



UNIVE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN DE LESIONES VASCULÍTICAS EN
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES
COM ENFERMEDAD DE LYME EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A
DR. EDWIN MANOLO ALARCÓN DE LA LUZ
DIRECTOR DE TESIS:
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DIRECTOR DE TESIS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESORES DE TESIS

DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. MARIA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO
UNIDAD DE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A MIS PADRES Y HERMANO

QUIENES ME HAN HEREDADO EL TESORO MAS VALIOSO QUE PUEDE DARSELE A UN HIJO, AMOR.

QUIENES SIN ESCATIMAR ESFUERZO ALGUNO HAN SACRIFICADO GRAN PARTE DE SU VIDA PAR FORMARME Y EDUCARME.

QUIENES LA ILUSON DE SU VIDA HA SIDO CONVERTIRME EN UNA PERSONA DE PROVECHO.

A QUIENES NUNCA PODRE PAGARLES TODOS SUS DESVELOS NI AUN CON LAS RIQUEZAS MAS GRANDES DEL MUNDO, POR ESTO Y MAS

GRACIAS

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEORICO.....	7
BREVE HISTORIA.....	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	9
PATOGENIA.....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	14
DIAGNÓSTICO:	17
TRATAMIENTO	21
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	22
ANTECEDENTES	24
EPIDEMIOLOGÍA DE LYME EN MEXICO	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
JUSTIFICACIÓN	27
OBJETIVO GENERAL.....	28
MATERIAL Y METODOS	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	32
RESULTADOS FINALES	33
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	38
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
ANEXOS:	42
BIBLIOGRAFÍA	43

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de lesiones vasculíticas en SNC en pacientes pediátricos con enfermedad de Lyme HIMFG que cuentan con estudio de neuroimagen

Problema: Existen reportes de casos de pacientes con presencia de vasculitis en relación a enfermedad de Lyme, sin embargo la asociación es poca en la literatura médica. La vasculitis del SNC es una rara complicación de la borreliosis de Lyme, se ha descrito asociada a encefalitis seguida de vasculitis, donde los antibióticos fallaron en el manejo y mejoría del curso de la enfermedad, la remisión se logro solo después del uso de tratamiento inmunosupresor, sugiriendo así un mecanismo de las lesiones mediados por la inmunidad

Metodología: se realizó un análisis descriptivo, transversal, prospectivo y analítico en pacientes pediátricos de ambos sexos con lesiones vasculíticas en SNC con diagnóstico de Enfermedad de Lyme confirmada mediante Elisa y Western Blot o PCR en el Hospital Infantil de México

Plan análisis estadístico: Se utiliza el programa Excel versión 2010 para la base de datos y el análisis descriptivo. Se calcula la estadística descriptiva para variables cuantitativas, se estimaron medidas de distribución dispersión como media, mediana, para las variables cualitativas se expreso en porcentajes

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme, es una zoonosis emergente en México, transmitida por la mordedura de la garrapata del género *Ixodes*, es una afección multisistémica de comienzo agudo y evolución subaguda o crónica, descrita por primera vez hace ya algunos años, ha llegado a convertirse en la enfermedad transmisible por artrópodos, más frecuente en los EE.UU. Característicamente, aparece en los meses de verano en forma de una mácula cutánea, patognomónica, llamada eritema migrans (EM), que se desarrolla en el sitio de la picadura de la garrapata y provoca posteriormente una respuesta inmunológica anormal, que días, semanas o meses después da lugar a manifestaciones neurológicas, cardíacas o reumatológicas, principalmente.

Clínicamente esta enfermedad es muy parecida a la sífilis por su carácter sistémico y su ocurrencia por estadios. El espectro clínico de la enfermedad se ha ido delimitando, aunque persistan enconadas discusiones, sobre todo relacionadas con las manifestaciones neurológicas crónicas. Guías recientes sobre diagnóstico y manejo de la enfermedad de Lyme en pacientes pediátricos han sido publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), que pueden ayudar a la población médica en general a diferenciar casos entre Lyme y meningitis aséptica, así como para demostrar la pobre sensibilidad de la PCR en líquido cefalorraquídeo. Existe controversia acerca del diagnóstico y manejo del estado crónico de la EL a pesar de la literatura médica reciente. El objetivo de esta tesis no es realizar una revisión extensa de la enfermedad de Lyme, si no concentrar información de una revisión concisa de literatura reciente en lo que respecta a la asociación de lesiones vasculíticas en sistema nervioso central como causante o lesión asociada a neurolyme. Se realiza un análisis ddescriptivo, transversal, prospectivo a través de pacientes pediátricos de ambos sexos con lesiones vasculíticas en SNC con diagnóstico de Enfermedad de Lyme confirmada mediante el uso de técnicas de imagen, RNM, TAC.

