

TRABAJO FIN DE GRADO  
Grado en Psicología

# **Memoria en la enfermedad de Lyme: una revisión teórica**

Klara Hemmerich  
Tutora: María Ángeles Alonso Rodríguez

Curso Académico: 2016-17

Departamento de Psicología Básica  
Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**ABSTRACT**

This report studies if and how memory functioning can be impaired due to Lyme disease, by reviewing the existing literature on this matter. While there's an abundance of case reviews and studies that analyze symptoms in a qualitative manner, empirical studies still seem to be rather infrequent on this subject. The 16 studies included in this report are divided into two sections considering the age of the participants: 6 studies refer to a pediatric population and the remaining 10 regard adult patients. The negative effects of Lyme disease seem to be more notable in adult populations as in children. When cognitive impairment is found, it shows as both, visual and verbal, memory difficulties, problems for organizing and planning and also, attention problems. Conclusions extracted from neuropsychological testing refer to a greater frontal lobe deficit, whereas neuroimaging shows a reduced blood flow in the parietal and posterior temporal lobes. These findings implicate the need for further investigation, especially with a prospective and longitudinal design, as there are still many gaps regarding the definition of the different stages of the disease, the course of the disease itself and the long term effect of antibiotic therapy.

**Key words:** Lyme disease, neuroborreliosis, memory, cognitive function

## RESUMEN

El presente trabajo pretende explorar la posibilidad y calidad de problemas de memoria causados por la enfermedad de Lyme, a través de una revisión de la literatura existente. Ante la vasta cantidad de revisiones y estudios que se acercan a esta cuestión de manera cualitativa o a través de estudios de casos, el acercamiento empírico a dicho problema es mucho más reducido. Las 16 investigaciones finalmente revisadas en este trabajo se dividieron en cuanto a la población en 6 estudios que trabajan con una muestra infantil, mientras que los 10 restantes lo hacen con pacientes adultos. En general, tanto los déficits asociados a la enfermedad de Lyme, como las secuelas a largo plazo se muestran de manera más pronunciada en adultos. En aquellos casos donde se encuentra un déficit en el funcionamiento cognitivo, se manifiesta en forma de problemas de memoria, visual y verbal, problemas para planificar y organizar, y dificultades atencionales. En base a la evaluación neuropsicológica se concluye que existe un patrón de afectación relacionado sobre todo con funciones circunscritas al lóbulo frontal, mientras que los estudios de neuroimagen avalan un patrón de afectación indicativo de un menor flujo sanguíneo en los lóbulos parietales y temporales posteriores. Estos hallazgos indican la necesidad de investigaciones futuras, especialmente prospectivas y longitudinales de cara a aclarar las inconsistencias que actualmente existen para la definición de las etapas de la enfermedad, el desarrollo de la misma y los efectos a largo plazo de la terapia antibiótica.

**Palabras clave:** enfermedad de Lyme, neuroborreliosis, memoria, funcionamiento cognitivo

Cuando en 1975 múltiples jóvenes en Old Lyme (Connecticut, EEUU) comenzaron a presentar síntomas indicativos de artritis, se les diagnosticó artritis reumatoide juvenil. Sin embargo, un escrutinio más detallado de los signos y síntomas que presentaban reveló que el síndrome ocurría en clusters (es decir, presentaba una alta incidencia en cuanto a cronología y geografía) y afectaba no sólo a jóvenes, sino también a niños y adultos. Se trataba, de hecho, de una nueva enfermedad causada por la transmisión de espiroquetas de la bacteria *borrelia burgdorferi*. Estos casos integran las primeras ocurrencias registradas de lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como enfermedad de Lyme (en inglés *Lyme Borreliosis*). Se trata de una enfermedad transmitida por vectores, a través de la picadura de garrapatas de mamíferos.

La enfermedad de Lyme puede afectar a cualquier órgano, pero parece ser más común en la piel, el corazón, el sistema nervioso y las articulaciones. Uno de los síntomas más frecuente es el *Erythema migrans*: se presenta en forma de una zona de irritación en la piel y cursa de manera, generalmente, indolora. Cuando llega a afectar al sistema nervioso, existen algunos autores que defienden que se suele dar una triada de manifestaciones neurológicas, integrada por meningitis, neuritis craneal y radiculoneuritis. A pesar de poder manifestarse de manera incompleta, presenta una imagen clínica identificable (Pachner & Steere, 1985).

La enfermedad suele seguir tres etapas. Una primera, temprana y localizada, donde la infección está sujeta al punto donde se produjo la picadura. Una segunda etapa, donde se habla de enfermedad de Lyme de diseminación temprana, donde la bacteria comienza a propagarse por

todo el cuerpo. Por último, una tercera etapa, de diseminación tardía, donde la bacteria se ha propagado por todo el cuerpo.

Además de las 3 categorías anteriormente definidas, la enfermedad cuenta con dos etapas más, cuya existencia ha dado pie a posicionamientos muy contrarios entre autores. Por un lado, se habla del *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome*, el cual carece de una definición estandarizada, pero recoge una serie de síntomas típicos que pueden darse a pesar de haber finalizado adecuadamente el tratamiento con antibióticos. Se trata de síntomas de baja especificidad, que podrían aparecer en cualquier proceso inflamatorio como por ejemplo: fatiga, reducción de la velocidad de procesamiento, dificultades con procesos mnésicos y labilidad emocional. Por otro lado, se habla también de *Chronic Lyme Disease*, que se reconoce como una etapa controvertida puesto que engloba un conjunto de síntomas que no cuentan con un respaldo científico que las ligue a una infección por la *borrelia burgdorferi* (Gerstenblith & Stern, 2014).

En cuanto al tratamiento, el más usual para esta enfermedad es el antibiótico, como por ejemplo el *ceftriaxone*, con buenos resultados a corto plazo en cuanto a la remisión de síntomas físicos y la mejora de las capacidades cognitivas. Sin embargo, se observa una recaída al nivel cognitivo una vez el antibiótico es discontinuado (Fallon et. al., 2008), lo cual implica que aún se requiere una mejora de la estrategia de tratamiento para rehabilitar el estado cognitivo a largo plazo.

Existe una vasta cantidad de definiciones de casos con una historia clínica que incluye afectación por la enfermedad y subsecuentes déficits cognitivos (Bloom, Wyckoff, Meisner & Steere, 1998; Staniloiu, Woermann & Markowitsch, 2014; Bienfang, McKenna, Papaliadis, Gonzalez & Stemmer-Rachamimov, 2011), además de artículos periodísticos donde personas narran su experiencia y comentan la existencia de estos déficits. Pero, ¿qué se ha encontrado a

nivel objetivo? Este trabajo pretende revisar la literatura existente sobre la posibilidad y cualidad de afectaciones de memoria a raíz de la enfermedad de Lyme, incluyendo los estudios objetivos y validados en este campo.

