Polo del Conocimiento

Pol. Con. (Edición núm. 106) Vol. 10, No 5
Mayo 2025, pp. 3253-3271
ISSN: 2550 - 682X
DOI: https://doi.org/10.23857/pc.v10i5.9708

CC BY NC SA

Desafíos en el diagnóstico temprano y diferencial de la enfermedad de Lyme

Challenges in the early and differential diagnosis of Lyme disease

Desafios no diagnóstico precoce e diferencial da doença de Lyme

Luiggi Solano-Maza [I]
losolano@utmachala.edu.ec
https://orcid.org/0000-0002-8629-7516

Blanca Guanga-Samaniego [II]
guangua-blanca1554@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0009-0002-8144-844X

Lady Torres-Velíz [III]
torres-lady0492@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0009-0003-9564-094X

Correspondencia: losolano@utmachala.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

*** Recibido:** 02 de junio de 2025 ***Aceptado:** 19 de julio de 2025 *** Publicado:** 31 de mayo de 2025

I. Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Manabí, Ecuador.
III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Manabí, Ecuador.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Lyme representa un desafío diagnóstico importante debido a su amplia variabilidad clínica y a las limitaciones de las herramientas diagnósticas disponibles. El diagnóstico temprano y diferencial es esencial para evitar complicaciones graves y tratamientos inapropiados.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices PRISMA 2020. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, abarcando publicaciones entre enero de 2020 y diciembre de 2025. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, y el proceso de selección fue realizado de forma independiente por tres revisores.

Resultados: Los estudios seleccionados evidenciaron múltiples desafíos en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Lyme, entre ellos la baja sensibilidad de las pruebas serológicas en etapas iniciales, la variabilidad en las manifestaciones clínicas, la dificultad para diferenciar la enfermedad de otras patologías autoinmunes e infecciosas, y la necesidad de herramientas diagnósticas más específicas y sensibles.

Conclusiones: El diagnóstico temprano y diferencial de la enfermedad de Lyme continúa representando un reto significativo. Es imprescindible mejorar las estrategias diagnósticas, desarrollar biomarcadores más precisos y fomentar la educación médica continua para optimizar el reconocimiento y manejo oportuno de esta enfermedad.

Palabras claves: Enfermedad de Lyme, Diagnóstico temprano, Diagnóstico diferencial, Neuroborreliosis.

Abstract

Introduction: Lyme disease represents a major diagnostic challenge due to its wide clinical variability and the limitations of the available diagnostic tools. Early and differential diagnosis is essential to prevent serious complications and inappropriate treatments.

Methods: A systematic review of the literature was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. The bibliographic search was carried out in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, covering publications from January 2020 to December 2025. Predefined inclusion and

exclusion criteria were applied, and the selection process was conducted independently by three reviewers.

Results: The selected studies revealed multiple challenges in the early diagnosis of Lyme disease, including the low sensitivity of serological tests in initial stages, variability in clinical manifestations, difficulty in distinguishing Lyme disease from other autoimmune and infectious diseases, and the need for more specific and sensitive diagnostic tools.

Conclusions: Early and differential diagnosis of Lyme disease continues to represent a significant challenge. It is imperative to improve diagnostic strategies, develop more precise biomarkers, and promote continuous medical education to optimize the timely recognition and management of this disease.

Keywords: Lyme disease, Early diagnosis, Differential diagnosis, Neuroborreliosis.

Resumo

Introdução: A doença de Lyme representa um importante desafio diagnóstico devido à sua ampla variabilidade clínica e às limitações das ferramentas diagnósticas disponíveis. O diagnóstico precoce e diferencial é essencial para evitar complicações graves e tratamentos inadequados.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA 2020. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, abrangendo publicações entre janeiro de 2020 e dezembro de 2025. Aplicaram-se critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, e o processo de seleção foi conduzido de forma independente por três revisores.

Resultados: Os estudos selecionados evidenciaram múltiplos desafios no diagnóstico precoce da doença de Lyme, entre eles a baixa sensibilidade dos testes sorológicos nas fases iniciais, a variabilidade nas manifestações clínicas, a dificuldade em distinguir a doença de outras patologias autoimunes e infecciosas, e a necessidade de ferramentas diagnósticas mais específicas e sensíveis.

Conclusões: O diagnóstico precoce e diferencial da doença de Lyme continua a representar um desafio significativo. É imprescindível melhorar as estratégias diagnósticas, desenvolver biomarcadores mais precisos e promover a educação médica contínua para otimizar o reconhecimento e o manejo oportuno desta doença.

Palavras-chave: Doença de Lyme, Diagnóstico precoce, Diagnóstico diferencial, Neuroborreliose.

