitro cada dos o tres semanas (23). Se hizo un estudio de la eficacia de la vacuna por el método de análisis de inmunoblot y los perros vacunados desarrollaron anticuerpos hacia las proteínas de la membrana exterior de B.

burgdorferi después de la vacunación, así como también desarrollaban anticuerpos hacia otras proteínas (antígenos) de B. burgdorferi (39 Kda, 41Kda) (1,23). Después de las vacunaciones aplicadas a perros seronegativos a borreliosis se les inoculó preparaciones virulentas en dos semanas después y resultaron en una prevención completa de la espiroquetemia y de los problemas de claudicación, fiebre, anorexia y depresión (1,23). En los perros controles, o sea no vacunados al inoculárseles las preparaciones virulentas de B. burgdorferi presentaron trastornos articulares, fiebre, anorexia, depresión, espiroquetemia y muerte en algunos animales (23). Sucesivamente la vacunación con la bacterina inmunizó a los perros inoculados con B. burgdorferi previniéndolos de los signos que acompañan esta enfermedad. Algunos otros métodos para prevenir la enfermedad y la transmisión zoonótica, y para reducir la exposición de las garrapatas a los animales domésticos, en especial caninos y felinos incluye : reducir el número de garrapatas en áreas abiertas, el uso de mallas, verjas u otras barreras para prevenir la entrada de perros a hábitats infectados (16,30). También controlar las salidas de los gatos, ya que estos son fuentes importantes en traer garrapatas a los hogares donde hacen contacto con sus dueños y así aumentan el riesgo de zoonosis (27,38).

11.2 Humanos

La prevención en humanos es esencialmente brindarles educación con respecto a los riesgos zoonóticos provocados por esta enfermedad. Sería conveniente que usaran ropas claras que cubrieran todo su cuerpo cuando vayan a lugares boscosos para así visualizar mejor las garrapatas. Utilizar repelentes para garrapatas como permetrinas cuando se encuentren en lugares endémicos (29,33,45,65). Para reducir la exposición de los fluidos infectados de las garrapatas, éstas deben ser removidas de las personas y de sus mascotas inmediatamente con suma cautela

utilizando unas pinzas (16,29). La detección de estas garrapatas es problemática, ya que la mordedura de las etapas inmaduras por lo general son indoloras y porque las ninfas son del tamaño de la cabeza de un alfiler haciéndolas casi imperceptibles e invisibles (38). El mejor método de prevención y control de la enfermedad de Lyme es sin lugar a duda, reduciendo el riesgo de exposición de las garrapatas. Intentos para reducir la población de los hospedadores primarios (Peromyscus leucopus) no son prácticos. Así como también, en un método llevado a cabo en E.U.A. reduciendo el 70% de la población del venado en áreas endémicas a borreliosis no redujo marcadamente la población de garrapatas durante el primer año, ya que otros hospedadores resultaron disponibles (38). El control químico es más prometedor. La fumigación de áreas boscosas con acaricidas no sería conveniente por razones ambientales. La compañía norteamericana, Boston Eco Health Inc. ha desarrollado un nuevo y prometedor enfoque. Utilizando tubos biodegradables que contienen algodón untado con permetrinas (Damminix) son dispersados en áreas infectadas por garrapatas. Este algodón lo utiliza el ratón de pies blancos para hacer sus nidos. Las larvas y ninfas de I. dammini son expuestas a este nido conteniendo el acaricida, y por consiguiente son aniquiladas (38). Un estudio mostró que el 72% de las áreas tratadas con los nidos que contenían el acaricida eran libres de garrapatas en comparación con sólo un 10% en las áreas no tratadas, además de que no se reportaron ningún efecto adverso para los ratones (38). Considerando el hecho que otros animales (ei. conejos, ardillas, mapaches y pájaros) pueden servir también como reservorios para B. burgdorferi, el efecto de dicho tratamiento en la epizootiología de la enfermedad necesita ser evaluado. En perros y gatos individuales, el uso de rociadores acaricidas y la remoción directa de las garrapatas en el animal parecen ser los mejores métodos (29). Este método es práctico, ya que las ninfas necesitan alimentarse en el perro o gato por lo menos dos días antes de que la infección se manifieste, y en

las garrapatas adultas conlleva un período de cinco a seis días para que se logre la transmisión (16,29).