## MÉTODO

### *Criterios de inclusión*

#### Criterios relativos a los estudios:

1. Población de los estudios: selección de la muestra de pacientes según criterios uniformes.
2. Referencia a una afectación cognitiva, y en particular el proceso mnémico.
3. Estudio. Deben cumplirse una de las siguientes dos condiciones:
  - a. Existencia de un grupo de control (o en su defecto una comparación con baremos)
  - b. Estudio longitudinal prospectivo (seguimiento de una misma muestra) o retrospectivo (analizando bases de datos que hacen un seguimiento del mismo paciente).
4. Resultados: se incluyen los estudios a revisar, independientemente de los resultados obtenidos en los mismos.

#### Criterios relativos al documento:

1. Estatus de publicación: incluyendo documentos publicados (excluyendo aquellos resultados que deriven a una ponencia/conferencia o a material que no ha sido publicado).
2. Idioma de los estudios (incluyendo estudios en inglés, español y alemán).
3. Año de publicación: Inicialmente no se va a restringir la búsqueda a un rango temporal de publicación específico (1994-2017).

*Estrategia de búsqueda*

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: PubMed, Web of Science (WOS) y SCOPUS. A continuación se expone el diagrama de flujo (según los criterios de PRISMA) que indica el modo en el cual se ha llegado a la selección final.

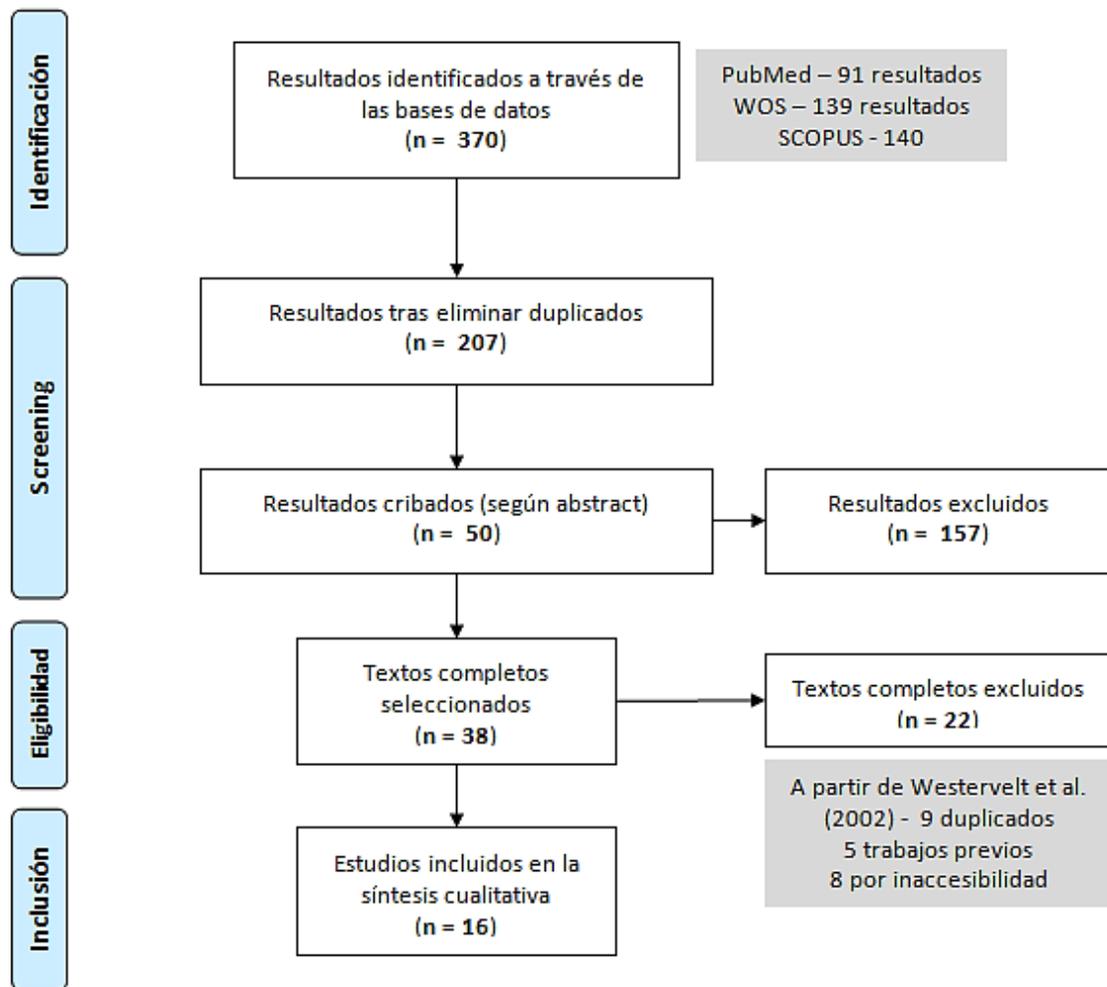


Figura 1. Diagrama de flujo (según normas PRISMA) que ilustra el proceso de revisión teórica.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la revisión de la literatura existente se presentarán en dos apartados, dividiendo los trabajos analizados en función de la edad de la muestra analizada. Un primer apartado recogerá aquellos estudios que emplean una muestra de población infantil y adolescente; mientras que el segundo apartado estará dedicado a los trabajos que emplean una muestra adulta.

### *Resultados I - Muestra infantil y adolescente*

El primer trabajo revisado pretende estudiar si existen secuelas a nivel físico, neurológico y/o neuropsicológico a raíz de la enfermedad de Lyme pasados dos años del inicio de la enfermedad (Adams, Rose, Eppes & Klein, 1994). Para ello Adams y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con una muestra de 41 niños y adolescentes que habían pasado por la enfermedad (6-17 años), en contraste con dos grupos de control (14 niños con enfermedades reumatológicas subagudas y 23 hermanos de los pacientes). Entre estos grupos no se observaron diferencias a nivel médico (físico y neurológico). A nivel neuropsicológico, mediante la Evaluación de Amplio Espectro de la Memoria y del Aprendizaje (Wide Range Assessment of Memory and Learning - WRAML) tampoco se objetivaron diferencias. Sin embargo, dado que en estudios previos realizados con muestras adultas se habían hallado déficits de memoria, se hizo un análisis más detallado de esta variable dividiendo a la muestra según la existencia de un diagnóstico temprano o no, el tipo de tratamiento (intravenoso vs oral), sintomatología simple (erythema migrans en solitario) o síntomas complejos (indicativos de diseminación de la enfermedad). No obstante, dicho análisis continuó sin aportar datos significativos. Finalmente, tampoco se encontró un mayor absentismo escolar en el grupo afectado por la enfermedad - a pesar de que los padres de estos si lo estimaran así. A pesar de esta subestimación en la

asistencia escolar, los padres no indicaron que se hubieran producido cambios significativos en otras áreas. Los autores concluyeron que los niños que recibían un tratamiento adecuado para la enfermedad de Lyme deberían tener un pronóstico de desarrollo normal en lo que respecta sus funciones cognitivas.

