

ENFERMEDAD DE LYME. ANÁLISIS CRÍTICO SOBRE SU PRESENCIA EN ARGENTINA

RITA I. ARMITANO¹, GISELA MARTÍNEZ¹, PABLO BORRÁS², RICARDO ALONSO³,
NÉSTOR JACOB⁴, TOMÁS ORDUNA⁵, BEATRIZ LÓPEZ⁶, MÓNICA PRIETO¹

¹Departamento de Bacteriología, Servicio Bacteriología Especial, INEI-ANLIS Carlos G. Mabrán,
²CeNDIE-ANLIS Carlos G. Mabrán, ³Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía,
⁴Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, ⁵Hospital de Enfermedades Infecciosas
Francisco Javier Muñiz, ⁶Departamento de Bacteriología, INEI-ANLIS Carlos G. Mabrán,
Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Rita Armitano, Departamento de Bacteriología, Servicio Bacteriología Especial, INEI-ANLIS Carlos G. Mabrán, Avda. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina

E-mail: rarmitano@anlis.gob.ar

Recibido: 2-V-2024

Aceptado: 23-VII-2024

Resumen

Introducción: La enfermedad de Lyme (EL), es causada por bacterias del complejo *Borrelia burgdorferi* sensu lato y transmitida por la picadura de garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. Hasta la actualidad no se han reportado casos autóctonos en Argentina. Su diagnóstico implica ensayos serológicos incluidos en un algoritmo en dos pasos.

El trabajo se propone informar los resultados de pruebas de laboratorio, describir las características clínico-epidemiológicas de las consultas recibidas por sospecha de EL y, evaluar críticamente la evidencia científica sobre presuntos casos autóctonos de Lyme en Argentina.

Materiales y métodos: Desde 09/2014-05/2022 se realizó un estudio con 53 individuos que consultaron por sospecha de EL en un laboratorio de referencia. Se obtuvieron muestras de suero que fueron derivadas al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para determinación de anticuerpos IgM e IgG. Las muestras cumplían con uno o ambos criterios de inclusión: Viaje a zona de circulación del vector transmisor; pruebas diagnósticas positivas reportadas por laboratorios nacionales e internacionales.

Resultados: Cinco casos (9%), con resultados positivos por estos laboratorios fueron confirmados por CDC, todos tenían antecedente de viaje. El resto fueron informados negativos por CDC y descartados como casos autóctonos. La comparación de los resultados remitidos

por laboratorios privados y los obtenidos por CDC evidenciaron 91% (n = 48) de falsos positivos.

Discusión: El diagnóstico de EL debe considerarse en función de la presencia de síntomas típicos de infección en pacientes con antecedentes de exposición al vector, y siempre emplear ensayos aprobados por FDA y criterios de interpretación recomendados.

Palabras clave: Lyme, *Borrelia burgdorferi*, garrapatas, *Ixodes*, Argentina

Abstract

Lyme's disease. Critical analysis of presence in Argentina

Introduction: Lyme disease (LD) is caused by bacteria of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex and transmitted by the bite of ticks of the *Ixodes ricinus* complex. To date, no autochthonous cases have been reported in Argentina. Its diagnosis involves serological tests included in a two-step algorithm.

The study proposes to report the results of laboratory tests, describe the clinical-epidemiological characteristics of consultations received due to suspected LD, and critically evaluate the scientific evidence on alleged autochthonous cases of Lyme in Argentina.

Materials and methods: From 09/2014-05/2022, a study was carried out that included 53 individuals who

consulted due to suspected LD at a reference laboratory. Serum samples were obtained and referred to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for determination of IgM and IgG antibodies. The samples met one or both inclusion criteria: Travel to an area where the transmitting vector circulates; positive diagnostic tests reported by national and international laboratories.

Results: Only five cases (9%) with positive results from these laboratories were confirmed by the CDC, all of them had a travel history. The rest were reported as negative by the CDC and ruled out as autochthonous cases. The comparison of the results sent by private laboratories and those obtained by the CDC showed 91% (n = 48) of false positives.

Discussion: The diagnosis of LD should only be considered based on the presence of typical symptoms of infection in patients with a history of exposure to the vector, and always use FDA-approved assays and recommended interpretation criteria.

Key words: Lyme, *Borrelia burgdorferi*, ticks, *Ixodes*, Argentina

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La enfermedad de Lyme, es causada por el complejo *Borrelia burgdorferi* sl, transmitido al hospedador por la picadura de garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. El diagnóstico de referencia incluye pruebas serológicas en un algoritmo en dos pasos. Hasta la actualidad no se han reportado casos autóctonos en Argentina.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Estudio descriptivo de serie de casos de 53 individuos con sospecha de enfermedad de Lyme.
- La comparación de los resultados obtenidos por laboratorios privados y por Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) evidenció 91% (n = 48) de falsos positivos.
- El diagnóstico solo debe considerarse en pacientes con síntomas típicos de infección y antecedentes de exposición al vector.