12.- TRATAMIENTO

12.1 Caninos y Felinos

B. burgdorferi es sensible a un número reducido de antibióticos, estos son en primer lugar las tetraciclinas, doxiciclina, cefalexina, y amoxicilina (7). Borrelia burgdorferi contiene beta lactamasas en donde en cepas particulares confieren una resistencia para las penicilinas y cefalosporinas. Esto aparentemente es un sistema enzimático de actuación lenta y puede ser superado por mayores dosis del fármaco o niveles continuos del mismo, especialmente cuando son mantenidos por infusiones continuas y por preparaciones de depósito (penicilina benzatinica). Sin embargo, algunos tratamientos con penicilinas y cefalosporinas han fracasado y han respondido con vancomicina y sulbactam, en donde éstos actúan en lugares de la pared celular distintos a las penicilinas (66). Los animales con una infección activa deberán demostrar una mejoría en cinco días y si la terapia es efectiva hay que reexaminar serológicamente a los animales para confirmar el diagnóstico; esto es si los títulos de anticuerpos aumentan o disminuyen. Hay que considerar la respuesta en base a los títulos de anticuerpos, por ejemplo en la prueba de inmunofluorescencia de anticuerpos un título sérico de menor a 1 :128 es negativo a borreliosis, un título sérico entre 1 :128 y 1 :256 indica posible infección, y un título sérico mayor a 1 :512 indica una infección de 21 días de duración (7). Aquí se miden la producción de anticuerpos, ya sean IgG o IgM a la reacción de los antígenos utilizados en las pruebas de ELISA e IFA (en estas pruebas se utilizan cepas de B. burgdorferi como antígenos), o la prueba de análisis de "immunoblot" en donde en ésta la reacción de anticuerpos es dirigida hacia múltiples proteínas de B. burgdorferi. Habremos

de tratar a todos los animales sospechosos de borreliosis o con un título positivo al mismo con antibióticos por un período de 14-21 días. Las alternativas apropiadas serán Tetraciclina a una dosis de 15-25mg/kg de peso cada ocho horas, Doxyciclina a una dosis de 10mg/kg de peso vivo cada 12 horas, y Cefalexina a una dosis de 22mg/kg de peso vivo cada 8 horas. Los animales con una infección activa deberán demostrar una mejora rápida a la terapia con los antibióticos. Si la terapia es efectiva, habrá que reevaluar a los animales de uno a tres meses para confirmar un diagnóstico certero. Si la terapia inicial a la respuesta a los antibióticos es pobre habrá que considerar otros antibióticos y posiblemente otros diagnósticos presuntivos

12.2 Humanos.

El tratamiento para la enfermedad de Lyme en humanos en su forma incipiente es Tetraciclina de 250 mgr. a 500 mgr. PO 4 veces al día por 10 a 30 días (18). Utilizando Doxyciclina es 500mgr/24 hrs. PO de 10 días a 30 días. La Amoxicilina se administra en dosis de 500 mgrs/8hrs PO por 10 a 30 días. Azitromicina en dosis de 500 a 1000mg dosis total en adultos, en jóvenes se utiliza una dosis de 250mg a 500mg dosis total. Claritromicina se utiliza en adultos a dosis de 250mg a 500mg cada 6hr. En combinación con Hidroxicloroquinona, a dosis de 200mg a 400mg o en su defecto Amantadina a dosis de 100-200mg por día. En la enfermedad persistente y diseminada se utiliza Ceftriaxona a 2 grs/IV/24 hrs. por 14 a 21 días. En niños se utiliza una dosis de 75mg/kg diarios y hasta 2g/día. La Penicilina Benzatinica en adultos se utiliza una dosis de 1.2 millones de U dos veces por semana. En adolescentes es de 300,000 a 1.2 millones de U semanalmente.