Introducción

La enfermedad de Lyme o borreliosis es una infección zoonótica producida por la picadura de la garrapata del género *Ixodes*, que transmite la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Steere et al., 2016). Siendo una de la enfermedad vectorial más común en zonas templadas, regiones como América del Norte, Europa y Asia, incrementando su incidencia en las últimas décadas debido a procesos ecológicos, climáticos y de urbanización (Kugeler et al., 2021). La fase inicial de la enfermedad clínica es inespecífica y se caracteriza por la presencia de síntomas tales como fiebre, cefalea, fatiga y artralgias, estando los casos, muchas veces, acompañados de eritema migrans, una lesión cutánea que aumenta de tamaño, la cual exhibe el claro patrón en diana (Stanek et al., 2012). Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes pueden experimentar erupciones atípicas, las cuales presentan maculas homogeneizadas o purpúricas que impiden su localización oportuna (Reed, 2002).

La difícil complejidad de la enfermedad queda acentuada por la posibilidad de presentar complicaciones muy importantes, tales como la neuroborreliosis (que se presenta como tal meningitis, parálisis facial, neuropatías periféricas) y la carditis de Lyme, que frecuentemente se presenta con bloqueos auriculoventriculares de alto grado y, eventualmente, con arritmias como la fibrilación auricular (Rizzoli et al., 2011).Tales secuelas no sólo ponen de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz y de la correcta identificación de la enfermedad, sino que también muestran consecuencia del retraso diagnóstico, que llevan, por el contrario, al daño neurológico irreversible o al compromiso cardíaco más importante.

El reto diagnóstico se aumenta, además, en los casos en los que surgen patologías con síndromes de superposición como la arteritis de células gigantes, las infecciones víricas o las enfermedades autoinmunes cuya clínica puede confundir a los signos de la enfermedad de Lyme (Halperin, 2015). En poblaciones pediátricas, la falta de historia de picadura de garrapata y presentación de lesiones cutáneas poco típicas determina el rumbo erróneo de un diagnóstico que atribuye los síntomas a reacciones alérgicas o infecciones víricas frecuentes (Nigrovic et al., 2008).

En este marco, el presente artículo pretende estudiar los retos en el diagnóstico temprano y diferencial de la enfermedad de Lyme a partir de una revisión sistemática de la literatura reciente, centrándose en las limitaciones de las prácticas diagnósticas actuales, en ciertas características clínicas de las presentaciones atípicas y estrategias emergentes para mejorar la precisión diagnóstica. La adecuada comprensión de estos aspectos es muy importante para disminuir la carga

Pol. Con. (Edición núm. 106) Vol. 10, No 5, Mayo 2025, pp. 3253-3271, ISSN: 2550 - 682X

de complicaciones crónicas como la artritis persistente o la disfunción neurológica irreversible, y para optimizar los resultados clínicos de los pacientes afectados.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basándonos en la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021), con el objetivo de identificar los principales desafíos en el diagnóstico temprano y el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme, publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025.

Formulación de la pregunta de revisión

La pregunta de investigación se formuló de acuerdo con el esquema PICO (tabla 1), adaptado para revisiones de fenómenos clínicos:

Tabla 1. Esquema PICO.

Población (P):	Pacientes sospechosos o diagnosticados de enfermedad de Lyme
Fenómeno de interés (I):	Métodos de diagnóstico temprano y diagnóstico diferencial.
Comparación (C):	No aplica.
Resultados (O):	Identificación de desafíos y limitaciones en el diagnóstico.

Pregunta específica:

¿Cuáles son los principales desafíos en el diagnóstico temprano y el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme reportados en la literatura científica entre 2020 y 2025?

Criterios de inclusión y exclusión

En esta revisión sistemática se incluyeron estudios originales, observacionales, y revisiones sistemáticas que seleccionaron los problemas del diagnóstico temprano y diferencial de la enfermedad de Lyme. Los artículos fueron seleccionados entre aquellos publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025, en inglés o en español, además con acceso completo al texto. Se consideraron solo aquellos trabajos que abordaban algún aspecto clínico, metodológico o epidemiológico del proceso diagnóstico. Se excluyeron las cartas al editor, los artículos de opinión, las editoriales, los resúmenes de congresos, las comunicaciones cortas y la disponibilidad solo del resumen. También se excluyeron los estudios que, aun haciendo referencia a la enfermedad de

Lyme, no exploraban de forma específica los problemas del diagnóstico temprano o los problemas del diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de los artículos se realizó de forma sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, tomando como periodo las publicaciones de los años 2020 a 2025 (desde enero de 2020 a diciembre de 2025). Para ello se definieron términos controlados y palabras clave de la enfermedad de Lyme y de los retos diagnósticos los cuales fueron enlazados a través de los operadores booleanos.

La búsqueda fue realizada para localizar aquellos artículos que tocaban los aspectos sobre el diagnóstico temprano y el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme. Los términos incluidos en la búsqueda, los operadores booleanos que se utilizaron y las bases de datos utilizadas se recogen en la (Tabla 2).