La enfermedad de Lyme (EL) o borreliosis de Lyme (BL), es una infección bacteriana causada por espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (sl). Aunque múltiples genoespecies forman parte de este complejo, la mayoría de los casos de EL adquiridos en EE.UU. son causados por *B. burgdorferi sensu stricto* (ss) y, con menor frecuencia, por *B. mayonii*, especie recientemente reconocida en la región noroeste de ese país (Wisconsin y Minnesota). En Europa, si bien hay casos asociados a *B. burgdorferi* ss, las especies implicadas son *B. afzelii* o *B. garinii*, con una menor contribución de *B. spielmanii* y *B. bavariensis*; en Asia la especie predominante es *B. garinii*¹⁻⁴.

Estas genoespecies de borrelias son transmitidas entre los hospedadores, reservorios y los seres humanos (hospedadores accidentales) a través de la picadura de garrapatas duras del género *Ixodes*, específicamente especies del complejo *Ixodes ricinus*⁵⁻⁶. Este complejo está conformado por especies mayormente distribuidas en el hemisferio norte⁷. Dentro de este grupo, los principales vectores de las genoespecies de borrelias causantes de EL son *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. ricinus* e *I. persulcatus*⁸. En Sudamérica las tres especies del complejo *I. ricinus* circulantes son *Ixodes fuscipes*, *Ixodes pararicinus*, y un complejo de especies agrupadas bajo el nombre de *Ixodes affinis sensu lato*⁹⁻¹¹. En Argentina las especies presentes son *I. pararicinus* e *Ixodes affinis* sl¹⁰. La distribución de *I. pararicinus* se restringe a áreas montañosas de la provincia de Salta, Jujuy, Tucumán y Catamarca, región de Yungas, mientras que *I. affinis* sl prevalece en las áreas más húmedas de las provincias de Formosa, Corrientes, Chaco y Santa Fe^{10,11}. A diferencia de lo que ocurre en países del hemisferio norte, los registros de infestación en humanos por garrapatas del género *Ixodes* son prácticamente nulos en Argentina, donde la principal tasa de contacto entre humanos y garrapatas se da por especies del género *Amblyomma*¹²⁻¹⁶.

La mayoría de las especies del género *Ixodes* presentes en Argentina se asocian a diferentes especies de aves y a mamíferos silvestres como roedores y marsupiales^{11,17}. Si bien *I. pararicinus* e *I. affinis* sl se diferencian de las demás especies argentinas de *Ixodes* por tener un mayor rango de hospedadores¹¹, no son garrapatas antropofílicas. En este sentido, los hallazgos de diferentes

haplotipos de *Borrelia* sp. pertenecientes al complejo *B. burgdorferi* sl en *I. parvicinus* e *Ixodes* sp. cf. *I. affinis* en Argentina, no se pueden interpretar como un fenómeno de riesgo epidemiológico de acuerdo con la evidencia actualmente disponible¹⁸⁻²¹.

La EL se presenta con un cuadro multisistémico que evoluciona en estadios clínicos con períodos de remisión/exacerbación y que se caracteriza por manifestaciones proteiformes que incluye el desarrollo potencial de anomalías dermatológicas, reumatológicas, neurológicas y cardíacas. Con posterioridad a la inoculación de *B. burgdorferi* a través de la piel se da lugar al primer estadio clínico, consistente en una infección localizada que se manifiesta como una dermatopatía denominada eritema migratorio (EM). El EM es un marcador clínico común para la EL temprana y se presenta en el 60%-80% de los pacientes. Transcurrido un período de días o semanas y tras la diseminación sanguínea, comienza el segundo estadio, conocido como de infección diseminada, que se caracteriza por la afectación multisistémica. Los síntomas de diseminación temprana pueden manifestarse como lesiones de EM adicionales en otras áreas del cuerpo. Menos frecuentemente puede provocar la enfermedad de Lyme neuroinvasiva (meningitis linfocítica, parálisis nerviosa o radiculoneuropatía) y mucho menos frecuente la carditis de Lyme. Los estadios 1 y 2, aún sin tratamiento antibiótico, remiten espontáneamente en el transcurso de semanas o pocos meses. Meses o años después, algunos pacientes no tratados manifestarán el tercer estadio de la enfermedad, conocido como de infección persistente, donde las lesiones obedecen esencialmente a mecanismos de hipersensibilidad retardada, cuya manifestación dominante es la artritis intermitente de grandes articulaciones, particularmente las rodillas, acompañadas de dolor e hinchazón. Los episodios de artritis duran semanas o meses y evolucionan con períodos de exacerbación y de calma. En este estadio, en un porcentaje mucho menor de pacientes, pueden evidenciarse manifestaciones neurológicas crónicas, siendo lo más habitual una encefalopatía subaguda²².

Dada la similitud de los síndromes clínicos que pueden hallarse en los pacientes con EL con otras enfermedades, la herramienta principal

para orientar la sospecha diagnóstica es el nexo epidemiológico de exposición a *B. burgdorferi*.