12.3 Tipos de tratamiento

a. Mordidas de Garrapatas

Hay que decidir llevar a cabo el tratamiento basándose primero, en el tipo de garrapata, ¿si ésta provino de un área endémica o no?, ¿cuál fue el porcentaje de personas infectadas?, ¿cómo se removieron éstas y el tiempo de su adherencia en el hospedador? (las ninfas por lo menos un día, adultas hasta cuatro horas). El riesgo de transmisión es mayor cuando la garrapata está engullida o si fue removida erróneamente permitiendo que los contenidos de las garrapatas se derramen en la herida ocasionada por la mordida. El tratamiento para las mordidas con un alto riesgo es: 1) en adultos la terapia oral es de 21 días. 2) en mujeres embarazadas se utiliza Amoxicilina 1g/6hr./6 semanas o Cefuroxime acetil 1g/12hr./6 semanas. 3) En niños la terapia oral por 21 días.

b. Localización Temprana

Ésta se presenta con una manifestación de erythema migrans únicamente sin demostrar signos constitucionales. La terapia en adultos es de 6 semanas por vía oral de los antibióticos ya mencionados. En la mujer embarazada el primer y segundo semestre la administración es por vía I.V. y después por vía oral en el último trimestre por 6 semanas utilizando Amoxicilina 1g/6hr. En adolescentes es terapia oral por 6 semanas.

c. Enfermedad Diseminada

Aquí se presentan lesiones múltiples, síntomas constitucionales, linfadenopatía, y otras manifestaciones de diseminación.

d. Diseminación Temprana

Se presentan como síntomas ligeros por menos de un año y no van a ser acompañados por una deficiencia inmune. La terapia en adultos es oral hasta que no haya signos de enfermedad activa (por lo general de 4-6 meses). En la mujer embarazada se trata así como en la enfermedad localizada, pero la duración es de 4-6 meses. Algunos clínicos con experiencia la tratan durante todo el embarazo. En adolescentes la terapia es oral basándose en la respuesta clínica.

E. Alternativas Parenterales

Se administra en aquellos pacientes con mayores signos clínicos y que no ofrecen mejoría o que son intolerantes a la terapia con medicamentos orales. En adultos y adolescentes la terapia es por vía I.V. durante 6 semanas o hasta que haya una mejoría notable. Seguido de una terapia oral o I.M. con Penicilina Benzatinica por 8 semanas hasta que desaparezca la enfermedad activa. En la mujer embarazada la terapia es I.V. y oral igual a la anterior mencionada.

f. Diseminación Tardía

Se presenta en los pacientes con signos de enfermedad mayores de un año, en aquellos severamente enfermos y en aquellos que hubo una terapia con esteroides significativa como antecedente, y en aquellas causas con una inmunidad fragil. En la mujer embarazada y en adultos se extiende la terapia I.V. de 6-10 semanas más que las anteriores, luego una terapia oral o I.M. , si es efectiva hasta el mismo período. En adolescentes la terapia es igual que la anterior.

G. Terapia Adjunta

- 1) Ingerir yogurt y preparaciones con Acidophilus sp diariamente.
- 2) Complejo B(50mg) y multivitaminas diariamente.
- 3) Terapia física, rehabilitación y un programa de ejercicio gradual.
- 4) Inmunoglobulinas y otra inmunoterapia si está indicado.
- 5) Antidepresivos, analgésicos, relajantes musculares (si está indicado).

H. Contraindicaciones

- 1) Evitar consumir bebidas embriagantes.
- 2) Evitar el consumo excesivo de cafeína.
- 3) Evitar cualquier tipo de estrés.

