

Terapia con Tetraciclina para la Enfermedad de Lyme crónica

Sam T. Donta *From Boston University Medical Center and Boston Veterans Affairs Medical Center, Boston, Massachusetts*

Traducido por Miguel A. Ramírez Ortega, Veterinario. Avila (España)

Doscientos setenta y siete pacientes con la Enfermedad de Lyme crónica fueron tratados con tetraciclina durante entre 1 y 11 meses (media, 4 meses); los resultados para estos pacientes fueron generalmente buenos. En total,

20% de los pacientes se curaron; 70% de los pacientes mejoraron en su enfermedad, y el tratamiento falló para

10% de los pacientes. La mejoría frecuentemente no tuvo lugar en varias semanas; tras 2 meses de tratamiento, 33% de los pacientes mejoraron significativamente de su enfermedad (con un grado de mejoría de

75%–100%), y tras 3 meses de tratamiento, el 61% de los pacientes habían mejorado significativamente.

Los resultados del tratamiento para los pacientes seronegativos (20% del total de pacientes) fueron similares a los de los pacientes seropositivos. El Western blot mostró reacciones a una o más proteínas específicas de *Borrelia burgdorferi*

Para el 65% de los pacientes con ELISA negativo. Mientras que la edad, sexo, y eritema migrans previo no estaba relacionado con mejor o peor respuesta al tratamiento, una historia de mayor duración de los síntomas o tratamiento antibiótico estaba asociada con plazos de tratamiento superiores para alcanzar mejoría o curación. Estos resultados apoyan el

uso de cursos de tratamiento más largos en pacientes con la Enfermedad de Lyme crónica.

Se necesita conducir ensayos controlados para confirmar estas observaciones.

Reimpresión o correspondencia: Dr. Sam T. Donta, Boston University Medical Center, 88 East Newton Street, Evans 6th Floor, Boston, Massachusetts 02118.

Clinical Infectious Diseases 1997;25(Suppl 1):S52–6

Este artículo es de dominio público.

El espectro clínico de la enfermedad causada por *Borrelia burgdorferi* se conoce desde los primeros 1900s, aún cuando el organismo causante no fue identificado hasta 1982 [1–3]. En Europa, la enfermedad fue descrita en principio en términos neurológicos [4], mientras que en los EE.UU. (donde la enfermedad fue descrita primero como una agrupación de casos de artritis en niños de Old Lyme, CT), se enfatizó inicialmente en las manifestaciones articulares [5]. De hecho, la definición de caso de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) incluye artritis pero no artralgias y otros síntomas neurológicos [6]. Es desde entonces que se ha llegado a reconocer que los síntomas crónicos que consisten en fatiga y dolor músculo-esquelético, parestesias, y otras disfunciones neuropsiquiátricas son síntomas típicos de la Enfermedad de Lyme crónica [7–9]. El apoyo laboratorial para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme tras la fase de eritema migrans ha sufrido de la carencia de tests sensibles y definitivos: ELISA ha resultado poco fiable [10, 11]; western immunoblot ha resultado más sensible pero más difícil de realizar y estandarizar; y el análisis PCR del ADN es insuficientemente sensible [12]. Más aún, ninguno de estos tests de laboratorio se deben usar para estimar el grado de infección, su duración, o su pronóstico. El tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica está también definido de forma inadecuada. Aunque se han hecho recomendaciones para 1 mes de tratamiento [13], no se han realizado ensayos para probar o apoyar este criterio. La mayoría de los médicos en práctica es este área consideran que se necesita una mayor duración del tratamiento para obtener mejoría significativa o curación [14]. A causa de nuestra experiencia positiva inicial con la terapia de tetraciclina para pacientes con síntomas compatibles con los de la enfermedad de Lyme crónica [15], gran número de pacientes fueron tratados con este antibiótico.

Los resultados del tratamiento con tetraciclina para 277 pacientes vistos entre 1988 y 1995 se refieren a continuación.