El diagnóstico de laboratorio de la EL es complejo. Existen dos grandes categorías de pruebas diagnósticas: 1) Métodos directos: microscopía, cultivo y PCR, los cuales detectan el agente infeccioso presente en la muestra del paciente; y 2) Métodos indirectos o serológicos: que permiten detectar la respuesta del huésped a la infección.

En contraste a lo que ocurre con la fiebre recurrente, la visualización directa de las genoespecies relacionadas con EL en sangre u otros tejidos infectados es muy difícil y sujeta a malas interpretaciones²².

Las genoespecies de borrelias relacionadas con la EL se pueden cultivar *in vivo* mediante la utilización de animales (ratones, hámsteres o conejos) o *in vitro* utilizando medios artificiales complejos y altamente enriquecidos. Al requerimiento de laboratorios especializados y a la lentitud del desarrollo se suma el alto costo que trae aparejado la realización del cultivo. Por lo tanto, no es una técnica que se realice de forma rutinaria en los laboratorios clínicos, sino que queda confinado a laboratorios de referencia. El rendimiento del cultivo es bajo, excepto en pacientes con eritema migratorio no tratados donde varía de 40-83%. En tejidos extra-cutáneos afectados, como en casos de neuroborreliosis o artritis de Lyme, el rendimiento del cultivo es extremadamente bajo. Varios estudios europeos reportaron una sensibilidad del cultivo cercana al 10% e igual al 0% en muestras de LCR y tejido sinovial, respectivamente^{23,24}. Las pruebas de amplificación de ADN son una excelente alternativa cuando se trata de diagnosticar microorganismos fastidiosos o difíciles de cultivar. En este punto se han desarrollado y evaluado múltiples protocolos que incluyen diversos genes dianas de *B. burgdorferi*. Sin embargo, la PCR ha demostrado bajo rendimiento.

En resumen, si bien la PCR y el cultivo presentan una sensibilidad aceptable para detectar *B. burgdorferi* en muestras de piel, rara vez es necesaria su aplicación, dado que los pacientes con lesiones de eritema migratorio no plantean dudas diagnósticas y en regiones endémicas son tratados empíricamente. Con excepción de las muestras de líquido sinovial de pacientes con

probable artritis de Lyme, la PCR no está indicada como técnica diagnóstica en otro tipo de muestra de manera rutinaria.

Actualmente, los ensayos de detección indirecta son la metodología de referencia para el diagnóstico de la enfermedad, a pesar de que durante los primeros años de desarrollo se generaron un sinnúmero de pruebas que carecían de precisión y exactitud inter e intraensayos. En Dearborn, Michigan, EE.UU. en el año 1994 se convocó la Segunda Conferencia Nacional sobre el Diagnóstico Serológico de la Enfermedad de Lyme donde se determinó que ninguna prueba serológica única era suficientemente sensible y específica por sí sola, por lo que se acordó un método de prueba estandarizada de dos niveles²⁵. Todas las pruebas incluidas en este algoritmo en dos pasos fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) y se emplearon como metodología de referencia hasta 2019, cuando la FDA autorizó nuevos ensayos incluidos en un algoritmo en dos niveles modificado, validando de esta forma una metodología serológica alternativa para la detección de la enfermedad de Lyme²⁶. En el año 2021 se publicó una guía con sugerencias sobre como informar los resultados de las pruebas serológicas de la enfermedad de Lyme²⁷.

El objetivo de este trabajo es informar los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas en un centro de referencia, describir las características clínico-epidemiológicas de las consultas recibidas por sospecha de EL y, de esta forma, evaluar críticamente la evidencia científica disponible sobre la presunta existencia de casos autóctonos de enfermedad de Lyme en Argentina.

Materiales y métodos

Durante el periodo septiembre de 2014 - mayo de 2022 se llevó a cabo un estudio descriptivo de serie de casos que incluyó 53 individuos que realizaron consulta diagnóstica por sospecha de enfermedad de Lyme en el Servicio Bacteriología Especial (SBE), INEI-ANLIS Carlos G. Malbrán de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, procedentes de diferentes provincias de Argentina.

Todos los individuos completaron, ya sea personalmente o a través de un profesional médico, un cuestionario epidemiológico que abarcaba aspectos demográficos, como lugar de origen, edad y sexo, además de anteceden-

tes clínicos, síntomas y factores de riesgo asociados a la transmisión de *B. burgdorferi* s.l. Esto incluía historial de viajes a zonas donde circula el vector transmisor, convivencia con animales salvajes o domésticos, exposición a picaduras de garrapatas y ocupación laboral.

A cada individuo se le tomó una muestra de suero mediante venopunción, la cual fue conservada a -80°C en el SBE hasta su envío a la División de Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Vectores, del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Colorado, EE.UU., para determinación de anticuerpos IgM e IgG, según los algoritmos y metodologías diagnósticas validadas y usadas por el laboratorio de referencia²². Previo a la toma de muestra cada individuo fue debidamente informado sobre la naturaleza del procedimiento y otorgó su consentimiento de forma voluntaria y por escrito.