13.- SALUD PÚBLICA

Como ya se mencionó anteriormente, los humanos son potencialmente sensibles a contraer la enfermedad de Lyme por la mordedura de la garrapata Ixodes sp. infectadas con B. burgdorferi. Después que la garrapata ha mordido, Borrelia burgdorferi lleva a cabo una diseminación hematogena veloz, como por ejemplo puede ser encontrada en el sistema nervioso central en un lapso de doce horas después de haber entrado en la circulación sanguínea. Es por esto que las infecciones incipientes requieren una terapia de antibióticos a su máxima dosis con un agente suficientemente capaz de penetrar todos los tejidos en concentraciones adecuadas para que sea bactericida para el organismo. Se ha visto que la espiroqueta tiene un período largo de

generación (de 12 a 24 horas in vitro) y períodos latentes en los cuales los antibióticos no ejercen función en la espiroqueta, es por ésto que el tratamiento tiene que ser continuado en un período largo para erradicar todos los síntomas activos y prevenir una reincidencia , especialmente en infecciones tardías . En general la enfermedad de Lyme en sus comienzos de diseminación es tratada de cuatro a seis semanas y en sus etapas tardías usualmente requieren un mínimo de 4 a 6 meses de tratamiento continuo. Todos los pacientes responden de maneras diferentes y las terapias deben ser de manera individualizada . En raras ocasiones se ha visto que pacientes que han estado enfermos por varios años han requerido regímenes de tratamiento abiertos y es cierto también que algunos pacientes requieren de terapia de mantenimiento definitiva para permanecer en buen estado. Ha sido observado que los síntomas se agudizan en ciclos que ocurren cada cuatro semanas , y se piensa que ésto representa el ciclo celular del organismo con la fase de crecimiento ocurriendo una vez por mes. Como los antibióticos destruirán la bacteria durante esta fase de crecimiento , la terapia se diseña para que enlace por lo menos un ciclo completo de generación. Es por esto que una mínima duración de tratamiento debe ser de por lo menos cuatro semanas y si los antibióticos están trabajando de manera adecuada con el tiempo éstas agudizaciones mermarán en severidad y duración. Por razones desconocidas los signos más alarmantes ocurren en la tercera semana del tratamiento. En aquellos pacientes con síntomas agudos y perennes de la enfermedad y que estan en terapia intravenosa las manifestaciones pueden ser muy severas y pueden estar asociadas a una leucopenia pasajera Y/O elevaciones en las enzimas hepáticas. Si esto sucede hay que disminuir temporalmente la dosis o interrumpir el tratamiento por varios días y luego continuar con una dosis intravenosa menor . Si se es capaz de continuar con esta terapia y hacer que los pacientes pasen éste crítico período y al mismo tiempo continuar con la terapia intravenosa, entonces estos pacientes mejorarán

dramáticamente. En general la terapia intravenosa es administrada hasta que haya una respuesta favorable, para posteriormente cambiar el tratamiento a una terapia de administración intramuscular u oral por cuatro a ocho semanas hasta que estén libres de signos de infección activa. Sin embargo, algunos pacientes no responden al tratamiento intramuscular u oral y la terapia intravenosa debe ser aplicada durante toda la enfermedad. No existe un antibiótico universalmente efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Lyme y el tipo de fármaco utilizado y la dosis prescrita variara de acuerdo a los múltiples factores individuales. Estos incluyen edad, peso, función gastrointestinal, los niveles del fármaco alcanzados en sangre y la tolerancia del paciente. Las dosis que se han encontrado clínicamente más efectivas usualmente son más altas que aquellas recomendadas en textos anteriores, esto se debe a la mayor penetración en tejidos por Borrelia burgdorferi, por su presencia en su sistema nervioso central (incluyendo el ojo), en tendones, y por que pocas de las múltiples cepas de este organismo han sido estudiadas para su susceptibilidad hacia los antibióticos(29,52,66).