Tabla 2. Estrategias de búsqueda mediante operadores booleanos.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Encontrados	Seleccionados
PubMed	("Lyme disease" OR "Borreliosis") AND ("early diagnosis" OR "diagnostic challenges" OR "differential diagnosis" OR "misdiagnosis")	10/04/2025	148	35
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("Lyme disease" OR "Borreliosis")) AND (TITLE-ABS-KEY("early diagnosis" OR "diagnostic challenges" OR "differential diagnosis" OR "misdiagnosis"))	10/04/2025	334	46
Web of Science	(TS=("Lyme disease" OR "Borreliosis")) AND (TS=("early diagnosis" OR "diagnostic challenges" OR "differential diagnosis" OR "misdiagnosis"))	10/04/2025	117	29
TOTAL			599	110

Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se determinó en tres fases. La primera fase supuso la eliminación de todos los registros duplicados extraídos de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. A continuación, se realizó la lectura de títulos y resúmenes para evaluar la pertinencia de los mismos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente establecidos. Finalmente, los artículos preseleccionados fueron sometidos a una lectura en texto completo para verificar la inclusión de los mismos.

La selección de los estudios se produjo de forma independiente por dos revisores. En los casos donde existieron discrepancias referidas a la inclusión o exclusión de algún estudio, estas se discutieron, con un tercer revisor hasta llegar a un consenso, de este modo el proceso se caracterizó por su rigor y por su objetividad.

El proceso completo para la identificación, cribado, la evaluación de elegibilidad y la inclusión de los estudios queda expuesto en el Diagrama de flujo PRISMA 2020, que se presenta en la (Figura 1).

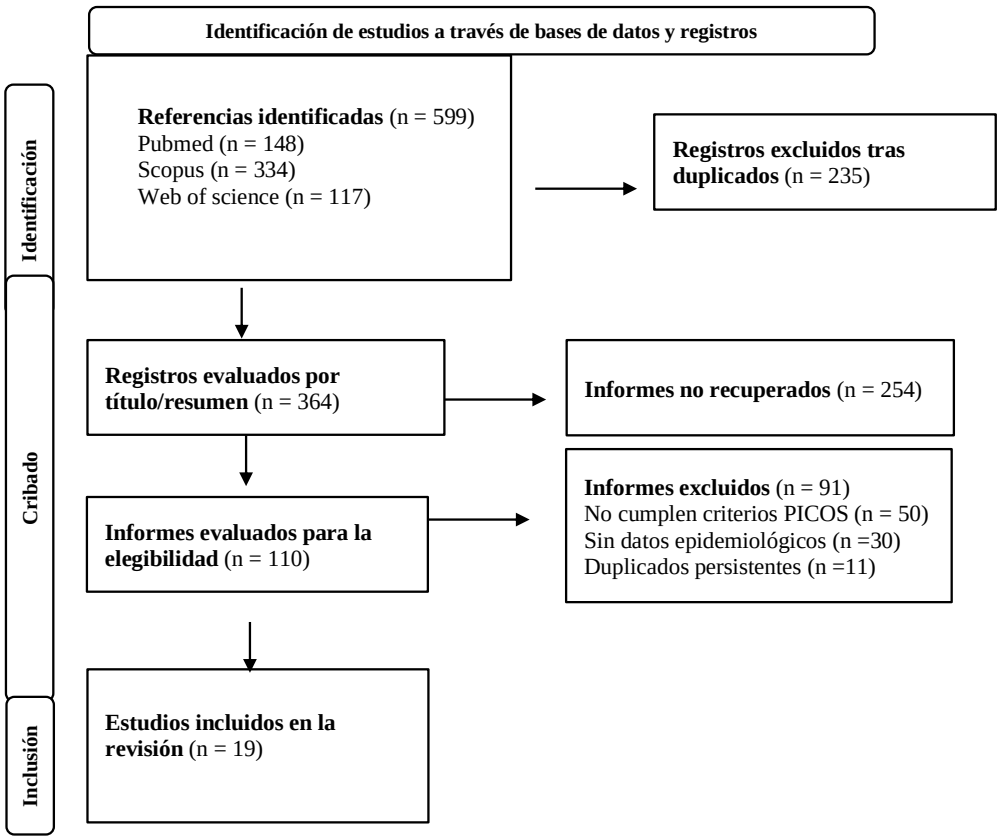

Figura 1. Resultados de la búsqueda (Diagrama de flujo – PRISMA)

Resultados y discusión

Extracción de datos

La (Tabla 3) muestra los artículos localizados a partir de la búsqueda bibliográfica sistemática llevada a cabo por el equipo de autores. Cada artículo fue evaluado de manera sistemática a partir de sus características para encontrar información que permitiera responder a la pregunta de investigación formulada. Posteriormente, todas las referencias fueron revisadas minuciosamente para asegurar su localización y que proporcionaran información con la que pudiera responder a los objetivos de la revisión. La selección y síntesis de la evidencia se organizaron aplicando las pautas de la metodología PRISMA, las cuales se siguieron en cada una de las etapas en las que se desarrolló el trabajo.