Pacientes y Métodos Los pacientes fueron vistos en Clínica de la enfermedad de Lyme de la Universidad de Connecticut (Farmington, CT) entre 1988 y 1993 y en el Centro de la Universidad de Boston (Boston) desde 1993 a 1995. Estos pacientes descritos aquí son aquellos cuyos síntomas existían por 3 meses con o sin

historia de picadura de garrapata (29% con picadura conocida) o erupción cutánea (44% con erupción cutánea conocida). El criterio de inclusión fue una combinación de al menos dos de tres conjuntos de síntomas principales: fatiga, dolencias neurológicas (ej. parestesias, disfunción cognitiva, y dolores radicales), y afectación músculo- esquelética (ej. artralgias, mialgias, y debilidad). Bastantes pacientes tenían otros síntomas como alteraciones visuales y auditivas, palpitaciones, y disfunción gastrointestinal y genitourinaria (la combinación de síntomas principales y otros síntomas también se ha registrado en otros estudios [7 –9, 14]). Todos los pacientes fueron evaluados para diagnósticos alternativos como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, y otros desórdenes neurológicos. A algunos pacientes se les había diagnosticado Fibromialgia y/o Síndrome de Fatiga Crónica; si estos pacientes reunían el criterio de inclusión clínica, se les ofrecía un ensayo de terapia con tetraciclina .

La evaluación serológica desde 1988 a 1993 incluyó ELISA y western immunoblot realizado en el Centro de Salud de la Universidad de Connecticut (Farmington, CT); aquellas evaluaciones desde 1993 a 1995 incluían ensayos de captura de IgM y western immunoblot efectuados por Laboratorios BBI/ North American (New Britain, CT). Ambos laboratorios tienen rígidos programas de control de calidad y han participado en la evaluación de tests de laboratorio para la enfermedad de Lyme [10]. El Western immunoblot se consideraba que era positivo si había una o más reacciones a las proteínas específicas a *B. burgdorferi* (i.e., 23 kD, 31 kD, 34 kD, 39 kD, y 83 kD); se encontraron reacciones a varias proteínas específicas para la mayoría de los pacientes, y se hallaron reacciones a al menos dos proteínas (e.g., 23 kD y 41 kD) para todos los pacientes.

Los pacientes fueron tratados con tetraciclina clorhidrato (500 mg tres veces al día) antes o entre comidas. El tratamiento se continuaba hasta que los síntomas del paciente se resolvieran o el estado del paciente mejorara. Para aquellos paciente cuyos síntomas se resolvieran completamente, el tratamiento generalmente se prolongaba por un mes más. Para aquellos pacientes cuyo estado mejoraba pero cuyos síntomas no se resolvían, el tratamiento generalmente se continuaba por uno o dos meses más antes de interrumpirlo o cambiar de terapia. Para aquellos pacientes en que el tratamiento fallaba, la terapia se continuaba por al menos tres meses antes de considerarla un fracaso.

Una curación se definía como la ausencia de síntomas por al menos 1 año o más a continuación del cese de la terapia; mejoría significativa se definía como una recuperación > 75% de la funcionalidad normal previa, tal como lo evaluaba el paciente. Los pacientes cuyos síntomas se resolvieron completamente al final del tratamiento pero que posteriormente tenían síntomas recurrentes tras cesar la terapia con tetraciclina se consideraron como mejoría

Significativa pero no curados; estos pacientes a menudo recaían en las 2–6 semanas siguientes a la terapia.

Resultados

La reactividad serológica y la respuesta al tratamiento. Un total de 277 pacientes fueron tratados con tetraciclina por 1 mes o más. Una comparativa de los resultados del EIA (Enzimo Inmuno Análisis) y western immunoblot para estos pacientes es mostrada en la tabla 1. En conjunto, EIA o western immunoblot mejorado fue positivo para el 81% de los pacientes. EIA fue positivo para el 29% de los pacientes, y el western immunoblot fue positivo para 81% de los pacientes. Mientras que el EIA fue positivo para el 0.8% de los pacientes para los que el western immunoblot fue negativo, el EIA fue negativo para el 52% de los pacientes para los que el western immunoblot fue positivo.