Adams y colaboradores publican en 1999 una actualización de su estudio original de 1994, realizando un seguimiento pasados 4 años del mismo. Los autores planteaban que a pesar de que existían estudios con un seguimiento de 2 años que apoyaban la ausencia de secuelas, pudiera existir la posibilidad de que éstas tardasen más tiempo en manifestarse. La muestra del presente estudio queda, por tanto, integrada por 25 de los 41 participantes con enfermedad de Lyme de la cohorte original. Al igual que en el estudio previo, contaron con dos grupos de control: uno con enfermedades reumatológicas subagudas (seronegativos para la enfermedad de Lyme) (n=6) y otro grupo de control integrados por hermanos sanos y cercanos en edad a los participantes (n=11). El protocolo de evaluación fue el mismo al empleado por Adams et al. en 1994, valorando el estado físico, neurológico, neuropsicológico y otras áreas relevantes (como por ejemplo, el rendimiento académico o un inventario de depresión infantil). Tal y como esperaban, se halló un efecto aprendizaje en los resultados entre la evaluación de 1994 y la del presente trabajo. Realizando un análisis de covarianza para comparar la magnitud del cambio a lo largo del tiempo en cada medida específica, no encontraron diferencias entre los grupos, excepto en *picture memory* (uno de los subtest del WRAML), indicativa de una mayor mejora (es decir, un mayor efecto aprendizaje) para el grupo de control que el grupo integrado por los pacientes pediátricos. La conclusión a la que llegaron fue que no hay un deterioro cognitivo como consecuencia o secuela de la enfermedad de Lyme, pasados cuatro años de la contracción de la misma.

Tager y colaboradores (2001) evaluaron las funciones cognitivas de 20 niños y adolescentes (8-16 años) con enfermedad de Lyme crónica comparados con 20 sujetos control sanos. Para la evaluación cognitiva, los autores pretendían replicar un estudio previo (Adams et al., 1994), incluyendo algunas valoraciones complementarias. Encontraron, en primer lugar, un rendimiento general más reducido para el grupo de pacientes con respecto al control (índices generales de la WRAML y la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-III)). En lo que respecta la memoria, se obtuvieron resultados significativos en ciertos apartados de la WRAML: memoria de diseños, de frases y de historias. Tras aplicar una comparación múltiple se evidenció un rendimiento significativamente menor por parte de los pacientes en los índices de memoria general y de memoria verbal, como también en subpruebas relacionadas con el procesamiento visual y auditivo. Además, la capacidad de planificar y las funciones ejecutivas de los pacientes parecían estar comprometida según los resultados en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test - WCST) y algunas subpruebas de la WISC-III. Por último, los pacientes con enfermedad de Lyme también presentaron problemas de atención (Test de Ejecución Continua - Continuous Performance Test (CPT)). La estimación del rendimiento académico y el funcionamiento intelectual premórbido indicó que los niños con enfermedad se hallaban dentro o por encima de la normalidad. Sin embargo, en el grupo experimental se dieron puntuaciones significativamente elevadas en todas las medidas de afectación (distress) y psicopatología según lo informado por padres y niños, además de puntuaciones indicativas de problemas de aprendizaje e hiperactividad (ver *anexo 1*) para las pruebas). Sin embargo, éstas no mostraron relación con el rendimiento cognitivo. Este estudio se caracteriza por emplear una muestra de pacientes que padece la enfermedad de Lyme de manera crónica, y es en lo que Tager y colaboradores se centraron para explicar sus hallazgos. En este

caso sí se evidencian secuelas en la muestra pediátrica estudiada porque se trata de casos donde la detección, el diagnóstico y el subsecuente tratamiento no han sido tan inmediatos como en otros estudios.

Vázquez, Sparrow y Shapiro (2003) realizan un estudio del estado cognitivo a largo plazo de una muestra pediátrica integrada por 43 niños y adolescentes (2-18 años), que habían desarrollado parálisis facial atribuida a la enfermedad de Lyme. En este estudio, en concreto, cuando se habla de efectos a largo plazo se alude a un periodo de 7 meses a 13 años aproximadamente entre el diagnóstico de parálisis facial asociado a enfermedad de Lyme y la evaluación de la investigación. A cada caso se le asociaron 2 participantes control equiparados por edad y sin historial de enfermedad de Lyme (n=86). No toda la muestra accedió a someterse al protocolo de evaluación neuropsicológica, reduciéndose finalmente a 20 participantes. En todas las pruebas los sujetos puntuaron dentro o por encima de la media establecida en los baremos (ver *tabla 1* en anexos). El estudio concluye que, pasado dicho periodo, el funcionamiento cognitivo general (incluyendo funciones mnésicas) de niños con parálisis facial debido a la enfermedad de Lyme era equiparable al de niños que no han tenido dicha enfermedad.

Otro estudio que también considera los resultados a largo plazo de la enfermedad es el de McAuliffe, Brassard y Fallon (2008). Partían de la hipótesis de que una muestra de adolescentes (13-18 años) que habían pasado por la enfermedad de Lyme (presentando *Late-Stage Posttreatment Lyme disease*) tendrían una experiencia subjetiva de pérdida de memoria mayor que las personas del grupo de control. En lo relativo a pruebas objetivas, se esperaba que tuvieran una puntuación menor en fluidez verbal y planificación espacial. Además, se esperaba que tuvieran una mayor dificultad en el contexto escolar (una reducción de las notas académicas

y la asistencia escolar). Se objetivó una correlación del nivel intelectual (medido con la Escala de Inteligencia de Wechsler Abreviada (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, WASI)), la habilidad mnésica (WRAML-II), las funciones ejecutivas (Tower Test) y el rendimiento académico (nota media obtenida del registro escolar). Los adolescentes con Late Stage Posttreatment Lyme Disease presentaban una autoevaluación de su memoria más negativa que los participantes control; pero además se observó un rendimiento más pobre en pruebas objetivas de memoria en todos los dominios de memoria (verbal y visual, como también a corto y a largo plazo, o por reconocimiento) en el grupo experimental. Asimismo, se obtuvo una alta correlación entre el funcionamiento de memoria auto-evaluado y el rendimiento objetivado en las pruebas de memoria, como también en el rendimiento académico. Es decir, los adolescentes de este estudio hacían una adecuada estimación de sus capacidades mnésicas.