MARCO TEORICO

La enfermedad de Lyme, afección multisistémica de comienzo agudo y evolución subaguda o crónica, descrita por primera vez hace ya algunos años, ha llegado a convertirse en la enfermedad transmisible por artrópodos, más frecuente en los EE.UU, representa hasta el 90% de enfermedades trasmisibles por garrapatas. El agente causal de la enfermedad de Lyme es una espiroqueta, *Borrelia Burgdorferi*, al igual que las leptospiros y treponemas, que pertenecen a este género. Es un organismo microaerófilo que crece mejor a 30-35°C en un complejo medio de cultivo líquido nombrado BSK II. El vector principal de la borreliosis de Lyme es una garrapata del género *Ixodes* (garrapata dura). Son vectores competentes: *I. scapularis* (garrapata del venado), *I. pacificus* (garrapata del oeste), en Europa y Asia *I. persulcatus* (garrapata de la taiga) e *Ixodes ricinus* (garrapata de la oveja). En México se ha identificado el vector *Ixodes* en Baja California, la Península de Yucatán, el Golfo de México y la zona noreste de la República. La garrapata *Ixodes* tiene un ciclo de vida de 2 años aproximadamente, con 3 estadios, puede convertirse en vector en cualquier etapa de su ciclo de vida, ya se alimentándose de un hospedero natural de *B. burgdorferi*, como ardillas o ratones, la borreliosis de Lyme, es una zoonosis donde el hombre es un hospedero accidental del agente causal.

BREVE HISTORIA

Desde su descripción original a mediados de los 70, ha sido reportada en 46 estados de E.U.A, Europa, Rusia, China, Japón, África, América del Sur, Australia y en el Ártico. En octubre de 1975 el Departamento de Salud de Connecticut informo sobre un número importante de los hijos de mujeres de tres pequeñas comunidades (Old Lyme, Lyme e East Haddam) estaban sufriendo una artritis reumatoide juvenil. Un grupo de reumatólogos de la Universidad de Yale, encabezados por el profesor *Allen Steere, Malawista* y otros, describieron la enfermedad con el nombre de artritis de Lyme y hallaron una prevalencia de 12,2 por 1 000, frecuencia 100 veces superior a la artritis reumatoide juvenil en EE.UU.

Los primeros estudios sugirieron evidencias epidemiológicas de que se diseminaba por la picadura de una garrapata. El *rash* eritematoso característico que precede a la artritis había sido descrito en 1909 por un dermatólogo sueco, *Afzelius*, con el nombre de eritema migrans, y adelantó la posibilidad de que fuera causado por picadura de garrapatas o algún otro insecto. La primera descripción de esta enfermedad correspondió a *Buchwald* en 1883, quien reportó una lesión atrófica de la piel, llamada por *Herxheimer* y *Hartmann* en 1902 acrodermatitis crónica atrófica. En 1922 *Garin* y *Bujadoux* reportaron una paciente picada por garrapata que presentó el eritema y posteriormente desarrolló dolor radicular con parálisis de un brazo y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR). *Hellestrom*, otro dermatólogo sueco, describió en 1930 un paciente con EM y meningitis, y asoció ambas enfermedades. En 1941 y 1944, *Bannwarth* describió pacientes con meningitis crónica y radiculo neuropatía con o sin parálisis de nervios craneales, síndrome que hoy lleva su nombre y es patognomónico de la neuroborreliosis temprana. La linfadenosis cutánea benigna o linfocitoma fue descrita por otro dermatólogo sueco, *Bafverstedt*, en 1943 y la relacionó con la acrodermatitis crónica atrófica. En 1948 *Lenhoff* demostró la presencia de espiroquetas en las biopsias de piel en casos de EM, lo que inspiró a *Hellestrom* a usar penicilina para su tratamiento en 1951. En 1982 *Willhelm Burgdorfer* y *Allan Barbour* describieron y cultivaron un nuevo agente biológico a partir de la sangre obtenida del tubo digestivo de una garrapata del género *Ixodes*, al que *Jhonson* denominó *Borrelia burgdorferi* en 1984. Esta espiroqueta, entonces desconocida, fue aislada posteriormente por *Steere* y *Benach* de los pacientes con artritis de Lyme. *Ackermann* y *Asbrink* y *Preac-Mursic* en Europa la aislaron en pacientes de EM y síndrome de *bannwarth*, respectivamente, así se demostró el carácter sistémico e infeccioso de la nueva enfermedad, conocida hoy como enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme. Clínicamente esta enfermedad es muy parecida a la sífilis por su carácter sistémico y ocurrencia por estadios. Es por eso que *Pachner* la nombró "la nueva gran imitadora"^{2, 18}. *Alan MacDonald*, quien ha estado estudiando los paralelos entre la enfermedad Lyme y la sífilis durante los últimos 30 años. MacDonald encontró el ADN de la *Borrelia* en siete de cada diez muestras