Tabla 1. Comparación de los resultados del western immunoblot y EIA para 254 pacientes con la enfermedad de Lyme crónica.

EIA	Western immunoblot	
	Positivo	Negativo
Positivo	72 (28)	2 (0.8)
Negativo	133 (52)	47 (18.5)

NOTA. Los datos son el número (%) de los 254 pacientes para los que el test serológico era positivo.

Tabla 2. Comparación de los resultados del tratamiento de la enfermedad de Lyme Crónica de acuerdo con los resultados serológicos.

Resultados de los test serológicos	No. (%) of patients with treatment outcome		
	Curación	Mejoría	Fallo
EIA			
Positivo	10 (14)	51 (74)	8 (12)
Negativo	34 (22)	105 (70)	12 (8)

Western immunoblot			
Positivo	38 (20)	137 (71)	18 (9)
Negativo	10 (26)	25 (66)	3 (8)

Una comparación de los resultados del tratamiento de acuerdo con la seropositividad o seronegatividad es mostrada en la tabla 2. No hay diferencias significativas en el resultado del tratamiento entre aquellos pacientes para los que el western immunoblot o el EIA fue positivo y aquellos pacientes que fueron seronegativos.

La edad, sexo, y respuesta al tratamiento. La edad de los pacientes tratados con tetraciclina variaba de 13 a 75 años (media, 39 años). No había diferencias en la respuesta al tratamiento en función de la edad (datos no mostrados). Dos terceras partes de los pacientes eran mujeres; había una tendencia a un menor número de curaciones (14% frente a 32%, respectivamente) y más fallos (11% frente a 7%, respectivamente) para mujeres que para hombres (tabla 3).

Duración de síntomas previos y respuesta al tratamiento. Pacientes cuyos síntomas han estado presentes por > 1 año tienen menor número de curaciones y más fallos al tratamiento que aquellos pacientes cuyos síntomas han estado presentes por < 1 año (tabla 4). Pacientes con síntomas por > 3 años responden peor que aquellos con síntomas por 1–3 años o < 1 año. La duración previa de los síntomas estaba también directamente correlacionada con el tiempo al comienzo de alguna mejoría (ej. cuanto mayor era la duración previa de los síntomas, mayor era el tiempo hasta que se apreciaban algunos signos de mejoría; tabla 5). La media de tiempo hasta el comienzo de alguna mejoría era de 0.9 meses.

El grado de mejoría a los 2 y 3 meses tras el comienzo de la terapia con tetraciclina es mostrada en la figura 1. Para 2 meses de terapia, la media del grado de mejoría era 50%–75%, con solo una tercera parte de los pacientes que creyeran que su estado había mejorado significativamente (grado de mejoría, 75%–100%); para 3 meses, 61% de los pacientes creían consideraban que su estado había mejorado el 75%.

Table 3. Comparación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica según el sexo.

Sexo	No. (%) of patients with treatment outcome		
	Curación	Mejoría	Fallo
Hombre	27 (32)	51 (61)	6 (7)
Mujer	22 (14)	115 (75)	17 (11)

Tabla 4. Comparación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica según la duración previa de los síntomas

Duración (y) previa De los síntomas	No. (%) de pacientes con respuesta al tratamiento		
	Curación	Mejoría	Fallo
< 1	33 (28)	78 (67)	6 (5)
1–3	9 (15)	45 (75)	6 (10)
> 3	7 (11)	43 (71)	11 (18)

Duración del tratamiento y respuesta al tratamiento. Los pacientes fueron tratados por desde tan sólo 1 mes hasta tanto como 11 meses (media, 4 meses). La mayoría de los pacientes fueron tratados por entre 3 y 6 meses. La duración del tratamiento fue correlacionada con la duración previa de los síntomas (datos no mostrados).

Tratamiento previo y respuesta al tratamiento. Pacientes que fueron tratados con algún antibiótico en algún momento previo al comienzo de la terapia con tetraciclina tenían menos curaciones (16% frente al 31%, respectivamente) y generalmente un resultado más pobre que aquellos que no fueron previamente tratados (tabla 6). Estos pobres resultados no eran dependientes de la duración previa de los síntomas.