Zotter y colaboradores (2013) estudiaron a un grupo de 20 niños (6-16 años) con un historial de enfermedad de Lyme. El estudio cuenta con un grupo de control equivalente con un nivel de salud normal (n=20). No se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos ni en memoria verbal (TAVEC), ni tampoco en memoria visual (RVDLT). Únicamente se objetivan algunas diferencias en el CI total (WISC-IV) siendo este más bajo para el grupo experimental - resultado que queda también reflejado en algunas subpruebas de esta escala (span de dígitos, codificación y vocabulario). También en el Span de Dígitos inversos los pacientes obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores, indicativo de deficiencias en la memoria operativa. Según lo obtenido en la Child Behavior Checklist, ningún niño que ha pasado por la enfermedad de Lyme presentaba (a ojos de sus padres) problemas externalizantes, un 6% presentaba problemas internalizantes y un 23% se hallaba en un rango límite/clínico en lo que respecta indicios psiquiátricos. Mediante una evaluación por checklist para evaluar la capacidad de cada

niño de planificar, organizar, iniciar y mantener una resolución de problemas orientada al futuro (Behaviour Rating Inventory for Executive Functions - BRIEF) se obtuvo que únicamente una fracción de la muestra tenía problemas declarados en sub-escalas relativas a la memoria verbal, planificación y organización. Se concluyó que la aparición de secuelas en forma de déficits neuropsicológicos como consecuencia de la enfermedad de Lyme son poco frecuentes en niños diagnosticados de NBL según criterios europeos.

### *Resultados II - Muestra adulta*

Como punto de partida para este segundo apartado nos centramos en un trabajo de revisión que engloba once estudios sobre el perfil neuropsicológico resultante de esta enfermedad (Westervelt & McCaffrey, 2002). A raíz de la revisión de los once estudios, Westervelt y colaboradores argumentan que, en líneas generales, se produciría un déficit consistente de memoria en pacientes afectados por la enfermedad de Lyme. Estos problemas, serían especialmente marcados en el recuerdo libre en tareas de aprendizaje de listas de palabras (ver Westervelt. & McCaffrey, 1999). Sin embargo, otros estudios (Svetina, Bart & Hilton, 1999; Bujak, Weinsten & Dornbush, 1994) no encontraron resultados significativos. Los resultados de Bujak y colaboradores podrían explicarse por el uso de un grupo de control integrado por personas no completamente sanas, si no por personas que habían pasado por la enfermedad y aparentemente la habían superado. Los resultados parecen ser más consistentes cuando se evalúa el aprendizaje y la memoria verbal con el TAVEC o la SRT, que cuando se emplean subescalas del WMS-III. Esto podría deberse a una discrepancia en el tipo de procesamiento de la información que requieren las pruebas, siendo probable que pruebas de aprendizaje de listas de palabra (como son en TAVEC y el SRT), demanden en mayor medida el uso activo de

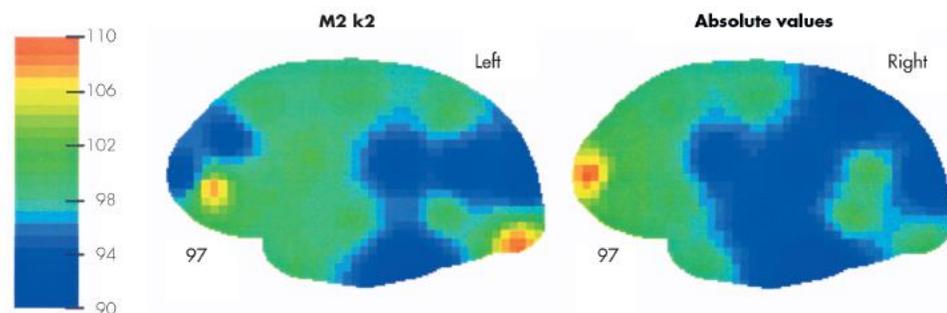
estrategias mnésicas y organizativas (ver, Westervelt et al. 2002). Asimismo, en la línea de lo anterior, se ha visto que pruebas como el TAVEC están ampliamente asociadas a medidas de funcionamiento ejecutivo (planificación y organización de la información y los recursos mentales). En base a los déficits neuropsicológicos objetivados transversalmente en los once estudios, se concluye que la enfermedad de Lyme provoca secuelas que se concentran, sobre todo, a nivel frontal. Estos hallazgos son congruentes con los datos de neuroimagen disponibles para la enfermedad que indican que se produce una mayor activación en los lóbulos frontales en tareas de codificación y recuperación, pues requieren generar una estrategia propia (ver, Westervelt et al., 2002), mientras que tareas de consolidación dependen de manera más pura del hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal relacionadas con las funciones mnésicas (ver, Westervelt et al., 2002). La prevalente afectación frontal parece darse también en ausencia de un correlato neuroanatomopatológico vía neuroimagen, y se asemeja a los patrones típicos de afectación hallados en otras enfermedades infecciosas como HIV o enfermedades autoinmunes. La mayoría de los trabajos revisados incluyeron como variable las posibles consecuencias a nivel psicológico de la enfermedad que podrían explicar que queden mermadas las capacidades cognitivas. En general no se halló una relación entre medidas de depresión y el funcionamiento en memoria. No obstante, dos estudios comentan la existencia de una relación positiva entre estas variables, es decir, a mayor depresión, mayor rendimiento en memoria. Además, parece haber una relación entre la presencia de depresión y un mayor índice de quejas subjetivas de memoria.

A continuación, se enlazan los resultados de la revisión anterior, que incluye estudios hasta 1999 con la literatura hallada. En primer lugar, Barr, Rastogi, Crowder y Korrtte (1999) explican que la memoria es un aspecto complicado y delicado a considerar en el diagnóstico de

la enfermedad de Lyme. Supone tener que distinguir entre quejas de memoria asociadas al proceso infeccioso en sí, de otras debidas a una sensibilidad muy elevada a síntomas cognitivos o secundaria a la depresión. Por este motivo, se proponen estudiar la relación entre una medida objetiva de la memoria, estimaciones subjetivas de la misma y medidas del estado de ánimo en una muestra de 55 pacientes con borreliosis de Lyme, comparándose sus resultados con baremos normativos existentes. En la evaluación neuropsicológica de la memoria (empleando el TAVEC), se obtienen resultados que siguen una distribución normal. Se pone de manifiesto que no hay una concordancia entre los déficits en memoria percibidos por los pacientes y la valoración objetiva de la memoria con pruebas neuropsicológicas validadas. Por último, tampoco se objetivan diferencias en el rendimiento en la prueba de memoria en función de una menor o mayor presencia de sintomatología depresiva.