cerebrales de personas que murieron de enfermedad Alzheimer. Aunque muchas de sus facetas son aún desconocidas, ha aumentado el interés investigativo. El espectro clínico de la enfermedad se ha ido delimitando, aunque persistan enconadas discusiones, sobre todo relacionadas con las manifestaciones neurológicas crónicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme, es la enfermedad más frecuente transmitida en USA ^(imagen 1), la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, es el único patógeno que causa borreliosis de Lyme, sin embargo en Europa y Asia, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* y otras especies relacionadas, pueden causar enfermedad de Lyme¹⁷.

En México la garrapata del género *I. scapularis* e *I. pacificus* se encuentran en el norte del país, a lo largo de la costa del Golfo de México. Mamíferos susceptibles a infección por *B. Burgdorferi* incluyen *Odocoileus virginianus* (venado cola blanca) y *Peromyscus leucopus* (ratón pata blanca)³. La borreliosis de Lyme es una zoonosis donde el hombre es un hospedero accidental del agente causal. Para la transmisión de esta enfermedad es necesario que la garrapata infectada se mantenga adherida a la piel por un período de no menos de 24 horas. La puerta de entrada es la piel, la diseminación es cutánea, linfática y hematógna. En Perros y gatos: entre el 40 y el 89 % de los perros son seropositivos en las áreas endémicas, Equinos: solo el 10 % de los animales seropositivos desarrollan la enfermedad. Vacunos: aunque probablemente está muy extendida la infección en las áreas endémicas, poco se conoce del curso natural en estas especies. El parasitismo por *Ixodes* es común en el ganado, sobre todo el de las formas adultas. Se ha demostrado la presencia de la *Borrelia burgdorferi* en la sangre, calostro, leche, líquido sinovial y tejidos fetales procedentes de abortos del ganado infectado. Estudios experimentales recientes demuestran la supervivencia de la *Borrelia burgdorferi* en la leche refrigerada durante largos períodos de tiempo, por lo que se ha pensado en otra probable vía de infección de extraordinaria importancia para el humano⁴.

En México 1999, en un estudio de seroprevalencia epidemiológica nacional, se encontró positividad por ELISA en 1.1% de las muestras y se confirmó ésta en 0.3% de las mismas mediante inmunotransferencia. Los sujetos seropositivos fueron ubicados en la zona noreste y centro de la República Mexicana. De Junio 1999 a Octubre del 2000, 4 pacientes en la ciudad de México tuvieron manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad de Lyme, 2 presentaron EM y 2 refirieron haber sido mordidos por garrapatas, otros 2 por insectos no voladores, las picaduras ocurrieron mientras acampaban en 3 bosques: 3 cerca de CDMX (parque nacional La Marquesa) y 1 en Quintana Roo al sur del país, todos los pacientes vivían en el DF y nunca habían viajado fuera del país³. Considerando la existencia de casos de borreliosis de Lyme en nuestro país y la presencia del vector, los reservorios y los casos seropositivos detectados en la encuesta nacional, es oportuno tener una idea acerca de la prevalencia de la infección por la bacteria causante de la enfermedad de Lyme en muestras de suero de habitantes de estas zonas. (imagen 2)