Respuesta al tratamiento y reactividad serológica.

Los resultados del western immunoblot para los primeros 86 pacientes estudiados antes y después del tratamiento se muestran en la tabla 7. El Western immunoblotting fue positivo para IgM para 94% de los pacientes sintomáticos, y la IgM fue el único anticuerpo encontrado para el 36% de estos pacientes. Con un tratamiento exitoso, el grado de seropositividad de la IgM decrecía al 25%, comparado con un grado del 69% para la seropositividad a la IgG; 22% de los pacientes se hicieron seronegativos.

Retratamiento y respuesta al tratamiento. 98 paciente que resultaron curados o cuyo estado mejoró al final del tratamiento pero que tuvieron síntomas recurrentes fueron vueltos a tratar con antibióticos (tabla 8). 50 de estos pacientes recibieron otro curso de tetraciclina (índice de curación, 28%; mejoría significativa, 70%). De 35 pacientes tratados con una combinación de un macrólido e hidroxiclороquina, 74% se curaron o consideraban que su estado habían tenido una mejoría adicional. De 13 pacientes tratados con ceftriaxona IV, uno se curó, y 10 notaron una mejoría significativa de su estado.

Discusión El criterio y los métodos óptimos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica están por ser definidos. La mayoría de los médicos en práctica usan una definición clínica que incluye una combinación de síntomas y signos con o sin confirmación serológica positiva [14], pero hay algunos que defienden que el diagnóstico requiere serologías positivas [16]. Se hizo una recomendación en un encuentro de autoridades territoriales de salud pública en el otoño de 1995 de que el western blot se hiciera sólo para confirmar resultados positivos de EIAs usado como paso previo [6]. Según nuestros resultados y un sondeo entre médicos [14], con este proceder no se diagnosticarían el 50% de los casos de la enfermedad de Lyme crónica. Hasta que mejores criterios sean establecidos, sería conveniente recomendar que el western immunoblot, especialmente para IgM, sea solicitado para todos los pacientes que reúnan el criterio clínico. Reacciones a IgM pueden representar reactivación de enfermedad latente o infección persistente como se ha apreciado en otras infecciones crónicas (ej., toxoplasmosis). La enfermedad de Lyme seronegativa es una entidad reconocida [17–19] (K. Kezler, R. C. Tilton, M. Manak, and S. T. Donta, datos no publicados), y nuestros resultados demuestran que pacientes con síntomas clínicos similares que eran seronegativos tienen respuestas al tratamiento antibiótico que son indistinguibles de las de los pacientes seropositivos (incluyendo aquellos que reúnen el criterio actual del CDC). Estos hallazgos también sugieren que las respuestas de anticuerpos circulantes no son la correlaciones más relevantes de la presencia o actividad de la enfermedad. Hasta que haya mejores tests de diagnóstico disponibles para documentar la presencia y extensión de la infección, el criterio clínico debe ser el fundamento del diagnóstico. El tratamiento óptimo para la enfermedad de Lyme crónica está por ser diseñado. Hasta la fecha no ha y ensayos clínicos controlados, aún parece que hay fuerte polémica en cuanto al tipo y duración de la terapia antibiótica [20]. En contraste, existe el consenso de que un curso de 3 a 4 semanas de terapia con una tetraciclina o antibiótico beta-lactámico parece conseguir un resultado favorable para las manifestaciones iniciales de la enfermedad de Lyme (eritema migrans) [13]. Aunque está todavía por ser establecido se todos o la mayoría de los casos de la enfermedad de Lyme crónica se deben a infección persistente, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que es una infección persistente y proveen las bases para una aproximación razonable a su tratamiento. El fundamento para el uso de tetraciclina clorhidrato para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Lyme crónica proviene de diversa observaciones. Una observación era que los pacientes vistos en nuestra clínica de la enfermedad de Lyme habían sido tratados previamente con antibióticos beta-lactámicos, incluyendo ceftriaxona IV, rutinariamente no se curaban o no consideraban que su estado mejorara significativamente, incluso después de varios meses de terapia; los test serológicos para la mayoría de estos pacientes eran inequívocamente positivos. Otra observación era que los pacientes tratados con doxiciclina (100 mg dos veces diarias) tenían alguna mejoría en su estado que no era sustancial. Cuando las propiedades farmacológicas de la doxiciclina y la tetraciclina clorhidrato se comparan, la absorción de doxiciclina es a menudo mejor a dosis comparables, pero 500 mg de tetraciclina 3 veces diarias alcanza niveles séricos superiores que 100 mg de doxiciclina dos veces al día [21]. Debido a que la doxiciclina está además ligada fuertemente a las proteínas (loa que contribuye a su más prolongada vida media), la cantidad de droga libre disponible para difundirse en los tejidos es inferior a la de la tetraciclina [21]. Una tercera observación era la hipótesis de que la enfermedad de Lyme crónica es una infección intracelular persistente. Esta hipótesis