La enfermedad de Lyme en humanos se presenta en tres fases (18,38). La fase uno se manifiesta inicialmente como una lesión anular que se expande en la epidermis en donde la garrapata incipientemente mordió (género Ixodes sp.) conocida como "Erythema Chronicum Migrans" (EM)(18). Aunque este signo es diagnóstico para la enfermedad de Lyme, sólo se presenta en menos de la mitad de los casos. Y aún si se presenta puede ser pasado de vista por el paciente. Este sarpullido de EM comenzará de cuatro días a varias semanas después de la mordida y poderse presentar con los síntomas constitucionales. Lesiones múltiples están presentes en menos del 10% de los casos y representan una enfermedad diseminada. Algunas lesiones tienen una apariencia atípica y es por esto que es necesario tomar especímenes de biopsia de piel. Cuando existe una lesión vesicular en el centro del sarpullido o una zona ulcerada es vista, esto puede representar

una infección mixta involucrando otros microorganismos(66). Borrelia burgdorferi suele acompañarse de signos parecidos a la gripe común como son fiebre, debilitamiento, cefálea, dolor de cuello, dolor de espalda, mialgia, alraigia, linfadenopatía y esplenomegalia en la examinación (38). Estas son manifestadas de dos a veinte días después de la lesión anular en la epidermis.

La fase dos es la fase diseminada y comprende signos asociados al sistema nervioso central, cardiomiopatías y artritis recurrentes que son manifiestas de semanas a meses después de la infección primaria. La cardiomiopatía consiste en varios grados de bloqueo atrioventricular resultando en palpitaciones, disnea, dolor de pecho, mareo, síncope, y puede haber miopericarditis. La endocarditis vegetativa ha sido asociada con Borrelia burgdorferi ,pero las vegetaciones han sido muy pequeñas para ser detectadas por la ecocardiografía. Esto hay que tenerlo muy en cuenta al evaluar a los pacientes que presenten murmullos, porque ésto nos explica el porqué algunos pacientes recáen aún con periodos largos con antibióticos(66). Las complicaciones neurológicas son dolor de cabeza, cuello rígido y fotofobia. La fase tres de la enfermedad se manifiesta por artritis crónicas y neuritis, observándose desde meses a años después de la lesión epidérmica anular. Estas artritis crónicas generalmente afectan las articulaciones de mayor tamaño y las neuritis pueden ser meningoencefalitis y radiculoneuritis (18). Al diagnóstico se toma en cuenta la historia clínica y el examen físico general. En las pruebas de laboratorio de líquido sinovial encontramos de 2000 - 7200 células por mm³ de leucocitos y un 80% son polimorfonucleares (18). La proteína se encuentra elevada de 3 a 6 grs/dl. En la prueba de ELISA el 60 % de los pacientes en la fase 1 y el 90% de los pacientes en las fases 2 y 3 tendrán niveles detectables de anticuerpos (18). Hay muchos falsos positivos y muchos falsos negativos, por esta razón el diagnóstico es básicamente clínico (18,43,53). Se ha especulado que los perros y gatos pueden acarrear la enfermedad a través de garrapatas infectadas y no adheridas a la piel de

estos animales, y que posteriormente se adhieren a la piel de los humanos ocasionando la enfermedad. La sangre y la orina de estos animales son vehículos potenciales para B. burgdorferi y por consiguiente, infectan a lo humanos a pesar de que el agente infeccioso se encuentre en muy pequeñas concentraciones en la orina (38). B. burgdorferi se deteriora muy rápidamente en la orina, y el contagio de la enfermedad de animales domésticos a los humanos por esta vía hasta ahora no ha sido reportado (38).