Tabla 3. Artículos seleccionados

Autor.	Título	Objetivo	Categoría	Resultados principales	Conclusión
(Yehudina & Trypilka, 2021)	Lyme Borreliosis as a Trigger for Autoimmune Disease	Investigar cómo la borreliosis de Lyme puede actuar como un desencadenante de enfermedades autoinmunes.	Diagnóstico diferencial (confusión con enfermedades autoinmunes).	Se identificó que Lyme puede inducir respuestas autoinmunes mediante la mimetización molecular y activación inmune.	La enfermedad de Lyme puede actuar como un desencadenante para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en individuos predispuestos, principalmente debido a la mimetización molecular y la activación de respuestas inmunes desreguladas.
(Peniche-Lara et al., 2022)	A Multiplex PCR assay for a differential diagnostic of rickettsiosis, Lyme disease and scrub typhus	Evaluar una PCR multiplex para diagnosticar diferencialmente enfermedades transmitidas por vectores.	Diagnóstico diferencial (método de distinción entre patógenos).	La PCR multiplex mostró alta especificidad y sensibilidad para distinguir entre rickettsiosis, Lyme y tifus de matorral.	La PCR multiplex demostró ser un método confiable, sensible y específico para distinguir entre enfermedades transmitidas por vectores como rickettsiosis, enfermedad de Lyme y tifus de matorral, facilitando diagnósticos rápidos y precisos.
(Khanna & Goebel, 2024).	Atypical Lyme Disease Rash: A Case Report	Documentar un caso de presentación atípica de exantema asociado a la enfermedad de Lyme.	Caso clínico (Presentación atípica de eritema migrans).	El caso mostró una erupción cutánea atípica sin el clásico eritema migratorio, complicando el	Los médicos deben tener en cuenta las presentaciones atípicas de erupciones cutáneas en la enfermedad de Lyme, ya que estas pueden retrasar el

Pol. Con. (Edición núm. 106) Vol. 10, No 5, Mayo 2025, pp. 3253-3271, ISSN: 2550 - 682X

				diagnóstico inicial.	diagnóstico y el tratamiento oportuno.
(Banadyha et al., 2024).	Giant Erythema in a Child with Lyme Disease	Presentar un caso pediátrico de eritema migratorio gigante asociado con Lyme.	Caso clínico (Eritema gigante en un niño con Lyme).	Se observó un eritema migratorio gigante en un niño que respondió positivamente a un tratamiento antibiótico estándar.	La identificación y el tratamiento temprano de manifestaciones atípicas como el eritema migratorio gigante en niños son esenciales para evitar complicaciones a largo plazo.
(Ivey & Kooshkabadi, 2023).	Third-Degree Atrioventricular Block Secondary to Lyme Disease: A Case Report	Informar sobre un caso de bloqueo auriculoventricular completo causado por Lyme.	Caso clínico (Bloqueo cardíaco por Lyme).	Se resolvió el bloqueo tras tratamiento antibiótico, destacando la asociación entre Lyme y complicaciones cardíacas.	El tratamiento antibiótico puede resolver complicaciones cardíacas graves, como el bloqueo auriculoventricular completo, destacando la importancia de considerar Lyme en casos de síntomas cardíacos inexplicables.
(Shah et al., 2023).	Recombinant protein immunoblots for differential diagnosis of tick-borne relapsing fever and Lyme disease	Evaluar un método basado en inmunoblots para diferenciar Lyme de fiebre recurrente transmitida por garrapatas.	Diagnóstico diferencial.	Los inmunoblots mostraron alta precisión para distinguir las dos enfermedades mediante proteínas recombinantes específicas.	Los inmunoblots basados en proteínas recombinantes ofrecen una herramienta precisa y diferenciada para diagnosticar enfermedades transmitidas por garrapatas como la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme.
(Reifert et al., 2021).	Serum Epitope Repertoire Analysis Enables Early Detection of Lyme Disease with Improved Sensitivity in an Expandable Multiplex Format	Desarrollar un análisis de epítopos séricos para mejorar la detección temprana de Lyme.	Diagnóstico temprano (mejora en sensibilidad).	El análisis mejoró la sensibilidad en etapas tempranas de Lyme y demostró ser escalable para otros diagnósticos.	El análisis del repertorio de epítopos séricos mejora la detección temprana de Lyme, mostrando potencial para expandirse a otros diagnósticos con sensibilidad mejorada.
(Wan et al., 2024).	Through the Eyes of Uncertainty: Giant Cell Arteritis and Lyme Neuroborreliosis	Explorar la coexistencia de neuroborreliosis y arteritis de células gigantes en un caso de pérdida de visión.		El diagnóstico reveló la coexistencia de ambas condiciones, resolviendo los síntomas tras tratamiento inmunosupresor y	La coexistencia de Lyme neuroborreliosis y arteritis de células gigantes puede complicar los diagnósticos diferenciales, pero una combinación de tratamientos específicos puede resolver los síntomas.