En todos los casos, las muestras derivadas cumplían con 1 o ambos criterios de inclusión:

1. Registro de viaje a zona de circulación del vector transmisor
2. Resultados positivos a partir de diferentes técnicas diagnósticas (inmunofluorescencia indirecta-IFA, enzimoimmuno ensayo-EIA, Western blot-WB, PCR) reportados por laboratorios nacionales e internacionales.

Los datos fueron recolectados mediante un formulario estandarizado y tabulados en una hoja electrónica de MS Excel®. Adicionalmente, se utilizaron las herramientas de análisis de datos de este programa para elaborar la estadística descriptiva.

Resultados

La distribución geográfica de las consultas recibidas fue: 25% (n = 13) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 23% (n = 12) Provincia de Buenos Aires, 22% (n = 11) Córdoba, 15% (n = 8) Tucumán, 10% de San Luis (n = 6) y 5% de Neuquén (n = 3). La edad media de la población estudiada fue de 44 años (rango 6-66 años). El 53% de los pacientes fueron de sexo femenino. Según los datos recopilados de la planilla epidemiológica se evidenció que el 36% de los pacientes presentaban sintomatología neurológica inespecífica y un 64% refirió síntomas reumatológicos. El 57% de los pacientes no refirió viaje a zona de circulación del vector transmisor. Cuando se interrogó a los pacientes sobre el contacto con garrapatas el 46% refirió haber sufrido múltiples mordeduras. En lo que respecta a ocupación, el 42% eran amas de casa y 23% estudiantes. Según los criterios de selección mencionados el 43% (n = 23)

de los pacientes cumplían con ambos criterios, lo que sugería 23 posibles casos importados de EL. El 57% restante solo evidenciaba resultados positivos en al menos una técnica diagnóstica para EL, lo que sorpresivamente representaba 30 casos “autóctonos”.

Solo 5 casos (9%), con resultados positivos expeditos por laboratorios nacionales e internacionales, fueron confirmados como positivos por el CDC. Estos individuos tenían el antecedente epidemiológico de viaje a zona de circulación de la garrapata vector. El resto de los casos fueron informados como negativos por el CDC y se descartaron como posibles casos de Lyme autóctono. La comparación de los resultados remitidos por laboratorios privados y los obtenidos por el CDC evidenciaron un 91% (n = 48) de falsos positivos.

La Tabla 1.A resume las características clínico-epidemiológicas de los pacientes y los resultados de las pruebas serológicas enviadas al CDC durante el periodo 2014-2019. La información clínico-epidemiológicas de los pacientes y los resultados de las pruebas serológicas derivados en el año 2022 se resumen en la tabla 1.B. Este último conjunto de sueros fue estudiado siguiendo los lineamientos del algoritmo en dos niveles modificado.

Discusión

En Argentina existen múltiples trabajos publicados donde se proponen diagnósticos autóctonos de EL. En un artículo publicado por Stanchi y Balague en 1993²⁵, los autores emplearon IFA para la detección IgM e IgG, en sueros de pacientes con artritis residentes de áreas rurales de la provincia de Santa Fe. El estudio incluyó un grupo control, y en las muestras se estudió además la presencia de anticuerpos anti *Leptospira*, factor reumatoideo y anticardiolipina (VRDL). En 3/28 muestras de detectaron anticuerpos de tipo IgG e IgM anti *B. burgdorferi*, en adición a esto una de ellas fue positiva para el factor reumatoideo. Con este hallazgo, los autores sugieren fuertemente la posible ocurrencia de EL en esta región. En el año 1994 se convocó la Segunda Conferencia Nacional sobre el Diagnóstico Serológico de la Enfermedad de Lyme (en EE.UU.) con el objetivo de revisar la evidencia disponible y generar una estrategia diagnóstica estandariza-

da. A través de la evaluación de toda la metodología disponible se acordó un método de prueba estandarizada de dos niveles como metodología de referencia que implicaba la utilización de un ensayo de EIA o IFA como primera prueba de teso y el uso de WB como segunda prueba confirmatoria de resultados inicialmente positivos o indeterminados²⁶. Esto sugiere que la evidencia presentada en el artículo anterior²⁵ no sería válida ni suficiente para indicar la presencia de EL en nuestro país.