Tabla 5. Comparación del comienzo de la mejoría de la enfermedad de Lyme crónica según la duración previa de los síntomas.

Duración previa de los síntomas (N° de pacientes) indicado (w)	Porcentaje de pacientes con el tiempo de mejoría							
	1	2	3	4	5–6	7–8	9–12	13–16
< 1 años (122)	12	48	12	17	7	2	1	1
1–3 años (73)	5	26	24	24	16	4	1	0
> 3 años (74)	1	28	9	24	23	9	5	1

Tabla 6. Comparación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica en relación al tratamiento antibiótico previo.

tratamiento previo	(no. (%) de pacientes) con respuesta al tratamiento		
	Curación	Mejoría	Fallo
Si	27 (16)	123 (73)	19 (11)
No	22 (31)	44 (63)	4 (6)

Encuentra explicación en lo que es conocido para otras enfermedades crónicas infecciosas, la mayoría de las cuales, si no todas tienen una distribución intracelular (ej. infecciones por *Chlamydia*, *Legionella*, *Leishmania*, *Rickettsia*, y *Mycobacterium tuberculosis*). Una localización intracelular podría además explicar las dificultades que tienen los antibióticos beta-lactámicos como tratamiento de la enfermedad de Lyme; esta localización se sustenta en el dato de un modelo de cultivo para la infección por *B. burgdorferi* en la que la ceftriaxona era inefectiva contra los organismos intracelulares [22].

Nuestros resultados muestran que un curso de 3 a 6 meses de tratamiento está asociado con la curación o mejoría significativa en 80%–90% de los pacientes con la enfermedad de Lyme crónica. El determinante más importante de la duración y resultado del tratamiento parece ser la duración de los síntomas antes de la terapia con tetraciclina (tablas 4 y 5). Se apreciaba que la mejoría comenzaba tan pronto como 1–2 semanas, pero en pacientes con síntomas por >1 año, el comienzo de alguna mejoría frecuentemente no ocurría antes de las 4 - 6 semanas de comenzar a administrar la terapia. No debería ser sorprendente si los pacientes y médicos concluyeran que esta forma de terapia fuera inefectiva cuando no había mejoría tras 3–4 semanas de terapia. Este grado de mejoría lenta puede correlacionarse mejor con organismos para los que la tasa de multiplicación y metabolismo son lentos, como es conocido para *B. burgdorferi* [23]. Especulamos que la frecuencia con que se observan ciclos de mejoría y recaída es coherente con las actividades metabólicas cambiantes de una población heterogénea de espiroquetas.

Nuestros resultados también muestran que la tetraciclina es aparentemente efectiva resolviendo síntomas asociados con la función del SNC (ej. cognición y emociones); estos síntomas son probablemente secundarios a encefalopatía. Estudios recientes con primates no humanos han demostrado que el SNC, especialmente las funciones sensoriales, es el mayor objetivo de la infección por *B. burgdorferi* [24]. En este escenario, la penetración de la tetraciclina no parecería ser una limitación importante, como podría ser en una meningitis. Nuestros resultados sugieren que la respuesta para los pacientes con síntomas compatibles con los de la enfermedad de Lyme crónica es generalmente buena cuando la tetraciclina es administrada por 3–6 meses. Aunque este método es relativamente simple y económico, requiere ser confirmado por ensayos clínicos controlados comparando cursos más prolongados de terapia con cursos más breves de terapia. Serían de gran interés también ensayos que compararan los resultados de la terapia con beta-lactámicos iv con el tratamiento con tetraciclina.