Otro estudio posterior, pretendían examinar el funcionamiento a nivel cerebral de pacientes afectados por una encefalopatía de Lyme, relacionando medidas del flujo sanguíneo cerebral con resultados de pruebas neuropsicológicas (Fallon, Keilp, Prohovnik, Hertum, & Mann, 2003). Los resultados de este estudio (n=11) indicaron que, por un lado, hay pocos cambios en cuanto al aporte de flujo sanguíneo a regiones de materia gris (comparando las medidas de cada paciente con las de 2 participantes control sanos). Sin embargo, se objetivó una reducción significativa en el aporte sanguíneo a regiones de materia blanca en los pacientes con la encefalopatía de Lyme. Esta reducción del flujo se produjo de manera bilateral en los lóbulos parietales y temporales posteriores. Esta reducción del flujo sanguíneo descrita y se relacionó con resultados significativamente más bajos para los pacientes en dos de las áreas evaluadas mediante pruebas neuropsicológicas: memoria y organización visoespacial (WAIS, WMS y SRT, comparación intergrupo y con los baremos normativos existentes). Se habla de encefalopatía

cuando un proceso infeccioso lleva a afectar al sistema nervioso central, indicando este estudio que la encefalopatía de Lyme parece afectar sobre todo a regiones de sustancia blanca según el patrón de afectación mencionado (representado en la *figura 2*).



*Figura 2.* Patrón de afectación temporal posterior y parietal bilateral en sustancia blanca a causa de la encefalopatía de Lyme (izquierda). Tomada de Fallon et al. (2003).

Kaplan y colaboradores (2003) evaluaron el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con enfermedad de Lyme crónica (es decir, persistente tras el tratamiento apropiado), dentro del contexto de un estudio de la efectividad de un tratamiento antibiótico. Contaron con dos grupos; uno con resultados serológicos negativos ( $n=78$ ), y otro con resultados positivos ( $n=51$ ). Cada uno de ellos fue asignado aleatoriamente a una condición de tratamiento o placebo. En cuanto a la exploración neuropsicológica (TAVEC y Test de Retención Visual de Benton - BVRT) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, ni tampoco puntuaciones significativamente más bajas al comparar a los pacientes con los datos normativos existentes. A través de un inventario de síntomas (MOS), los 125 participantes del estudio indicaron que habían tenido dificultades a nivel cognitivo en mayor o menor grado, lo cual, como se ha visto, no quedaba respaldado por los datos objetivos obtenidos. Los autores concluyen que un auto-informe sobre un posible déficit cognitivo aportado por el paciente no puede considerarse un estimador fiable de la existencia real de un déficit (objetivado con pruebas

neuropsicológicas). En cuanto al tratamiento valorado en este estudio, se concluye que este aporta mejoras en diversas áreas (incluyendo el funcionamiento cognitivo), sin embargo, el efecto se da sin diferenciar entre la seropositividad o la condición de tratamiento (antibióticos vs placebo).

Por su parte, Keilp y colaboradores (2005) estudian a 81 pacientes con enfermedad de Lyme crónica, en comparación con 39 sujetos control, para establecer y buscar un perfil típico de déficit en su funcionamiento intelectual general (WAIS-III: tercera revisión de la Wechsler Adult Intelligence Scale) y, de manera específica en su funcionamiento mnésico (WMS-III: Tercera revisión de la Wechsler Memory Scale). Además de las pruebas Wechsler, se administró el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y una prueba de auto-informe de síntomas. Un análisis discriminativo reveló que los índices de “Delayed Auditory Memory” y Velocidad de Procesamiento, eran por sí solos suficientes para diferenciar/clasificar a los pacientes con enfermedad de Lyme de los participantes control. Los pacientes con Lyme crónica mostraron un ligero déficit en velocidad de procesamiento y memoria que, sin embargo, parecen menos graves que los déficits que se pueden hallar en las fases agudas de la enfermedad. Cabe considerar que las puntuaciones generales de los pacientes con Lyme, se hallaban dentro de la media en ambas escalas. Sin embargo, el CI se encontraba 7 puntos por debajo del nivel premórbido estimado para estos pacientes.

En la línea del estudio de Kaplan y colaboradores (2003) mencionada anteriormente, Fallon y colaboradores (2008) realizan un estudio de la memoria y otras funciones cognitivas dentro del contexto de la valoración de la efectividad de un tratamiento antibiótico para pacientes con una encefalopatía de Lyme. Se trabajó con una muestra de 37 pacientes con enfermedad de Lyme y 20 participantes control. En este estudio se utilizó la WMS-III, obteniéndose diferencias

significativas en el índice de memoria inmediata y, en menor medida, en memoria demorada general. Según los autores estas diferencias en cuanto a memoria exceden ampliamente lo esperado si se observa el CI estimado de los dos grupos (una diferencia superior a una desviación típica de la media).

Eikeland, Ljøstad, Mygland, Herlofson y Løhaugen (2012) realizan un estudio con 50 pacientes con enfermedad de Lyme, mediante varias pruebas neuropsicológicas, que incluían la evaluación de la memoria verbal mediante el TAVEC y la memoria visual mediante el Digit Symbol Recall. En contraste con el grupo control (n=50), se obtuvieron diferencias significativas en las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria, tanto visual como verbal. En la memoria visual se producían problemas para el recuerdo espontáneo de los elementos a memorizar, mientras que en la memoria verbal los problemas se encontraron en el aprendizaje de la lista de interferencia. Los pacientes con enfermedad de Lyme, recordaron menos palabras de esta segunda lista, manifestándose una interferencia de la información anteriormente aprendida sobre este nuevo aprendizaje. Estos hallazgos son indicativos de que, tras el tratamiento por la enfermedad de Lyme, permanecen secuelas a nivel neuropsicológico. Entre los pacientes tratados por NBL se objetiva un perfil indicativo de una reducción del control de impulsos y la velocidad de procesamiento; además de una empobrecida capacidad de aprendizaje verbal y visual.

Chandra, Keilp y Fallon (2013) valoran, entre otros, la atención y la memoria (en general y memoria de trabajo), mediante pruebas neuropsicológicas validadas, empleando una muestra de 37 pacientes con un historial de enfermedad de Lyme previo y presentación de déficits a nivel cognitivo (asociado a la encefalopatía causada por la enfermedad). Estos mismos pacientes habían participado en el estudio de Fallon y colaboradores del año 2008 (ya anteriormente

revisado). En comparación con los baremos existentes, únicamente se objetivó un déficit ligero en un índice de funcionamiento cognitivo general; calculado a partir de puntuaciones en memoria visual y verbal (SRT, y BVRT), razonamiento (“A not B logical reasoning test”) y memoria operativa (“N-Back test”), funcionamiento psicomotor y fluidez verbal. Los autores observaron que, en contraste, se producía un mayor déficit en lo concerniente al funcionamiento físico, y explican las ligeras alteraciones cognitivas con la fatiga experimentada por los pacientes. No se hallaron tampoco relaciones significativas entre el funcionamiento cognitivo, síntomas de ansiedad, de dolor o la percepción del estado de salud general.