En un estudio descriptivo de una serie de casos publicado por Battaglia y col., 2000²⁷, se propuso la asociación entre EL y síntomas psiquiátricos (depresión atípica, hipocondría y ataques de pánico). Los autores llevaron a cabo su investigación en 43 pacientes que realizaron consulta psiquiátrica en la ciudad de Rosario, Santa Fe. Aplicaron como criterios de inclusión: presencia de síntomas de depresión atípica, polisintomatología multisistémica (no especificada), permanencia en área de riesgo de zoonosis, antecedente de picadura de garrapatas, evidencia de lesiones cutáneas compatibles con EM y serología IgG e IgM positiva para *B. burgdorferi*. En todos los casos se indicó terapia combinada con tratamiento antibiótico específico para la EL y psicotrónicos. Con base en la evolución de los síntomas se planteó que todos los pacientes estarían cursando el tercer estadio conocido como de infección persistente. A todos los pacientes se les tomó muestras de suero en las cuales se realizó IFA para detección de anticuerpos IgG e IgM anti *B. burgdorferi* y *nested*-PCR para detección de ADN bacteriano. Todos evidenciaron títulos de IgG, mientras que solo dos fueron IgM positivos. En ninguno se detectó ADN de *B. burgdorferi*. La mejora del cuadro clínico basada en la mejoría o desaparición de los síntomas psiquiátricos y clínicos fue considerada como evidencia de infección por *B. burgdorferi*, y por consiguiente de la presencia de EL en Argentina.

Retomando conceptos con evidencia científica comprobada, la distribución mundial de la EL se circunscribe, hasta la actualidad, al hemisferio norte (América del Norte, Europa y Asia). En el estudio no se describe un grupo control y solo se incluyen pacientes con serología positiva para EL, en adición a esto algunos de los criterios de inclusión aplicados no son claros: la poli-

Tabla 1 | A. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes y resultados de las pruebas serológicas, periodo 2014-2019

	Datos clínicos-epidemiológicos			Resultados de		Resultados e interpretación		
	Edad/sexo	Sintomatología	Evolución	Viaje al exterior	laboratorios privados	EIA	WB IgG e IgM	Algoritmo en dos niveles
1	68M	Neurológica	>30 días	No	RCP (+), IFI (+)	(-)	NA	Negativo
2	61M	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
3	46M	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
4	49M	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
5	23M	Neurológica	>30 días	No	EIA-WB (+)	(-)	NA	Negativo
6	28M	Reumatológica	>30 días	No	EIA-WB (+)	(-)	NA	Negativo
7	S/DF	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
8	S/DM	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
9	66F	Reumatológica	<30 días	Polonia	EIA (+)	(+)	(+)	Positivo
10	68F	Reumatológica	<30 días	Polonia	EIA (+)	(+)	(+)	Positivo
11	S/DM	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
12	S/DF	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
13	72F	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
14	33F	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
15	S/DM	Reumatológica	>30 días	Alemania	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
16	S/DM	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
17	S/DM	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
18	S/DM	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
19	44M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
20	44M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
21	S/DF	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
22	S/DF	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
23	57F	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
24	25F	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
25	61M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
26	35F	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
27	67M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
28	11M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
29	36F	Reumatológica	>30 días	India	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
30	37M	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
31	37F	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
32	10F	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
33	61F	Neurológica	>30 días	Suecia	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
34	61F	Neurológica	>30 días	Suecia	IFI (+)	(-)	NA	Negativo
35	52F	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	Negativo

EIA: enzima-inmuno ensayo; WB: Western blot; RCP: reacción en cadena de la polimerasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; F: femenino; M: masculino; NA: no aplica; SID: sin datos

Tabla 1 | B. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes y resultados de las pruebas serológicas, año 2022

Datos clínico-epidemiológicos				Resultados de		Resultados e interpretación CDC			
Edad/ sexo	Sintoma- tología	Evolución	Viaje al exterior	labora- torios privados	EIA Zeus 1° paso	EIA Zeus IgM 2° paso	EIA Zeus IgG 2° paso	Algoritmo en dos niveles, modificado	
36	41M	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
37	S/DF	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
38	S/DF	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
39	S/DF	Reumatológica	<30 días	España	IFI (+)	(+)	(+)	(+)	Positivo
40	S/DF	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
41	S/DF	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
42	S/DF	Reumatológica	<30 días	Francia	IFI (+)	(+)	(+)	(+)	Positivo
43	S/DF	Reumatológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
44	29F	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
45	8F	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
46	54F	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
47	S/DM	Neurológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
48	S/DM	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
49	54F	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
50	S/DM	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
51	10M	Neurológica	>30 días	EE.UU.	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo
52	S/DM	Reumatológica	<30 días	Francia	IFI (+)	(+)	(+)	(+)	Positivo
53	S/DM	Reumatológica	>30 días	No	IFI (+)	(-)	NA	NA	Negativo