Pol. Con. (Edición núm. 106) Vol. 10, No 5, Mayo 2025, pp. 3253-3271, ISSN: 2550 - 682X

	in a Story of Vision Loss			antibiótico.	
(Barkhordarian et al., 2024).	Harbinger of Lyme Carditis: From Atrioventricular Block to Atrial Fibrillation	Presentar un caso de evolución de bloqueo cardíaco a fibrilación auricular debido a Lyme.	Caso clínico (Progresión de bloqueo AV a fibrilación auricular en carditis de Lyme).	El caso destacó una transición de bloqueos cardíacos a fibrilación auricular, que respondió a tratamiento antibiótico.	Lyme puede progresar a complicaciones cardíacas severas, como fibrilación auricular, que responden al tratamiento antibiótico adecuado si se diagnostican a tiempo.
(Hareem et al., 2021).	Medically Refractory Neuroborreliosis Case Presented with Coexistance Involvements of Cranial 7 and 8 Nerves	Documentar un caso de neuroborreliosis refractaria con afectación de nervios craneales VII y VIII.	Caso clínico (Neuroborreliosis refractaria con afectación de nervios craneales.)	El paciente presentó parálisis facial y pérdida auditiva, que no respondió completamente al tratamiento estándar.	Los casos de neuroborreliosis refractaria pueden requerir enfoques de tratamiento más intensivos, especialmente cuando hay afectación de múltiples nervios craneales.
(Gu et al., 2022).	Early Lyme neuroborreliosis manifesting as brachial plexopathy and meningitis in Northwestern Ontario, Canada: A case report	Reportar un caso clínico de neuroborreliosis temprana con manifestaciones atípicas como plexopatía braquial y meningitis.	Caso clínico (Neuroborreliosis temprana como plexopatía braquial).	Diagnóstico confirmado mediante serología positiva para Borrelia burgdorferi. Tratamiento exitoso con ceftriaxona intravenosa seguido de doxiciclina oral.	La enfermedad de Lyme, en aumento en América del Norte, requiere sospecha clínica ante síntomas neurológicos en áreas endémicas. El diagnóstico se apoya en pruebas serológicas y el tratamiento empírico con ceftriaxona o penicilina G es clave en casos graves.
(Hillerdal & Henningsson, 2021).	¿Serodiagnosis of Lyme borreliosis—is IgM in serum more harmful than helpful?	El artículo busca exponer y discutir los problemas que afectan a las pruebas de laboratorio para Lyme, señalando qué no funciona bien y qué se debería mejorar.	Diagnóstico temprano (discusión sobre marcadores iniciales).	La IgM en suero mostró un alto riesgo de falsos positivos. La IgM combinada con la IgG no mejoró significativamente el diagnóstico comparado con IgG sola	El uso de IgM para el diagnóstico de Lyme debe ser limitado y enfocado a casos específicos para evitar sobre diagnósticos y tratamientos innecesarios.
(Khetpal et al., 2021).	A 34-Year-Old Woman with Third-Degree	Reportar un caso raro de carditis de Lyme con bloqueo cardíaco	Caso clínico (Carditis con bloqueo AV y aleteo	Diagnóstico basado en serología y hallazgos clínicos.	Aunque la carditis de Lyme es poco frecuente, este diagnóstico debe ser de alta consideración

Pol. Con. (Edición núm. 106) Vol. 10, No 5, Mayo 2025, pp. 3253-3271, ISSN: 2550 - 682X

	Heart Block and Atrial Flutter Associated with Lyme Carditis	completo y flúter auricular.	auricular).	Tratamiento exitoso con antibióticos intravenosos y cardioversión eléctrica.	clínica en presentaciones de anomalías de la conducción cardíaca con inicio agudo y sin otra causa obvia, particularmente en regiones endémicas de Lyme, como el noreste de los Estados Unidos.
(Boyer et al., 2021).	The emerging tick-borne pathogen Neoehrlichia mikurensis: first French case series and vector epidemiology	Investigar la presencia de *Neoehrlichia mikurensis* en garrapatas y pacientes en Francia, evaluando su distribución geográfica, relevancia clínica y posibles vínculos con enfermedades febriles post-picadura de garrapata.	Diagnóstico diferencial (coinfecciones o patógenos alternativos).	*Neoehrlichia mikurensis* es un patógeno emergente relevante en el diagnóstico de fiebre y complicaciones trombóticas en áreas endémicas.	Se detectó *N. mikurensis* en garrapatas del este de Francia y en cuatro pacientes con bacteriemia. Se propone incluirla en el diagnóstico diferencial de anaplasmosis y realizar pruebas en inmunodeprimidos con fiebre inexplicable en áreas endémicas.
(Kobayashi et al., 2022).	Mistaken Identity: Many Diagnoses are Frequently Misattributed to Lyme Disease	Evaluar las condiciones médicas que se diagnostican erróneamente como enfermedad de Lyme en pacientes remitidos a una clínica de enfermedades infecciosas sin evidencia objetiva de infección por *Borrelia burgdorferi*.	Diagnóstico diferencial (exclusión de falsos positivos).	El estudio encontró que el 84% de los pacientes referidos por sospecha de enfermedad de Lyme no tenían evidencia objetiva de infección activa. En su lugar, la mayoría fueron diagnosticados con otras condiciones, como ansiedad, fibromialgia o fatiga crónica.	La enfermedad de Lyme es frecuentemente diagnosticada, ya que muchos pacientes presentan otras condiciones que explican sus síntomas.
(Aucott et al., 2022).	Risk of post-treatment Lyme disease in patients with ideally-treated early Lyme disease: A prospective	Evaluar si los pacientes con antecedente de enfermedad de Lyme (LD) tienen mayor probabilidad de cumplir con los criterios de enfermedad de Lyme	Diagnóstico temprano (impacto del manejo inicial).	El 13.7% de los pacientes con Lyme temprano tratado desarrollaron síntomas persistentes (PTLD), con mayor riesgo en mujeres y personas con antecedentes	A pesar del tratamiento ideal, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas prolongados, lo que resalta la necesidad de un mejor seguimiento y comprensión del PTLD.