PATOGENIA

La *Borrelia burgdorferi sensulato* ha sido dividida en tres genopecies relacionadas con diferentes manifestaciones clínicas, de acuerdo con su patrón proteico, reactividad con anticuerpos monoclonales, PCR y RNA, como se muestra a continuación:

- 1) *B. burgdorferi sensu stricto*. Predomina en EE.UU. y se asocia a manifestaciones articulares predominantemente.
- 2) *B. burgdorferi Afzeli* Predomina en Europa y EE.UU. y se asocia a manifestaciones crónicas de la piel (ACA).
- 3) *B. burgdorferi Garini*. Predomina en los aislamientos de Europa y se asocia a manifestaciones extracutáneas, principalmente neurológicas.

Después de la transferencia inicial de la bacteria desde la garrapata al individuo afectado, las espiroquetas se dispersan localmente en el sitio de la mordedura, posterior a la fase de bacteremia inicial que puede durar hasta 90 días, pero usualmente solo algunas semanas, el organismo no puede ser satisfactoriamente

cultivado o detectado en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o algún otro fluido corporal.

El curso de la enfermedad de Lyme inicialmente fue descrito en fases I, II, III; tras varias revisiones se catalogó en: infección temprana localizada, infección temprana diseminada e infección tardía.

La enfermedad de Lyme es una entidad compleja y por lo tanto complejos han de ser sus mecanismos patogénicos.

Se trata de una infección con manifestaciones clínicas muy variadas, que afectan a órganos que en principio tienen poco en común (articulaciones, corazón, sistema nervioso), que ocurren en diferentes períodos (precoces y tardíos) y que en muchos casos pueden pasar por remisiones espontáneas e incluso pueden llegar a desaparecer sin tratamiento.

La patogenia debe, por tanto, explicar todos estos fenómenos, involucrando probablemente diferentes mecanismos que pueden operar en diferentes momentos de la enfermedad, teniendo en cuenta, además, probables susceptibilidades individuales mediadas genéticamente.

Para un mejor conocimiento de los mecanismos implicados se han diseñado varios modelos animales, de los cuales el del macaco sea probablemente el más adecuado en reproducir los elementos de la enfermedad en el ser humano.

En 80% de los pacientes con enfermedad de Lyme comienzan con una lenta expansión de las lesiones en piel, EM, que ocurre en el sitio de la inoculación, las lesiones en piel son frecuentemente acompañadas de síntomas similares a la influenza, como malestar general, fatiga, cefalea, artralgias, mialgias, estos pueden ser las manifestaciones de la enfermedad. Ciertos mecanismos pueden ayudar a la diseminación de *B. burgdorferi*, por ejemplo la secuencia de la proteína C de la capa externa de *borrelia* varía considerablemente entre cadenas moleculares, solo algunos grupos de secuencias están asociados con la capacidad de diseminación de la enfermedad. La diseminación a través de la piel y otras matrices extracelulares puede estar facilitada por la unión de plasminógenos humano y su activador, a la superficie de la espiroqueta. Durante la diseminación e invasión de específicos sitios, el organismo se une a través de ciertas integrinas

del hospedador, glucosaminoglucanos y proteínas de la matriz extracelular. Por ejemplo; las proteínas de unión decorin A y B de *borrelia*, puede explicar el por qué la predilección por la unión a sitios con filamentos de colágeno como el corazón, sistema nervioso y articulaciones. En un reciente estudio de ratones con deficiencia de decorina, mostraron más limitación a la colonización de espiroquetas en las articulaciones y presentaron formas leves de artritis en comparación a ratones con expresión normal de decorina. Como se mostro en el estudio de los ratones, la respuesta inflamatoria innata es crítica en el control de la diseminación e infección temprana. Las lipoproteínas de la espiroqueta que se unen a moléculas CD 14 y receptores tipo Toll de los macrófagos, son potentes activadores de la inmunidad innata, conduciendo a la producción de citocinas pro inflamatorias. En muestras de piel en lesiones de EM en humanos presentan infiltrados de macrófagos y linfocitos T, que expresan RNA para citocinas inflamatorias y anti-inflamatorias.⁶