IFI: inmunofluorescencia indirecta; F: femenino; M: masculino; NA: no aplica; S/D: sin datos; EIA IgG/IgM contra antígenos *VlsE1/pepC10*, Zeus; EIA IgM contra antígenos de células completas de *Borrelia burgdorferi*, Zeus; EIA IgG contra antígenos de células completas de *Borrelia burgdorferi*, Zeus

sintomatología multisistémica, cuya mejoría los autores consideran como evidencia de infección por *B. burgdorferi* no se describe, así como tampoco la metodología empleada para medirla; la zona de riesgo de zoonosis no se especifica ni se delimita geográficamente (ecosistema, vectores circulantes, posibles reservorios) por lo que es imposible conocer el riesgo, tampoco se menciona la estrategia metodológica de cuantificación y, por último, nuevamente la única técnica aplicada para establecer o no la presencia de anticuerpos es IFA, la cual ya ha sido considerada una metodología totalmente inadecuada desde 1994²⁶. Respecto a la *nested*-PCR, el suero no es una muestra apta para métodos moleculares ya que carece de sensibilidad, se ha reportado una sensibilidad aceptable de esta técnica en muestras de líquido articular en la artritis de Lyme, siempre y cuando sea previo a la terapia anti-

microbiana. Tras analizar las evidencias presentadas en ese estudio, que no siguen los criterios diagnósticos estandarizados ni las recomendaciones establecidas por expertos en el área, no sería procedente avalar la presunta existencia de casos autóctonos de enfermedad de Lyme en nuestro país, basándose únicamente en dichas evidencias.

En el año 2021 Monteiro y col.²⁸, publicaron un caso clínico donde confirmaron el diagnóstico de EL al determinar la seroconversión IgM-IgG anti-*B. burgdorferi*. Inicialmente IgM positiva débil e IgG positiva con un título de 1/160. A los 30, 45 y 90 días los títulos séricos de IgM fueron negativos, mientras que los de la IgG fueron de 1/640, 1/1460 y 1/1280 respectivamente. Tal como se mencionó previamente, el diagnóstico de la enfermedad de Lyme es complejo y se sustenta en tres pilares: epidemiología, cuyo criterio de

inclusión es el antecedente de permanencia en zona de circulación del vector transmisor; síntomas clínicos y pruebas de laboratorio. En el caso publicado no se menciona el antecedente epidemiológico que evidencie el contacto con el vector transmisor. En este punto los autores citan el trabajo de Cicuttin y col. 2019²⁹, donde se describen haplotipos de borrelias con patogenicidad desconocida pertenecientes al grupo grupo *B. burgdorferi* *sl* y asociados a especies del género *Ixodes* no pertenecientes al complejo *I. ricinus* como *Ixodes sigelos*, *Ixodes sp. cf.*, *I. neuquenensi* e *Ixodes auritulus*. Este último vector parasita aves y hasta la actualidad no se han informado casos de picadura en humanos a lo largo de toda su distribución mundial^{11, 30}. Independientemente del grado de patogenicidad de las genoespecies de *Borrelia* pertenecientes al grupo *B. burgdorferi* *sl*. presentes en Argentina, y de la competencia vectorial de las garrapatas para transmitir las, la evidencia actual indica que el riesgo de transmisión de estas bacterias a humanos por parte de las especies de garrapatas del género *Ixodes* nativas de nuestro país, es prácticamente nulo. Esto se debe a que estas garrapatas no son antropofílicas, es decir, no tienen preferencia por alimentarse de sangre humana, por lo que la probabilidad de contacto directo con personas es ínfima. Por consiguiente, ante la ausencia de un nexo epidemiológico que implique exposición al vector transmisor competente, sumado a la falta de confirmación mediante las pruebas de laboratorio estandarizadas y validadas, resulta científicamente insostenible afirmar la existencia de casos autóctonos de enfermedad de Lyme en Argentina³¹.

Recientemente Lucca y col³², publicaron una revisión sobre EL haciendo énfasis en el estado de situación de la enfermedad en Latinoamérica. Se hace referencia a la investigación de la EL en Argentina y se cita como evidencia de la existencia de casos humanos en el país el trabajo de Stanchi y Balagué²⁵, en el que se manifestaba claramente que la confirmación de un diagnóstico positivo para EL implicaba la utilización de un primer ensayo (EIA o IFA) como prueba de testeo y el uso de WB como prueba confirmatoria. Las pruebas serológicas incluidas en ambos algoritmos han demostrado ser sensibles (>87 %) y específicas (99%), pero aun así,

es fundamental que el personal de salud solicite el diagnóstico en los momentos apropiados post-infección, y cuando exista sustento epidemiológico y clínico³³⁻³⁵. La ocurrencia de resultados falsos positivos se da, principalmente, en casos de pacientes sin exposición comprobada al vector transmisor, donde la probabilidad de enfermedad de Lyme es baja o nula. Si bien los autores evalúan la posible reactividad cruzada con *Leptospira* *sp.* y *Treponema pallidum* y realizan estudios complementarios para evaluar reacciones cruzadas con factor reumatoide, proteína C reactiva y antiestreptolisina O, la existencia de este tipo de reactividad cruzada ha sido muy bien reportada en el empleo de IFA como prueba serológica diagnóstica. En adición a esto, la infección por otras espiroquetas (*Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis* y espiroquetas de la flora orofaríngea) también son causa de reacciones cruzadas²². Por ende, el diagnóstico de la enfermedad de Lyme solo debe considerarse en función de la presencia de signos y síntomas típicos de infección en pacientes con antecedentes de posible exposición al vector transmisor y siempre se deben emplear pruebas serológicas que utilicen métodos aprobados por la FDA y los criterios de interpretación recomendados. Los resultados de las distintas técnicas diagnósticas deberán interpretarse en virtud de la sospecha clínica y epidemiológica.