	cohort study.	posterior al tratamiento (PTLD) en comparación con aquellos sin antecedente de LD.		traumáticos	
(Kortela et al., 2021).	Suspicion of Lyme borreliosis in patients referred to an infectious diseases clinic: what did the patients really have?	Evaluar las condiciones subyacentes a los síntomas en pacientes con sospecha de borreliosis de Lyme (LB) que fueron remitidos a una clínica de enfermedades infecciosas.	Diagnóstico diferencial.	En 47% de los pacientes, la borreliosis de Lyme fue considerada improbable, y se encontraron diagnósticos alternativos en el 29%, como afecciones musculoesqueléticas y neurológicas.	Muchos pacientes diagnosticados erróneamente con borreliosis de Lyme tenían condiciones subyacentes diferentes, resaltando la necesidad de diagnósticos más exhaustivos.
(Elkhadrawi et al., 2023).	Improving Lyme disease testing with data driven test design in pediatrics	Desarrollar un algoritmo de diagnóstico más rápido y específico para la enfermedad de Lyme en pacientes pediátricos, utilizando modelos computacionales basados en datos retrospectivos.	Diagnóstico temprano (mejora en métodos de testeo).	Se desarrolló un algoritmo basado en datos que mejoró la precisión del diagnóstico de la enfermedad de Lyme en niños, alcanzando un 92.36% de precisión.	El diseño de prueba basado en datos permite diagnósticos más rápidos y específicos de Lyme en pediatría, reduciendo falsos negativos y positivos.
(Curtis et al., 2022)	Characterization of Immunological Responses to *Borrelia* Immunogenic Protein A (BipA), a Species-Specific Antigen for North American Tick-Borne	Evaluar la proteína inmunogénica A de Borrelia (rBipA) como un antígeno diagnóstico específico para diferenciar infecciones de fiebre recurrente transmitida por garrapatas.	Diagnóstico diferencial.	rBipA mostró una fuerte reactividad con su especie específica en sueros de animales infectados y no presentó reactividad cruzada con la enfermedad de Lyme.	rBipA tiene el potencial de ser un antígeno diagnóstico específico para diferenciar las infecciones de fiebre recurrente transmitida por garrapatas de la enfermedad de Lyme.

	Relapsing Fever				

La enfermedad de Lyme continúa planteando importantes obstáculos para su diagnóstico temprano y para el diagnóstico diferencial, lo que se debe a la diversidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y a las limitaciones de los procedimientos de diagnóstico. Se encuentra entre los principales obstáculos la amplia variabilidad en la presentación cutánea inicial, ya que, aunque se reconoce al clásico eritema migrans en forma de "diana" como la forma característica, múltiples estudios han documentado presentaciones atípicas: desde las máculas homogéneas a lesiones purpúricas o las manifestaciones neurológicas tempranas, parálisis facial o la afección de múltiples nervios craneales (Hareem et al., 2021; Khanna & Goebel, 2024; Banadyha et al., 2024). Estas variantes clínicas, especialmente en poblaciones pediátricas, aumentan el riesgo de diagnósticos incorrectos o de realizar diagnósticos con retraso.

Técnicamente hablando, la baja sensibilidad de las pruebas serológicas estándares en fases iniciales es un gran problema. Las pruebas como ELISA o Western Blot son consideradas pruebas estándar pero se basan en la respuesta humoral que requiere semanas en aparecer (Ivey & Kooshkabadi, 2023; Hillerdal & Henningsson, 2021). El retraso de la respuesta inmune es a su vez responsable de falsos negativos en pacientes estudiados en las fases iniciales de la infección. También se pueden encontrar problemas de reactividad cruzada con otros patógenos, como *Treponema pallidum* y especies que producen fiebre recurrente, lo cual añade un grado de complicación al diagnóstico diferencial (Shah et al., 2023; Curtis et al., 2022).

En la práctica cardiológica, la identificación de la carditis de Lyme es especialmente complicadaya que, el avance progresivo de los bloqueos auriculoventriculares hacia arritmias más importantes, como la fibrilación auricular, se puede triviar con otras enfermedades cardiovasculares no infecciosas cuando los antecedentes epidemiológicos no están a la vista (Barkhordarian et al., 2024; Khetpal et al., 2021). Esta dificultad en el diagnóstico ha sido igualmente observada en presentaciones neurológicas donde la superposición con entidades como la arteritis de células gigantes o la meningitis viral puede llevar a no poner el diagnóstico en la balanza clínica (Wan et al., 2024; Gu et al., 2022).