14.- BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JF, Johnson RC, Magnarelli LA, et al. Involvement of birds in the epidemiology of the Lyme disease agent Borrelia burgdorferi. Infect Immun 1986; 51: 394-396.
2. Anderson JF, Magnarelli LA, Burgdorfer W, et al. Spirochetes in Ixodes dammini and mammals from Connecticut. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 818-824.
3. - Arnold N. Kornblatt, et al. Arthritis caused by Borrelia burgdorferi in dogs. JAVMA Vol. 186, No. 9 May 1, 1985.
4. - Berger, B.W., Johnson, R.C., Schwann, T.G. Clinical and microbiologic findings in six patients with erythema migrans of Lyme Disease. Am J Acad Dermatol 1989; 259: 2737-39.
5. Burgdorfer W. Discovery of the Lyme Disease spirochete and its relation to tick vectors. Yale J Biol Med 1984; 57: 515-520.
- 6.- Bosler EM, Ormiston, BG, Coleman JL, et al. Prevalence of the Lyme disease spirochete in populations of white-tailed deer and white-footed mice. Yale J Biol Med 1984; 57: 651-659.
- 7.- Barry A. Lissman, Edward M. Bosler, et al. Spirochete associated arthritis Lyme Disease in a dog JAVMA, Vol. 185, No. 2 julio 15 1984.
- 8.- Bosler E., Coleman JL, Masay DA, et al. Natural distribution of the Ixodes dammini spirochete. Science 1983; 220: 321-322.
9. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308: 740-742.

10. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Erythema Chronicum Migrans, a tick-borne spirochaetosis. *Acta Tropica* 1983; 40: 79-83.
- 11.- Cimmino, M.A., Azzolini, A., Tobia, F., Ppesce, C.M. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme Disease. *Am J. Clin Pathol* 1989; 91: 95-97.
12. Curran KL, Fish C. Increase risk of Lyme Disease for Cats owners *N Engl J Med* 1989; 320: 183.
13. Cohen, N:D., C.N. Carter, et al. Clinical and epizootiologic Characteristics of dogs seropositive to Borrelia burgdorferi in Texas: 120 cases (1988). *JAVMA* Vol. 197, No. 7, October 1990.
- 14.- Daniel S. Fick, Michael Johnson. University of Iowa Family Practice Handbook: Chapter 6: Rheumatology/orthopedics. Internet 4/09/97 11:39 AM.
15. Elizabeth C. Burgues, Deborah, Gillette, et al. Arthritis and panuveitis as manifestations of Borrelia burgdorferi infection in a Wisconsin pony. *JAVMA*, 1986, 189: 1340-1342.
- 16.- Elizabeth C. Burgues, Annette Gendron-Fitzpatrick, et al. Arthritis and systemic disease caused by Borrelia burgdorferi infection in a cow. *JAVMA*, 1987, 191, 1468-1470.
17. E.C. Burges et al. Encephalitis associated with Borrelia burgdorferi infection in horses, *JAVMA*, Vol. 191, No. 11 December 1, 1987.
18. F. Grauer, E.C. Burges, et al. Renal lesions associated to Borrelia burgdorferi infection in a dog. *JAVMA*, Vol. 193, No. 2, July 1988.
- 19.- Hardin J A , Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis. *New Engl J Med* 1979; 301: 1358-1363.