En la última década, se ha registrado una proliferación constante de declaraciones en diversos medios de comunicación, asegurando la existencia de casos autóctonos de enfermedad de Lyme en Argentina. La diseminación de esta información errónea ha generado una explosión mediática que únicamente ha contribuido a desinformar a la población y a crear falsas expectativas sobre una enfermedad que, según la evidencia científica disponible, no se ha documentado en nuestro país. Estas noticias se publican en tiempo real, sin consultar previamente a las fuentes oficiales y sin realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica confiable y actualizada sobre el tema, lo cual constituye una grave falta de rigurosidad periodística. Así, estos “padecientes” inician un itinerario terapéutico, casi un peregrinaje sin fin buscando llegar, finalmente, al tan ansiado diagnóstico. A lo largo de este “recorrido” en el que se encuentran no solo

los pacientes sino también familiares y acompañantes, toma un rol preponderante el equipo multidisciplinario de salud, personajes “influyentes” que ocupan diferentes posiciones en el “campo” y que portan, en mayor o menor medida, un capital simbólico representado por la formación académica y las habilidades individuales o colectivas. En este transitar, cuyo objetivo final es encontrar el diagnóstico correcto, se experimentan tensiones, conflictos y una constante disputa entre pacientes, familiares y agentes de salud debido a diferencias en opiniones, prioridades y recursos económicos y, a exigencias en cuanto a tiempos, calidad diagnóstica, derechos y también obligaciones de unos sobre los otros. Es igual de importante realizar un diagnóstico correcto de la enfermedad en un paciente que realmente la padece, como evitar un diagnóstico erróneo y un tratamiento innecesario cuando la verdadera causa de la enfermedad es otra, y de esta manera no retrasar el diagnóstico y tratamiento de la misma.

“El debate de la enfermedad de Lyme genera una tensión muy grande. Por un lado, hay un grupo de médicos que atienden a un gran número de pacientes que padecen síntomas inex-

plicables. Luchan (...) por comprender las causas del sufrimiento de estos pacientes (...) a menudo aceptando los resultados de las pruebas sin una lectura crítica. Luego toman la responsabilidad de tratarlos” ... Por el contrario, otros médicos, a menudo especialistas, han adoptado el enfoque científico más riguroso. Este grupo analiza críticamente (...) para comprender, diagnosticar y tratar este trastorno, y prefieren decir “No sé” qué hacer, afirmaciones que no se sienten basadas en ciencia sólida. Exigen que todas las conclusiones, enfoques de diagnóstico y tratamientos cumplan con los estándares actuales de la medicina basada en la evidencia. Este choque cultural alimenta el debate, un debate que, si se basara solo en evidencia científica, habría desaparecido hace mucho tiempo...”³⁶.

Agradecimientos: A Jeannine Petersen, PhD. División de Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Vectores, del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Colorado, EE.UU., por el asesoramiento técnico y su excelente predisposición poniendo a disposición de nuestra institución todas las metodologías validadas para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Mead PS. Epidemiology of lyme disease. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 187-210.
2. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379: 461-73.
3. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, et al. Identification of a novel pathogenic borrelia species causing lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 556-64.
4. Pritt BS, Respicio-Kingry LB, Sloan LM, et al. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016; 66: 4878-80.
5. Piesman J, Gern L. Lyme borreliosis in Europe and North America. *Parasitology* 2004; 129: 191-220.
6. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. Lyme borreliosis. En: Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE, eds. *Tick-borne Diseases of Humans*. Washington: ASM Press, 2005; 176-206.
7. Keirans JE, Needham GR, Oliver Jr JH. The *Ixodes ricinus* complex worldwide: diagnosis, of the species in the complex, hosts and distribution. En: Needham GR, Mitchell R, Horn DJ, Welbourn WC, eds. *Acarology IX*. Ohio Biological survey, Columbus, Ohio, 1999; 507.
8. Piesman J, Gern L. Lyme borreliosis in Europe and North America. En: Bowman AS, Nuttall P, eds. *Ticks: Biology, Disease and Control*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008; 220-53.
9. Labruna MB, Onofrio VC, Barros-Battesti DM, Gianzella SL, Venzal JM, Guglielmone AA. Synonym of *Ixodes aragaoi* with *Ixodes fuscipes*, and reinstatement of *Ixodes spinosus* (Acari: ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis* 2020; 11: e101349.
10. Saracho-Bottero MN, Venzal JM, Tarragona EL, et al. The *Ixodes ricinus* complex (Acari: ixodidae) in the Southern Cone of America: *Ixodes pararicinus*, *Ixodes aragaoi*, and *Ixodes* sp. cf. *I. affinis*. *Parasitol Res* 2020; 119: 43-54.
11. Guglielmone AA, Nava S, Robbins RG. Neotropical hard ticks (Acari: ixodida: ixodidae): a critical analysis of their taxonomy, distribution, and host