Otro problema importante se halla en la lectura de los resultados serológicos positivos persistentes, donde la persistencia de anticuerpos IgM postratamiento puede llevar a confusiones respecto al diagnóstico de infección activa (Kobayashi et al., 2022) dado que en ausencia de signos clínicos pueden inducir diagnósticos que confundan contagios de enfermedad de Lyme con patologías como fiebres producidas por Anaplasma o Babesia, cuyo cuadro puede confundirse o incluso enmascarar la enfermedad de Lyme (Peniche-Lara et al., 2022).

Las mejoras en las técnicas moleculares van corrigiendo algunas de estas limitaciones, por ejemplo, la detección de *Borrelia burgdorferi* por medio de PCR ha mejorado la sensibilidad diagnóstica en fases precoces (Reifert et al., 2021; Shah et al., 2023), así como los inmunoblot que emplean proteínas recombinantes específicas para OspC, flagelina, entre otros, han mejorado la especificidad y disminuido los resultados positivos en poblaciones de bajo riesgo (Shah et al., 2023).

El descubrimiento de nuevos biomarcadores, como la proteína C6, así como los ensayos de repertorio de epítopos séricos (SERA), ofrecen perspectivas esperanzadoras de detección de infecciones activas y de ser diferenciado entre infecciones recientes y pasadas (Reifert et al., 2021). Este tipo de abordaje ha demostrado tener una eficacia especial en pediátricos y en presentaciones atípicas en las que las técnicas tradicionales no han sido efectivas (Banadyha et al., 2024; Yehudina & Trypilka, 2021).

A nivel global, en el diagnóstico diferencial, los nuevos estudios insisten en la correcta diferenciación de la enfermedad de Lyme de otras enfermedades por garrapatas como la fiebre recurrente por garrapatas (TBRF) (Curtis et al., 2022). La introducción de antígenos específicos como GlpQ y BipA en los ensayos de detección ha sabido ayudar a la mejora en la diferenciación entre las infecciones, reduciendo diagnósticos erróneos y el tipo de tratamientos aplicados.

Por último, hay que señalar que, si bien la aplicación de pruebas multiplex que permiten detectar diferentes patógenos que se transmiten a partir de garrapatas mediante el uso de estas tecnologías representa un avance significativo, su uso en la práctica clínica diaria aún es escaso (Peniche-Lara et al., 2022). La entrada de estas tecnologías en los algoritmos clínicos de rutina será de importancia para avanzar en la eficiencia y precisión del diagnóstico en áreas endémicas.

Conclusión

El diagnóstico precoz y diferencial de la enfermedad de Lyme sigue siendo un desafío más importante en la práctica clínica actual. Si consideramos la variabilidad clínica, la frecuencia de presentaciones atípicas y las limitaciones de los test serológicos actuales, el diagnóstico precoz de la enfermedad se complica enormemente. En este sentido, la revisión sistemática ha enfatizado la necesidad de avanzar en el diagnóstico, potenciando los métodos de laboratorio, incrementando la especificidad mediante biomarcadores, y reforzando la formación continuada de los profesionales sanitarios. Solo un diagnóstico incrementado por un enfoque de la enfermedad técnico, por la sospecha clínica y por la formación continua permitirá disminuir la carga de las complicaciones crónicas y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por esta zoonosis tan compleja.

Referencias

1. Aucott, J. N., Yang, T., Yoon, I., Powell, D., Geller, S. A., & Rebman, A. W. (2022). Risk of post-treatment Lyme disease in patients with ideally-treated early Lyme disease: A prospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, *116*, 230-237. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.033
2. Banadyha, N., Rogalskyy, I., & Komorovsky, R. (2024). Giant Erythema in a Child with Lyme Disease. *Infection and Drug Resistance*, *Volume 17*, 4343-4348. https://doi.org/10.2147/IDR.S489845
3. Barkhordarian, M., Grijalva, M., Kolla, A., Stein, A., & Nemirovsky, D. (2024). Harbinger of Lyme Carditis: From Atrioventricular Block To Atrial Fibrillation. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, *14*(4). https://doi.org/10.55729/2000-9666.1363
4. Boyer, P. H., Baldinger, L., Degeilh, B., Wirth, X., Kamdem, C. M., Hansmann, Y., Zilliox, L., Boulanger, N., & Jaulhac, B. (2021). The emerging tick-borne pathogen *Neoehrlichia mikurensis*: First French case series and vector epidemiology. *Emerging*

Microbes & Infections, *10*(1), 1731-1738. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1973347