Tabla 7. Resultados del western immunoblot antes y después del tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica.

Resultado	No. (%) de pacientes indicando el resultado	
	Sintomáticos (n † 64)	Asintomáticos (n † 32)
IgG	4 (6)	17 (53)
IgM	23 (36)	3 (9)
IgG e IgM	37 (58)	5 (16)
Sin anticuerpos	0	7 (22)

Tabla 8. Comparación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Lyme crónica con respecto al retratamiento.

Retratamiento	No. of patients with treatment outcome		
	Curación	Mejoría	Fallo
Tetraciclina	14	35	1
Macrolido y hidroxiclороquina	4	22	9
Ceftriaxona IV	1	10	2

Referencias

1. Afzelius A. Erythema chronicum migrans. Acta Derm Venereol (Stockh) 1921; 2:120–5.
2. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifesta-1995; tions of Lyme disease. Ann Intern Med 1983; 99:76–82.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease —a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216:1317–9.
4. Bannwarth A. Chronische lymphocytare meningitis entzündliche polyneu-16. ritis and “rheumatismus.” Arch Psychiatr Nervenkr 1941; 113: 284–376.
5. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. Ann Intern Med 1977; 86:685–98.
6. Centers for Disease Control. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diag- nosis of Lyme Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 590–1.
7. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical out- comes of Lyme disease. Ann Intern Med 1994; 121:560–7.
8. Asch ES, Bujak DI, Wiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454–61.
9. Fallon B, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psy- chiatry 1994; 141:1571–83.
10. Fister RD, Weymouth LA, McLaughlin JC, Ryan RW, Tilton RC. Compar- ative evaluation of three products for the detection of *Borrelia burgdorf- eri* antibody in human serum. J Clin Microbiol 1989; 37:2834–7.
11. Hedberg CW, Osterholm MT. Serologic tests for antibody to *Borrelia burgdorferi*—another Pandora’s box for medicine? Arch Intern Med 1990; 150:732–3.
12. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. JAMA 1992; 267:1364–7.
13. Luft BJ, Gorevic PD, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. A perspec- tive on the treatment of Lyme borreliosis. Rev Infect Dis 1989; 11(suppl 6):S1518–25.
14. Ziska MH, Donta ST, Demarest F. A survey of physician opinions and preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease. Infection manifesta-1995; 23:1–5.
15. Donta ST. Improvements in the diagnosis and treatment of Lyme disease [abstract no 95]. In: Program and abstracts of the 5th International Conference on Lyme Borreliosis (Arlington, VA). 1992. polyneu-
16. Johnson BJB, Robbins KE, Bailey RE, et al. Serodiagnosis of Lyme dis- ease: accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA and immunoblotting. J Infect Dis 1996; 174:346–53.
17. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al. Survival of *Borrelia burg- dorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. Infection 1989; 17:6.
18. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, et al. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. J Clin Neuro Ophthalm 1993; 13: 155–61.
19. Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM, et al. Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: correlation with clinical manifestations and serologic responses. Am J Clin Pathol 1996; 105:647–54.
20. Lightfoot RW, Luft BJ, Rahn DW, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive sero- logic result for Lyme disease. Ann Intern Med 1993; 119:503–9.
21. Kucers A, Bennett NMCK, eds. The use of antibiotics. 2nd ed. London: William Heinemann Medical Books, 1975:390–2.
22. Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. J Infect Dis 1992; 166:440–4.
23. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984; 57:521–5.
24. Pachner AR, Delaney E, O’Neill T, Major E. Inoculation of nonhuman primates with the N40 strain of *Borrelia burgdorferi* leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease. Neurology 1995; 45:165–72.