La encefalopatía de Lyme, como secuelas a nivel cognitivo de la enfermedad, ha sido descrita ampliamente en EEUU, mientras que en Europa sigue siendo un tema altamente debatido. En el trabajo de Blanc y colaboradores (2014) se describen 20 pacientes con demencia y con serología positiva a Lyme; dentro del contexto de un tratamiento con antibióticos. Se objetiva que 13/20 pacientes padecían de una demencia neurodegenerativa además de serología positiva a anticuerpos de *Borrelia Burgdorferi*, mientras que 7/20 tenían una demencia asociada a la neuroborreliosis. Tras la aplicación del tratamiento antibiótico durante 3 semanas, los 7 pacientes mencionados mostraron una mejora en sus funciones cognitivas, mientras que para los 13 restantes, se objetivó un empeoramiento del estado cognitivo. Por lo tanto, las secuelas de la neuroborreliosis no se dan sólo con síntomas sutiles a nivel neuropsicológico (Mattis Dementia Rating Scale y Mini Mental State Examination, funciones ejecutivas con la “Frontal Assessment Battery”, la memoria episódica verbal con “Free and Cued Selective Reminding Test”, el ROCFT y la Tarea verbal), sino también en forma de demencia de manera clínica, no neurodegenerativa - al verse revertida la sintomatología tras la administración del tratamiento antibiótico. En cuanto a los pacientes que se recuperaron se habla de “Demencia de Lyme” y

resulta notable que sin existencia de una atrofia focal en las pruebas de neuroimagen, el rendimiento en las pruebas a nivel clínico era indicativo de dificultades en la región del lóbulo temporal, especialmente el hipocampo.

Dersch y colaboradores (2015) estudiaron a una muestra de 30 pacientes, obtenida a partir de registros médicos de una clínica asociada a la Universidad de Friburgo, en comparación con 35 personas sanas, sin afectación médica. Se realizó un examen clínico exhaustivo de fatiga, depresión, calidad de vida, memoria verbal y alteración de las capacidades cognitivas. Centrándonos en los resultados referentes a la memoria verbal, que fue medida con la versión alemana del TAVEC, los autores indicaron que el número de palabras recordadas a largo plazo fue la medida más fiable del rendimiento general. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta al recuerdo demorado de una lista de palabras aprendida de manera serial.

Por su parte, Schmidt y colaboradores (2015) extrajeron una muestra de 60 pacientes diagnosticados con neuroborreliosis de los archivos de dos centros neurológicos alemanes, para comparar su rendimiento en una evaluación neuropsicológica con un grupo control de 30 personas. Durante la fase aguda de la enfermedad, un 7% de los pacientes tenía quejas sobre su rendimiento cognitivo. Las alteraciones halladas con mayor frecuencia en la exploración neurológica fueron de carácter sensorial; dolor radicular, hiperestesia y residuos de asimetría facial. En cuanto a la evaluación de las funciones mnésicas, tanto en memoria operativa y la memoria a corto plazo (WMS-R), como el aprendizaje y la memoria a largo plazo de verbal (WMS-R, TAVEC y Test de Aprendizaje Verbal (Verbal Learning Test - VLT) y no verbal (WMS-R, Rey-Osterrieth Complex Figure Task - ROCF, Test de Aprendizaje no Verbal (Non verbal Learning Test - NVLT) y un Test de Aprendizaje y Memoria "Lern und Gedächtnisstest

3” - LGT-3), las puntuaciones típicas medias asociadas al grupo de pacientes eran menores en todas las áreas en comparación con el grupo control. Sin embargo, las medias grupales continuaban estando dentro del rango de la media. En lo que respecta el resto de la evaluación neuropsicológica, sólo se hallaron diferencias significativas en el área de funciones ejecutivas frontales. Se evidenciaron, además, indicios de sintomatología ansiosa (State-trait Anxiety Inventory - STAI y Hospital Anxiety Scale A - HADS-A) y depresiva (Hamilton Depression Scale). Este estudio pone de manifiesto que mientras que no se evidencian signos de atrofia (tomografía por resonancia magnética) y no quedan secuelas a nivel de las funciones mnésicas propiamente dichas, sí se demuestra un desempeño más pobre en funciones ejecutivas relacionadas con el córtex frontal y en el desempeño cognitivo general, como una muestra sutil de secuelas de la neuroborreliosis.

## DISCUSIÓN

En líneas generales, existe una mayor evidencia de secuelas en adultos que en población pediátrica, ya sea por la mayor capacidad de regeneración de este segundo grupo o el diseño de los propios experimentos. Los déficits más comúnmente objetivados se dan para el aprendizaje y memoria, tanto visual como verbal, una reducción de la velocidad de procesamiento y la capacidad atencional, como también problemas en las funciones ejecutivas (relacionadas con organizar y planificar información). Gran parte de los estudios, como también la revisión de Westervelt y colaboradores (2002), coinciden en que el déficit subyacente a estas alteraciones se asocia predominantemente a funciones circunscritas al lóbulo frontal. En cambio, el patrón de afectación hallado por Fallon y colaboradores (2003) mediante pruebas de neuroimagen revela una reducción del flujo sanguíneo en áreas parietales y temporales posteriores. Esto último

coincide en mayor medida con el patrón de afectación temporal (hipocampo) que Blanc y colaboradores (2014) asocian a la “Demencia de Lyme” que describen; como también con la detección de un hipometabolismo en los lóbulos temporales o un patrón de afectación cortical difuso (que incluye regiones temporales), descrita por Newberg, Hassan y Alavi (2002).

No obstante, resulta difícil llegar a conclusiones claras por varios motivos. En primer lugar, en los distintos estudios se trabaja con muestras muy heterogéneas (lugar de procedencia, criterios de selección de la muestra, etc.). Asimismo, también influye el estadio en el cual son valorados los pacientes, pues existirá una variabilidad importante entre manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad - y esto sin contar el impacto de las diferencias individuales y las dificultades de definir adecuadamente estas etapas. Esto nos lleva, además a algunas limitaciones de los estudios presentes. En aquellos estudios en los cuales se trabaja con una muestra que padece la enfermedad de manera crónica no siempre queda cuantificado qué se entiende de manera concreta por cronicidad. Otra limitación a considerar es el efecto aprendizaje resultante de la aplicación de las mismas pruebas en seguimientos sucesivos. Mientras que Adams y colaboradores (1999) tienen en cuenta dicho efecto en el análisis de sus resultados, Blanc y colaboradores (2014) no mencionan cómo operan con esta cuestión.

Una de las conclusiones más recurrentes en la literatura revisada es que no existe una concordancia entre el auto-informe sobre la percepción de pérdida de memoria que experimentan los pacientes y los resultados de pruebas de memoria objetivas, en el sentido de una sobreestimación de los déficits. Esta discordancia ha sido empleada para argumentar en contra de la fiabilidad del propio paciente como informador sobre su estado cognitivo. Sin embargo, sin refutar lo anterior, ¿no podría haber aspectos y usos de la memoria en la vida cotidiana que se escapan de lo que puede apresar una prueba sistemática pero artificial?