Dentro de semanas posteriores a los periodos de infección aguda localizada y diseminada, signos y síntomas objetivos de neuroborreliosis se desarrollan en cerca del 15% de los pacientes infectados sin tratamiento. Dentro de las posibles manifestaciones se encuentran meningitis linfocítica con episodios de cefalea y leve rigidez del cuello, encefalitis con bradipsiquia, neuropatía de pares craneales (particularmente unilateral o parálisis facial bilateral), radiculoneuritis motora o sensitiva, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelar o mielitis. En pacientes pediátricos, el nervio óptico se puede ver afectado por la inflamación y el incremento de la presión intracraneal, que puede conducir a ceguera. Aun en pacientes que no reciben tratamiento, las anormalidades agudas neurológicas resuelven en semanas o meses. La diseminación de *B. burgdorferi* en el sistema nervioso central ha sido demostrado en primates, el único modelo animal de neuroborreliosis. En monos inmunosuprimidos, con carga alta de espiroquetas, *B. burgdorferi* infiltra las leptomeníngeas y las raíces de los nervios motores y sensitivos, los ganglios de la raíz dorsal, pero no así el parénquima. En los nervios periféricos, las espiroquetas se encuentran en el tejido conectivo perineural,

rodeándolos. Solo el 5% de los pacientes que no reciben tratamiento contra *B. burgdorferi* puede causar neuroborreliosis crónica, algunas veces tras largos periodos de infección latente. En los Estados Unidos, una forma tardía de enfermedad ha sido reportada, llamada encefalopatía de Lyme, manifestada principalmente por leves alteraciones cognitivas. A pesar de no haber cambios inflamatorios en el LCR, la producción intratecal de anticuerpos contra la espiroqueta pueden ser identificados no existen estudios suficientemente específicos para confirmar el diagnóstico. La encefalopatía de Lyme puede ser tratada satisfactoriamente con 1 mes de tratamiento intravenoso con ceftriaxona, pero los fenómenos inmunológicos post-infecciosos juegan una parte importante en la patogénesis de estos síndromes. Casos inusuales en donde se ha aislado y corroborado diagnóstico por *B. burgdorferi* se encontró con alteraciones que inducen meningoencefalitis y vasculitis cerebral que no responden a tratamiento antibiótico¹⁶.

Como ocurre en la sífilis, en la neuroborreliosis se produce una invasión precoz del sistema nervioso central, un hecho probablemente determinante del curso posterior de la neuroborreliosis. Este fenómeno ha sido demostrado a nivel clínico y experimental. Así, en algunos pacientes se ha conseguido obtener (bien por cultivo o por PCR) la *Borrelia* del LCR en pacientes con una enfermedad de menos de 2-4 semanas de evolución. Los mecanismos de ruptura de la BHE que permitan a las espiroquetas llegar al sistema nervioso no se conocen, pero pueden estar en relación con la capacidad de *B. burgdorferi* de interactuar con el endotelio, quizá modificando la permeabilidad del mismo a través de un daño directo o indirecto mediante citoquinas o el sistema activador del plasminógeno.

Una vez en el sistema nervioso, se puede producir daño a muy diferentes niveles. La meningitis resulta con toda probabilidad de una invasión leptomeníngea por parte del organismo, provocando una reacción inflamatoria a dicho nivel. En el daño parenquimatoso es posible que haya un componente de daño hístico directo por efecto de la espiroqueta junto a mecanismos de inmunidad que, dirigidos

inicialmente contra la bacteria, acaban por dañar las estructuras sobre las que ésta se asienta (fenómeno "bystander"). En este sentido, la *Borrelia* tiene afinidad por adherirse y dañar diversos tipos de células y matrices extracelulares, lo que puede explicar el escaso aislamiento en los fluidos. Como el *Treponema*, la *Borrelia* puede causar una meningovasculitis cerebral como han demostrado diversos estudios anatomopatológicos y radiológicos. Las vasculitis del sistema nervioso central (SNC) son trastornos poco frecuentes, de etiología desconocida, potencialmente graves y que plantean al clínico importantes retos diagnósticos y terapéuticos. Los síntomas clínicos muestran un amplio rango de síntomas, desde accidentes vasculares cerebrales (AVC) hasta cuadros de encefalopatía, con frecuencia asociados a importantes cefaleas. Los síntomas clínicos pueden ser diferentes dependiendo del tamaño de los vasos afectados⁷.