20. - Hardin JA, Walker LC, Steere AC, et al. Circulatory immune complexes in Lyme arthritis. *J Clin Invest*, 1979;63: 468-477.
21. - Hisachi Inokuma, Ksxuo-Tamura, et al. Seasonal occurrence of Rhipicephalus sanguineus in Okayama prefecture, Japan and effect of temperature on development of the tick. *J. Vet. Med. Sci.* 58 (3); 225-228,1996.
22. Hisachi Inokuma, Kazuo-Tamura, et al. Incidence of Brown dog ticks, Rhipicephalus sanguineus, at a kennel in Okayama prefecture. *J. Vet. Med. Sci.* 573:567-568,1995.
- 23.- Hsien-Jue Chu, et al. Immunogenicity and efficacy study of a commercial Borrelia burgdorferi bacterin. *JAVMA*, Vol. 201, No.3, August 1,1992.
24. Hyde FW,Johnson RC.Genetic relationship of Lyme disease spirochetes to Borrelia, Treponema,and Leptospira spp.*J Clin Microbiol* 1984,20.151-154.
25. Joann Lindenmayer, et al . Borrelia burgdorferi infection in horses 1991; *Journal of American Veterinary Medical Association*.
26. Johnston YE,Duray PH,Steere AC,et al.Lyme arthritis:spirochetes found in synovial microangiopathic lesions. *Am J Pathol* 1985;118:26-34.
- 27.- James K. Roush, Paul A. Manley . Rheumatoid Arthritis subsequent to Borrelia burgdorferi infection in two dogs. *JAVMA*,Vol.195, No.7, October 1989.
- 28.- John E. Madigan, Joan Teittler. Borrelia burgdorferi Borreliosis. *JAVMA*, Vol. 192, No. 7 April 1988.
- 29.- Joseph J. Burrascano, JR: M:D: Diagnostic Hints and treatment Guidelines for Lyme Borreliosis, *Managing Lyme disease Internet* 01/27/98.

- 30.- Kirsch, M, et al. Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme Disease. JAVMA 1989; 259:2737-39.
- 31.- Koichi Takahachi, Emiko Isogai, et al. Serological survey for Borrelia burgdorferi infection in cattle in southern Hokkaido. J. Vet. Med. Sci. 55(6); 921-924. 1993.
- 32.- Marcus LC, Patterson MM, , et al. Antibodies to Borrelia burgdorferi in New England horses: serologic Survey. Am.J. Vet. Res. Vol.46, No. 12, Dec. 1985.
33. Matthews AG, Handscombe MC. Uveitis in the horse: a review of the aetiological and immunopathological aspects of the disease. Equine Vet J (suppl 2), 1983; 61
- 34.- Louis A. Magnarelli, John F. Anderson. Class-Specific and Polyvalent Enzyme-Linked immunosorbent assays for detection of Antibodies to Borrelia burgdorferi in equids. JAVMA. Vol.195, No. 10, Nov.15, 1989.
- 35.- Louis A. Magnarelli, John F. Anderson, et al. Persistence of Antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs of new York and Connecticut. JAVMA. 1990, 196, 1064-1068.
- 36.- Louis A. Magnarelli, John F. Anderson, et al. Borreliosis in dogs from southern Connecticut. JAVMA, Vol. 186, No. 9, Nov. 1987.
- 37.- Louis A. Magnarelli, John F. Anderson, et al. Clinical and serologic studies of canine Borreliosis. JAVMA, Vol.191, No. 9, Nov. 1987.
- 38.- Louis A. Magnarelli, John F. Anderson, et al. Tick parasitism and antibodies to Borrelia

burgdorferi in cats. JAVMA, Vol.197, No. 1, July 1990.

39.- Lavoie PE. Lane RS. Seronegative Lyme disease in three Californians with late manifestations. Arthritis Rheum (suppl) 1987, 30(1):529.

40.- Lavoie PE. Lahiver BP. Duray Th, et al. Culture positive, seronegative, transplacental Lyme borreliosis. arthritis rheum (suppl) 1987; 30(4):S-50.

41.- MacDonald, A.B., Berger, BW., Schwann, T.G. Clinical implications of delayed growth of the Lyme borreliosis spirochete, Borrelia burgdorferi. Acta Tropica 1991; 48:89-94.

42.- Max J.G: Appel. Lyme Disease in dogs and cats. Continuing Education article 1, Vol. 12, No.5, May 1990.

43.- Michael G. Genes. Myocardial Dysfunction associated with Lyme Disease. Vet. Med. 1989.