5. Curtis, M. W., Krishnavajhala, A., Kneubehl, A. R., Embers, M. E., Gettings, J. R., Yabsley, M. J., & Lopez, J. E. (2022). Characterization of Immunological Responses to *Borrelia* Immunogenic Protein A (BipA), a Species-Specific Antigen for North American Tick-Borne Relapsing Fever. *Microbiology Spectrum*, *10*(3), e01722-21. https://doi.org/10.1128/spectrum.01722-21
6. Elkhadrawi, M., Lopez-Nunez, O., Akcakaya, M., & Wheeler, S. E. (2023). Improving Lyme disease testing with data driven test design in pediatrics. *Journal of Pathology Informatics*, *14*, 100300. https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100300
7. Gu, K., Boodman, C., Orr, P., & Wuerz, T. (2022). Early Lyme neuroborreliosis manifesting as brachial plexopathy and meningitis in Northwestern Ontario, Canada: A case report. *Medicine*, *101*(45), e31576. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000031576
8. Halperin, J. J. (2015). Nervous System Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, *29*(2), 241-253. https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.002
9. Hareem, A., Dabiri, I., Zaheer, N., & Burakgazi, A. Z. (2021). Medically Refractory Neuroborreliosis Case Presented with Coexistance Involvements of Cranial 7 and 8 Nerves. *Neurology International*, *13*(1), 125-129. https://doi.org/10.3390/neurolint13010012
10. Hillerdal, H., & Henningsson, A. J. (2021). Serodiagnosis of Lyme borreliosis—Is IgM in serum more harmful than helpful? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *40*(6), 1161-1168. https://doi.org/10.1007/s10096-020-04093-2

11. Ivey, M. C., & Kooshkabadi, M. (2023). Third-Degree Atrioventricular Block Secondary to Lyme Disease: A Case Report. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.49803

12. Khanna, S., & Goebel, L. J. (2024). Atypical Lyme Disease Rash: A Case Report. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.54779

13. Khetpal, V., Wark, T. W., Masel, R., Tran, C. T., & Haines, P. (2021). A 34-Year-Old Woman with Third-Degree Heart Block and Atrial Flutter Associated with Lyme Carditis: A Case Report. *American Journal of Case Reports*, *22*. https://doi.org/10.12659/AJCR.933789

14. Kobayashi, T., Higgins, Y., Melia, M. T., & Auwaerter, P. G. (2022). Mistaken Identity: Many Diagnoses are Frequently Misattributed to Lyme Disease. *The American Journal of Medicine*, *135*(4), 503-511.e5. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.10.040

15. Kortela, E., Kanerva, M., Kurkela, S., Oksi, J., & Järvinen, A. (2021). Suspicion of Lyme borreliosis in patients referred to an infectious diseases clinic: What did the patients really have? *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(7), 1022-1028. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.022

16. Kugeler, K. J., Schwartz, A. M., Delorey, M. J., Mead, P. S., & Hinckley, A. F. (2021). Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(2), 616-619. https://doi.org/10.3201/eid2702.202731

17. Nigrovic, L. E., Thompson, A. D., Fine, A. M., & Kimia, A. (2008). Clinical Predictors of Lyme Disease Among Children With a Peripheral Facial Palsy at an Emergency Department in a Lyme Disease–Endemic Area. *Pediatrics*, *122*(5), e1080-e1085. https://doi.org/10.1542/peds.2008-1273

18. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, *74*(9), 790-799. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016

19. Peniche-Lara, G., Moo-Salazar, I., & Dzul-Rosado, K. (2022). A Multiplex PCR assay for a differential diagnostic of rickettsiosis, Lyme disease and scrub typhus. *Journal of Vector Borne Diseases*, *59*(2), 178-181. https://doi.org/10.4103/0972-9062.337506

20. Reed, K. D. (2002). Laboratory Testing for Lyme Disease: Possibilities and Practicalities. *Journal of Clinical Microbiology*, *40*(2), 319-324. https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.319-324.2002

21. Reifert, J., Kamath, K., Bozekowski, J., Lis, E., Horn, E. J., Granger, D., Theel, E. S., Shon, J., Sawyer, J. R., & Daugherty, P. S. (2021). Serum Epitope Repertoire Analysis Enables Early Detection of Lyme Disease with Improved Sensitivity in an Expandable Multiplex Format. *Journal of Clinical Microbiology*, *59*(2), e01836-20. https://doi.org/10.1128/JCM.01836-20

22. Rizzoli, A., Hauffe, H. C., Carpi, G., Vourc'h, G. I., Neteler, M., & Rosà, R. (2011). Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*, *16*(27). https://doi.org/10.2807/ese.16.27.19906-en

23. Shah, J. S., Burrascano, J. J., & Ramasamy, R. (2023). Recombinant protein immunoblots for differential diagnosis of tick-borne relapsing fever and Lyme disease. *Journal of Vector Borne Diseases*, *60*(4), 353-364. https://doi.org/10.4103/0972-9062.383641

24. Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *The Lancet*, *379*(9814), 461-473. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7

25. Steere, A. C., Strle, F., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W. R., Li, X., & Mead, P. S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(1), 16090. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90

26. Wan, L., Yan, A., Reese, E., Thomas, J., & Kissinger, M. (2024). Through the Eyes of Uncertainty: Giant Cell Arteritis and Lyme Neuroborreliosis in a Story of Vision Loss. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.53623

27. Yehudina, Y., & Trypilka, S. (2021). Lyme Borreliosis as a Trigger for Autoimmune Disease. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.18648

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).