Además, la *Borrelia* es un potente inductor de diferentes mediadores de la inflamación, como interleucinas, factor de necrosis tumoral, etc., que potencian y amplifican el daño inicial causado por la bacteria. Finalmente, diversos mecanismos de autoinmunidad humoral y celular puestos en marcha por esta infección pueden conducir a un daño neurológico. Todos estos mecanismos de daño indirecto ayudan a explicar por qué se produce lesión en el sistema nervioso cuando sólo hay un número reducido de espiroquetas en los tejidos o incluso están ausentes

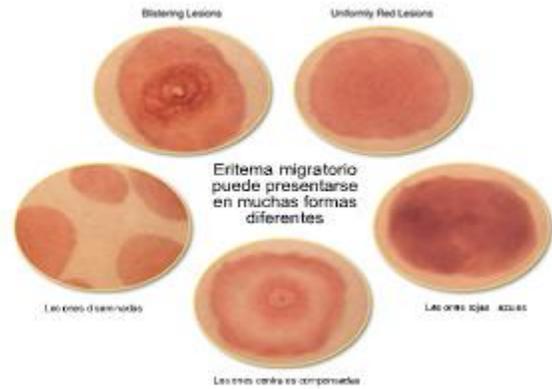
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Lyme son similares a nivel mundial. Se dividen para propósitos clínicos en 3 estadios:

Estadio I: infección temprana localizada: desde el momento que ocurre la mordedura de garrapata hasta la inoculación de *Borrelia spp.* En el 50-90% de los pacientes, después de un periodo de incubación de 3-32 días, aparece la lesión clásica conocida como "Eritema Migratorio" en el sitio de la mordedura. Se caracteriza por una placa eritemato-violácea, indolora, que crece de manera centrífuga mientras su centro se aclara. La localización más frecuente es en las extremidades inferiores, por definición, se requiere un diámetro mínimo de 5 cm

para hacer el diagnóstico. Es común que se acompañe de síntomas gripales, con tos, rinitis, sinusitis, odinofagia, cefalea y linfadenopatía regional. Según un estudio realizado en EE.UU., únicamente el 25% de los pacientes recordaban la mordedura de garrapata previa al inicio de las lesiones, de manera que una historia negativa para mordedura de garrapata no excluye el diagnóstico de EM. El cuadro clínico compatible con EM es muy característico, por lo que su presencia permite realizar un diagnóstico definitivo de borreliosis de Lyme. Sin embargo, se deben tener en cuenta ciertos diagnósticos diferenciales, entre ellos: granuloma anular, eritema pigmentado fijo, morfea, erisipela, celulitis, tiña de cuerpo y dermatitis por contacto. El EM es considerado el más frecuente en la población pediátrica.

En Europa, los pacientes con Lyme temprana localizada presentan una entidad conocida como linfadenosis benigna cutánea, también llamada linfocitoma borreliar, que es definida como un pseudolinfoma de células B que ocurre como respuesta a la presencia de antígenos de la espiroqueta en la piel. Se define como una manifestación subaguda del estadio II de la enfermedad de Lyme (temprana diseminada); sin embargo, en ocasiones puede ocurrir en el sitio de la picadura de la garrapata como una manifestación localizada temprana. Mientras que la espiroqueta es la causa más común de dichas reacciones linfoproliferativas en las regiones endémicas de borreliosis de Lyme en el continente europeo, es extremadamente excepcional en EE.UU. Representa el 5% de las dermatoborreliosis en niños y se localiza típicamente en los lóbulos de las orejas, la areola mamaria y, menos frecuentemente, en el escroto y el pliegue axilar anterior. Clínicamente se caracteriza por un nódulo o placa de 1-5 cm de tamaño, eritemato-azulado, no doloroso, de consistencia suave, de bordes bien definidos y superficie ligeramente atrófica. Los diagnósticos diferenciales incluyen linfoma cutáneo, sarcoidosis, sarcoma de Kaposi, granuloma por cuerpo extraño y otras picaduras por artrópodos.