44.- M. Mattison, E.C. Burgess . Encephalitis associated with Borrelia burgdorferi infection in a horses. JAVMA. Vol. 191, No. 11, Dec. 1, 1987.

45.- Moffat C. Sigal L. Steere A, et al. Cellular immune findings in Lyme disease: Correlation with serum IgM and disease activity Am J Med 1984; 77: 625-632.

46.- Munger RJ. Uveitis as a Manifestation of Borrelia burgdorferi infection in dogs (lett) J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990, 797:811.

47.-N.D. Cohen, F.C. Heck, et al. Seroprevalence of antibodies to Borrelia burdorferi in a population of horses in central Texas. JAVMA, Vol. 201, No. 7, 1992.

48.- Russell T. Greene, Jay F. Levine, et al. Antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs in North Carolina. Am. J. Vet. Res. Vol. 49, No. 4 April 1988.

- 49.- Russell T. Greene, Jay F. Levine, et al. Clinical and serologic evaluations of induced Borrelia burgdorferi in dogs. Am. J. Vet. Res. Vol. 49, No. 6, June 1988.
- 50.- Rick L. Cowell, Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs, JAVMA, Vol. 192. No. 8, April 15, 1988.
- 51.- Steere, A. C. Lyme Disease. N. Engl J. Med 1989; 321: 586-96.
- 52.- Schwan TG, Burgdorfer W. Antigenic Changes of Borrelia burgdorferi as a result of in vitro cultivation. J. Infect dis 1987; 156:852-853.
- 53.- Steere, A.C. Varten Hagen N.H. Craft JE, et al. The early clinical manifestation of Lyme Disease. Ann intern med 99: 76-82, 1983.
- 54.- Stephen J. Birchard, Robert G. Sherding. Saunders Manual of Small Animal Practice, Saunders Company, 1986, pg. 1108-1109.
- 55.- Steere AC, Malawista SE, Bartenhagen NH, et al. The Clinical spectrum and treatment of Lyme disease, Yale J. Biol. Med. 1984;57:453-459.
56. Schmid GP. Horsley R. Steere AC., et al. Surveillance of Lyme disease in the United States, 1982. J. Infect Dis 1985; 151: 1144-1149.
- 57.- Steere AC. Grodzicki R.L. Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease, N. England J. Med. 1983,308; 733-740.
- 58.- Steere AC. Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States; Locations correlates with distribution of Ixodes dammini An Intern Med 1979; 91: 730-733.
- 59.- Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis; 28/07/98 abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med . 1980; 93:8-16.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 60.- Steven A. Levy, et al. Relationship between development of antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs and the subsequent development of lumb/joint borreliosis. JAVMA, Vol. 200, No. 3, February 1, 1992.
- 61.- Stephen W. Barthold, et al. Serologic responses of dogs naturally exposed to or vaccinated against Borrelia burgdorferi infection JAVMA. Vol. 207, No. 11, December 1, 1995.
- 62.- Thomas N. Mather, et al. Competence of dogs as reservoirs for Lyme disease spirochetes Borrelia burgdorferi. JAVMA, Vol. 205, No.2, July 15,1994.
- 63.- Terri L. Wasmoen, et al. Examination of Koch's postulates for Borrelia burgdorferi as the causative agent of lumb/joint dysfunction in dogs with borreliosis. JAVMA . Vol.201,No. 3, August 1, 1992.
- 64.- William A. Walsh. Challenging cases in internal medicine: What's your dignosis? Vet. Med. 1989.
- 65.- Wallis RC. Brown SE. Kloter KO., et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis; field study of ticks. Am. J. Epidemiol 1978, 108: 322-327.
- 66.- Yoshihiro Sugiyama, Fumihiro Sugiyama, et al. Comparative study on cross-reaction of Leptospiral antibodies in several serologic testes to detect antibodies to Borrelia burgdorferi in dogs. J. Vet. Med. Sci. 55(1): 149-151, 1993.