- relationships. Springer Cham Switzerland 2021; pp 1-486.
12. Guglielmone AA, Mangold AJ, Viñabal AE. Ticks (ixodidae) parasitizing humans in four provinces of north-western Argentina. *Ann Trop Med Parasitol* 1991; 85: 539-42.
 13. Nava S, Caparrós JA, Mangold AJ, Guglielmone AA. Ticks (Acari: ixodida: argasidae, ixodidae) infesting humans in northwestern Córdoba Province, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 225-8.
 14. Lamattina D, Nava S. Ticks infesting humans in northern Misiones, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 89-92.
 15. Nava S, Venzal JM, González-Acuña D, Martins TF, Guglielmone AA. Ticks of the southern Cone of America: diagnosis, distribution and hosts with taxonomy, ecology and sanitary importance. Elsevier Academic Press London 2017; 348.
 16. Saracho-Bottero MN, Tarragona EL, Sebastian PS, et al. Ticks infesting cattle and humans in the yungas biogeographic Province of Argentina, with notes on the presence of tick-borne bacteria. *Exp Appl Acarol* 2018; 74: 107-16.
 17. Flores FS, Saracho-Bottero MN, Tarragona EL, et al. Ticks (Acari: ixodidae, argasidae) associated with wild birds in Argentina. *Ticks Tick Borne Dis* 2023; 14: 102135.
 18. Nava S, Barbieri AM, Maya L, et al. Borrelia infection in ixodes parvicinus ticks (Acari: ixodidae) from northwestern Argentina. *Acta Trop* 2014; 139: 1-4.
 19. Saracho-Bottero MN, Sebastian PS, Carvalho LA, et al. Presence of borrelia in different populations of *Ixodes parvicinus* from northwestern Argentina. *Ticks Tick Borne Dis* 2017; 8: 488-93.
 20. Flores FS, Saracho-Bottero MN, Sebastian PS, Venzal JM, Mangold AJ, Nava S. *Borrelia genospecies* in ixodes sp. cf. *ixodes affinis* (Acari: ixodidae) from Argentina. *Ticks Tick Borne Dis* 2020; 11: 101546.
 21. Copa GN, Flores FS, Tarragona EL, et al. Analysis of the tick communities associated to domestic mammals in rural areas of the yungas montane forest from Argentina. *Vet Parasitol Reg Stud Reports* 2023; 39: 100850.
 22. Branda JA, Steere AC. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34: 18-9.
 23. Ogrinc K, Lotric-Furlan S, Maraspin V, et al. Suspected early lyme neuroborreliosis in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 501-9.
 24. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3375-9.
 25. Stanchi NO, Balague LJ. Lyme disease: antibodies against borrelia burgdorferi in farm workers in Argentina. *Rev Saude Publica* 1993; 27: 305-7.
 26. Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors. Proceedings of the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease: October 27-29, 1994. Conference publication. Washington DC: Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors; 1994.
 27. Battaglia HR, Alvarez G, Mercau A, Fay M, Campodónico M. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: clinical evidence. *J Spirochetal Tick-borne Dis* 2000; 7: 22-5.
 28. Monteiro SG, Arce SC, Vaca Ruiz G, Salutto V, De Vito EL. Bilateral diaphragmatic paralysis and lyme neuroborreliosis. Ten years of follow-up. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 474-7.
 29. Cicuttin GL, De Salvo MN, Venzal JM, Nava S. Borrelia spp. in ticks and birds from a protected urban area in Buenos Aires City, Argentina. *Ticks Tick Borne Dis* 2019; 10: 101282.
 30. Guglielmone AA, Robbins RG. Hard ticks (Acari: ixodida: ixodidae) parasitizing humans. A global overview. *Cham Springer* 2018; 314.
 31. Verbanaz SC, Finn BC, Young P. ¿Existe la enfermedad de Lyme autóctona en Argentina? *Medicina (B Aires)* 2001; 81: 1094-5.
 32. Lucca V, Nuñez S, Pucheta MB, et al. Lyme disease: a review with emphasis on Latin America. *Microorganisms* 2024;12: 385.
 33. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 703.
 34. Thiel ES. The past, present, and (possible) future of serologic testing for Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1191-6.
 35. Suggested Reporting Language, Interpretation and Guidance Regarding Lyme Disease Serologic Test Results. 2021. En: https://www.cdc.gov/lyme/hcp/communication-resources/index.html#cdc_listing_res5-aph1-guidance-and-interpretation-of-lyme-disease-serologic-test-results; consultado mayo 2024.
 36. Cicuttin G. ¿Lyme en Argentina? Síntesis de Noticias Veterinarias. *Consejo Profesional de Médicos Veterinarios* 2021; 25-31.