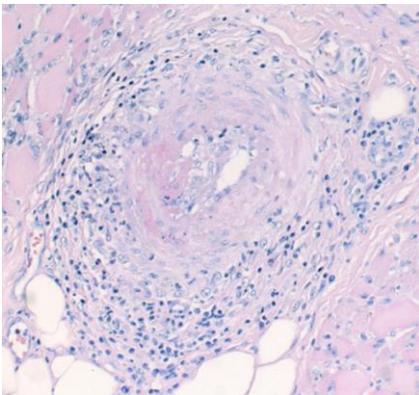
Estadio II: infección temprana diseminada: se caracteriza por involucro sistémico; las espiroquetas se diseminan con afección del sistema músculo esquelético (60%), piel (20-25%), sistema nervioso central (SNC) (10%) y corazón (5%). Los pacientes presentan síntomas constitucionales: fiebre, cefalea, rigidez de nuca leve, dolor musculoesquelético generalizado, artralgias y ataque al estado general.

Estadio III: infección tardía: Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía se pueden dividir en dos grandes grupos: manifestaciones en las cuales la infección persistente por *Borrelia* es la causa de los síntomas, como en la ACA, la artritis persistente de Lyme y la neuroborreliosis, y manifestaciones debidas a otros mecanismos, principalmente fenómenos autoinmunes y daño tisular establecido e irreversible; entre estas últimas se encuentran la encefalopatía y la cardiomiopatía dilatada de Lyme, así como la artritis resistente a antibióticos.

Las espiroquetas pueden sobrevivir en algunos órganos y sistemas, desencadenando manifestaciones de carácter crónico y de difícil diagnóstico. Las manifestaciones tardías ocurren hasta un año después de la infección. Se ha propuesto una reacción de tipo autoinmune como resultado de una mimetización entre proteínas de *B. burgdorferi* y el antígeno humano de función leucocitaria de tipo 1 (hLFA-1) como mecanismo de la artritis persistente.

Una minoría de los pacientes que reciben tratamiento para enfermedad de Lyme permanecen con síntomas recurrentes o persistentes inespecíficos; en ausencia

de otra condición que los explique, estos pacientes se diagnostican con síndrome pos-Lyme. Las manifestaciones clínicas más comunes son: fatiga, artralgias, cefalea, rigidez de nuca, parestesias, irritabilidad, insomnio y alteraciones de la memoria y la concentración. El riesgo de desarrollar un síndrome pos-Lyme se asocia con enfermedad diseminada, mayor gravedad de la enfermedad al inicio y retraso en el inicio del tratamiento. Los niños tienen un riesgo bajo de desarrollar un síndrome pos-Lyme. Aún es tema de controversia si este síndrome es secundario a la infección por *B. burgdorferi* y si responde o no al tratamiento con antibióticos. Rol de *B. burgdorferi* en otras enfermedades cutáneas Desde principios de la década de 1980, se ha propuesto *B. burgdorferi* como agente causal de escleroderma circunscrito y de liquen escleroso y atrófico. Se han reportado resultados conflictivos y no concluyentes. También se ha relacionado la infección por *B. burgdorferi* con el desarrollo de enfermedades neoplásicas, principalmente linfomas cutáneos primarios de células B como ya se mencionó anteriormente.⁸



Biopsia de fascia muscular, muestra vasculitis de vasos de mediano calibre y necrosis en la pared del vaso. (15)

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de enfermedad de Lyme se basa en el hallazgo de signos y síntomas clínicos objetivos en un paciente que habita o ha viajado a un área endémica y que presenta títulos elevados de anticuerpos contra *B. burgdorferi*

Sin duda, el mejor método para confirmar una infección activa es el cultivo de *B. burgdorferi sensu lato*, los medios líquidos actualmente utilizados para aislar han sido derivados del medio de Kelly original; las versiones más actualizadas son BSK II (Barbour-Stoener-Kelly II medium), BSK-H y MKP (Kelly medium Preac-Mursic). La espiroqueta de Lyme puede ser recuperada de varios tejidos, entre los cuales se encuentran especímenes de biopsias de piel y lavado de lesiones de EM, biopsias de lesiones de ACA y de linfocitoma borrelial, además de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. En biopsias cutáneas de 2-4 mm de lesiones de EM se ha aislado la presencia de *B. burgdorferi s.l.* en un 40% de pacientes no tratados; las incidencias más altas se han reportado en una serie holandesa y otra de EE.UU., con el 88 y el 86% de tasas de éxito, respectivamente. A pesar de estos resultados y de la alta sensibilidad del cultivo, esta modalidad diagnóstica es de utilidad principalmente en ensayos clínicos, pero no se recomienda como prueba diagnóstica de rutina en la práctica clínica.⁹