En cuanto a la relación entre una alteración del estado de ánimo y los resultados en las pruebas cognitivas, la mayoría de los estudios referidos a una muestra adulta indican que no hay una relación entre estas variables (ver *tabla 2* en anexos). Únicamente Keilp y colaboradores (2005) encontraron una relación ligera entre sintomatología depresiva y alteraciones en la velocidad de procesamiento. Sí se encuentra un mayor número de quejas subjetivas de memoria asociadas a un estado de ánimo más agravado (Barr et al, 1999). En las muestras infantiles, esta variable parece estar menos estudiada, y en base a los datos presentados en los diversos estudios no se pueden llegar a conclusiones claras. Zotter y colaboradores (2013) mencionan problemas internalizantes y psiquiátricos en función de lo informado por los padres de los pacientes pediátricos. Con respecto a esto, cabe considerar el valor de los porcentajes descritos en comparación con el tamaño de la muestra (donde el 6% de la muestra, por ejemplo equivaldría a una persona de la misma) y la ocurrencia de estos problemas naturalmente en sujetos sin ningún tipo de afectación.

Finalmente cabe destacar la importancia del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos de pérdida de memoria para diferenciar una demencia asociada a la enfermedad de Lyme, con otra demencia que sí es neurodegenerativa, como destacan Zetterberg, Mattson y Blennow, (2010). También el trabajo de Blanc y colaboradores (2014) debería servir como incentivo para una mayor estandarización del análisis de LCR en pacientes con demencia, de cara a realizar un diagnóstico diferencial y descartar que pueda tratarse de una alteración que se solapa en sintomatología pero no comparte el carácter de irreversibilidad de las alteraciones mnésicas neurodegenerativas. Otras dificultades con el diagnóstico las explican Czupryna y colaboradores (2007), al hallar que no es necesario cursar con el erythema migrans para tener la enfermedad; como tampoco es necesario tener, en ese caso, problemas a nivel neurológico; sino que existen

casos donde se manifiesta únicamente en forma de problemas de memoria y concentración.

Dadas las dificultades de conceptualización de la propia enfermedad y los estadios con los que cursa, indica la necesidad investigaciones futuras en este sentido.

**REFERENCIAS**

- Adams, W. V., Rose, C. D., Eppes, S. C., & Klein, J. D. (1994). Cognitive effects of Lyme disease in children. *Pediatrics*, *94*(2), 185-189.
- Adams, W. V., Rose, C. D., Eppes, S. C., & Klein, J. D. (1999). Cognitive effects of Lyme disease in children: a 4 year followup study. *The Journal of rheumatology*, *26*(5), 1190-1194.
- Barr, W. B., Rastogi, R., Ravdin, L., & Hilton, E. (1999). Relations among indexes of memory disturbance and depression in patients with Lyme borreliosis. *Applied Neuropsychology*, *6*(1), 12-18.
- Bienfang, D. C., McKenna, M. J., Papaliadis, G. N., Gonzalez, R. G., & Stemmer-Rachamimov, A. (2011). Case 24-2011: a 36-year-old man with headache, memory loss, and confusion. *New England Journal of Medicine*, *365*(6), 549-559.
- Blanc, F., Philippi, N., Cretin, B., Kleitz, C., Berly, L., Jung, B., ... & de Seze, J. (2014). Lyme neuroborreliosis and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(4), 1087-1093.
- Bloom, B. J., Wyckoff, P. M., Meissner, H. C., & Steere, A. C. (1998). Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *17*(3), 189-196.
- Bujak, D. I., Weinstein, A., & Dornbush, R. L. (1996). Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *The Journal of rheumatology*, *23*(8), 1392-1397.
- Chandra, A. M., Keilp, J. G., & Fallon, B. A. (2013). Correlates of perceived health-related quality of life in post-treatment Lyme Encephalopathy. *Psychosomatics*, *54*(6), 552-559.

- Czupryna, P., Kuśmierczyk, J., Zajkowska, J. M., Ciemerych, M., Kondrusik, M., Ciemerych, A., & Pancewicz, S. A. (2007). Clinical forms of neuroborreliosis among hospitalized patients in the years 2000-2005. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 23(134), 103-106.
- Dersch, R., Sarnes, A. A., Maul, M., Hottenrott, T., Baumgartner, A., Rauer, S., & Stich, O. (2015). Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neurology*, 262(11), 2572-2577.
- Eikeland, R., Ljøstad, U., Mygland, Å., Herlofson, K., & Løhaugen, G. C. (2012). European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *European Journal of Neurology*, 19(3), 480-487.
- Fallon, B. A., Keilp, J., Prohovnik, I., Heertum, R. V., & Mann, J. J. (2003). Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic lyme disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 15(3), 326-332.
- Fallon, B. A., Keilp, J. G., Corbera, K. M., Petkova, E., Britton, C. B., Dwyer, E., ... & Sackeim, H. A. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*, 70(13), 992-1003.
- Gerstenblith, T. A., & Stern, T. A. (2014). Lyme disease: A review of its epidemiology, evaluation, and treatment. *Psychosomatics*, 55(5), 421-429.
- Kaplan, R. F., Trevino, R. P., Johnson, G. M., Levy, L., Dornbush, R., Hu, L. T., ... & Klempner, M. S. (2003). Cognitive function in post-treatment Lyme disease Do additional antibiotics help? *Neurology*, 60(12), 1916-1922.

- Keilp, J. G., Corbera, K., Slavov, I., Taylor, M. J., Sackeim, H. A., & Fallon, B. A. (2006). WAIS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(01), 119-129.
- McAuliffe, P., Brassard, M. R., & Fallon, B. (2008). Memory and executive functions in adolescents with posttreatment Lyme disease. *Applied Neuropsychology*, *15*(3), 208-219.
- Newberg, A., Hassan, A., & Alavi, A. (2002). Cerebral metabolic changes associated with Lyme disease. *Nuclear Medicine Communications*, *23*(8), 773-777.
- Pachner, A. R., & Steere, A. C. (1985). The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*, *35*(1), 47-47.
- Schmidt, H., Djukic, M., Jung, K., Holzgraefe, M., Dechent, P., Von Steinbüchel, N., ... & Schmidt-Samoa, C. (2015). Neurocognitive functions and brain atrophy after proven neuroborreliosis: a case-control study. *BMC Neurology*, *15*(1), 139. doi: 10.1186/s12883-015-0386-1
- Staniloiu, A., Woermann, F. G., & Markowitsch, H. J. (2014). Impairments in episodic-autobiographical memory and emotional and social information processing in CADASIL during mid-adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00227
- Svetina, C., B. Bart, W., Rastogi, R., & Hilton, E. (1999). The neuropsychological examination of naming in Lyme borreliosis. *Applied neuropsychology*, *6*(1), 33-38.

- Tager, F. A., Fallon, B. A., Keilp, J., Rissenberg, M., Jones, C. R., & Liebowitz, M. R. (2001). A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *13*(4), 500-507.
- Vázquez, M., Sparrow, S. S., & Shapiro, E. D. (2003). Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics*, *112*(2), e93-e97.
- Westervelt, H. J., & McCaffrey, R. J. (2002). Neuropsychological functioning in chronic Lyme disease. *Neuropsychology Review*, *12*(3), 153-177.
- Zetterberg, H., Mattsson, N., & Blennow, K. (2010). Cerebrospinal fluid analysis should be considered in patients with cognitive problems. *International Journal of Alzheimer's Disease*, doi: 10.4061/2010/163065
- Zotter, S., Koch, J., Schlachter, K., Katzensteiner, S., Dorninger, L., Brunner, J., ... & Hagspiel, S. (2013). Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis. *Neuropediatrics*, *44*(06), 346-353.

## ANEXOS

Tabla 1

*Memoria en muestras infantiles/adolescentes con NBL*

Estudio	Muestra (N)	Criterios de inclusión	Pruebas administradas o estudio	Resultados (tipo de afectación)
<b>Adams et al. (1994)</b>	41 pacientes 14 participantes control 31 part. control (hermanos)	Tratamiento antibiótico adecuado Erythema Migrans (EM) Anticuerpos a <i>Borrelia burgdorferi</i> confirmados por serología	Kaufman Brief Intelligence Test Velocidad de respuesta Grooved Pegboard WCST WRAML CDI	Ausencia de secuelas (2 años tras iniciar la enfermedad)
<b>Adams et al. (1999)</b>	25 pacientes 6 part. control 11 part. control	Idem	Idem	Ausencia de secuelas (4 años tras iniciar la enfermedad)
<b>Tager et al. (2001)</b>	20 pacientes 20 part. control	Exposición a un área endémica Curso característico de la enfermedad además de EM o presencia de anticuerpos a <i>Borrelia Burgdorferi</i>	WISC-III WRAML CPT WCST Clinical Evaluation of Language Fundamentals CDI YSR	Rendimiento mnésico e intelectual general más bajo. Problemas de memoria verbal, procesamiento verbal y auditivo, funciones ejecutivas y atención
<b>Vázquez et al. (2003)</b>	43 participantes (20/43 en el protocolo neuropsicológico) 86 sujetos control	Definición del Center for Disease Control and Prevention	Stanford Binet Children's Memory Scale WMS Kaufman Test of Educational Achievement WCST TMT	Normalidad en el funcionamiento cognitivo de niños con parálisis facial debido a la enfermedad de Lyme
<b>McAuliffe et al. (2008)</b>	25 adolescentes con enfermedad de Lyme crónica	Confirmación serológica EM Diagnóstico 6 meses a 4 años previo al estudio	WASI WRAML-II Tower Test	Funcionamiento mnésico más reducido en pacientes (coincide con autoevaluaciones)
<b>Zotter et al. (2013)</b>	20 niños con NBL 20 sujetos control	Diagnóstico (>4 meses) Tratamiento antibiótico Parálisis facial o meningioencefalitis + anticuerpos a <i>Borrelia burgdorferi</i>	WISC VLMT RVT Five-Point Test Corsi Digit/Digit Span Grooved Pegboard Test	Ausencia de secuelas. Únicamente CI total más bajo + ligera alteración de memoria operativa

Tabla 2

*Memoria en adultos con NBL*

Estudio	Muestra (N)	Criterios de inclusión	Pruebas (memoria) o estudio	Resultados (tipo de afectación)	Influencia del estado de ánimo
<b>Barr et al., 1999</b>	55 pacientes (Baremos)	Exposición a un área endémica Signos y síntomas de EL Confirmación serológica	TAVEC Evaluación subjetiva de la memoria (SRMQ)	Normalidad en pruebas objetivas de memoria ≠auto-informes de alteración subjetiva	No El estado de ánimo sólo influye en quejas subjetivas
<b>Fallon et al., 2003</b>	11 pacientes 22 part. control	Exposición a un área endémica EM Historia de síntomas clínicos típicos Quejas cognitivas actuales tras el tratamiento adecuado	WAIS WMS SRT + Flujo sanguíneo cerebral regional	Reducción del flujo sanguíneo en sustancia blanca asociados a déficits de memoria objetivados en pruebas	No. La depresión no modera la relación entre flujo sanguíneo y funciones mnésicas
<b>Kaplan et al., 2003</b>	125 pacientes (serología positiva, n=78 y negativa, n=51)	Historia de LD adquirida en EEUU Mínimo 1: EM, síntomas cardíacos o neurológicos tempranos, radiculoneuropatía o artritis de Lyme Tratamiento previo en fase aguda	TAVEC BVRT	No hay diferencias en cuanto a serología, ni tampoco en comparación con baremos	No hay datos
<b>Keilp et al., 2005</b>	81 pacientes con EL crónica 39 sujetos control	Criterios CDC Ausencia de anticuerpos para la borrelia burgdorferi Tratamiento previo Problemas cognitivos persistentes a pesar del tratamiento	WAIS-III WMS-III	Déficit en velocidad de procesamiento y memoria en pacientes, de menor gravedad que en la fase aguda y no significativo en función de baremos	Ligera relación entre depresión y déficits de velocidad de procesamiento - Sin relación en otras áreas
<b>Fallon et al., 2008</b>	37 pacientes 20 part. control	Déficit cognitivo leve a moderado Marcados niveles de fatiga, dolor y deficiencias en el funcionamiento físico	WMS-III	Problemas en memoria inmediata y memoria demorada	No hay datos

<b>Eikeland et al., 2012</b>	50 pacientes 50 part. control	Síntomas neurológicos que sugieren enfermedad de Lyme Anticuerpos en LCR Pleocitosis en LCR	TAVEC Digit Symbol Recall	Ligero déficit en un índice cognitivo general	No hay relación
<b>Chandra et al., 2013</b>	37 pacientes (comparados con baremos)	Confirmación diagnóstica Serología positiva Historia de déficit cognitivo (persistente ante el tratamiento) Quejas subjetivas o evidencia objetiva de problemas de memoria	SRT BVRT “A not B logical reasoning test” “N-Back Test”	Ligero déficit en memoria visual	No hay relación
<b>Blanc et al., 2014</b>	20 pacientes 10 part. control	Demencia (antigüedad del diagnóstico $\geq 6$ meses Anticuerpos contra BB en LCR	SRT ROCF	7/20 pacientes con demencia de Lyme (reversible con tratamiento)	No hay datos
<b>Dersch et al., 2015</b>	30 pacientes (reducción a 17) 35 part. Control (red. a 13)	Anticuerpos contra BB en LCR	TAVEC	Normalidad	No se estudia al no hallarse déficits cognitivos
<b>Schmidt et al., 2015</b>	60 pacientes con NBL  30 part. control	Confirmación diagnóstica  Finalización de un tratamiento antibiótico	WMS-R TAVEC “Two back task from the TAP battery”	Menor rendimiento del grupo de pacientes pero dentro de la media No atrofia	No hay relación