Los métodos moleculares se enfocan principalmente hacia métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La limitante más importante de esta técnica se debe al pequeño número de espiroquetas que se encuentran en tejidos infectados. La sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de *B. burgdorferi s.l.* en lesiones de EM varía del 33 al 88%, en función de la serie revisada. La PCR es principalmente útil para el diagnóstico de los pacientes que se encuentran en el periodo de ventana entre la infección y la seroconversión con formación de anticuerpos en quienes la serología resulta negativa, así como en el seguimiento de los pacientes, ya que se ha demostrado que la PCR se negativiza de forma posterior a un tratamiento adecuado. Actualmente la PCR de piel es el método más sensible para identificar especies de *Borrelia* en pacientes con EM. El mejor indicador de neuroborreliosis activa es un LCR con características inflamatorias, pleocitosis linfocítica y respuesta intratecal de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi*. La producción intratecal de anticuerpos *anti-B. burgdorferi* puede ser demostrada en el 90% de los pacientes con meningitis linfocítica y en la mayoría

de los pacientes con encefalomielitis. Sin embargo, los pacientes con neuropatía periférica no presentan signos meníngeos ni producción intratecal de anticuerpos.

La mayoría de los estudios sobre seroprevalencia para infección por *B burgdorferi* en la población en general, reportados se han hecho utilizando un método de escrutinio como el ELISA. Sin embargo, en la última década se han reconocido las limitaciones de este método, debido principalmente a la presencia de reacciones cruzadas con otras espiroquetas y enfermedades autoinmunes. Por lo anterior, el CDC recomienda la inmunotransferencia (WESTERN INMUNOBLOT) como el método para confirmar el diagnóstico serológico de infección por *B burgdorferi*. Esto sugiere que en la población mexicana existe reacción cruzada contra otros antígenos en una frecuencia similar a la de otros países.

Los criterios para considerar un WB positivo han sufrido modificaciones en EUA y Europa; lo anterior está relacionado con la heterogeneidad genética de la bacteria y su área geográfica. Desde 1995 la recomendación de la CDC de Atlanta está basada en una estrategia de dos pasos. Se realiza de primera instancia un ELISA, seguido de un WB en caso de ser positiva la primera prueba. La sensibilidad de la prueba de ELISA está determinada por el tiempo en el cual se realiza. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad temprana pueden no detectarse anticuerpos contra *B. burgdorferi*, llevando a resultados falsos negativos. También pueden ocurrir falsos positivos en casos de mononucleosis infecciosa, enfermedades autoinmunes e infección por *Treponema pallidum*, por lo cual las pruebas serológicas no están recomendadas en pacientes con baja sospecha de enfermedad de Lyme. Cuando se realiza el WB dentro de las primeras cuatro semanas de inicio de la enfermedad, se recomienda realizar tanto inmunoglobulina M (IgM) como inmunoglobulina G (IgG). Una prueba positiva para IgM por sí sola no debe ser utilizada para determinar enfermedad activa en pacientes con enfermedad de más de un mes de evolución (Tabla 4). Después de la infección, los anticuerpos pueden persistir durante meses o años, por lo que las pruebas serológicas no distinguen de forma específica entre enfermedad activa y

enfermedad pasada. El diagnóstico serológico es más complicado en Europa y en México debido a la presencia de múltiples genoespecies de *B. burgdorferi s.l.*, por lo que las pruebas serológicas deben incluir antígenos de las diferentes genoespecies o antígenos compartidos. Por lo ya visto, en este estudio se incluyeron los criterios establecidos por el CDC⁹, en EUA, y la EUCALB, en Europa

Estadio	Sensibilidad serológica y tipo de anticuerpos	Sensibilidad de la PCR
Infección temprana localizada	20-50%; predominio de IgM	50-70%
Infección temprana diseminada	70-90%; evolución corta IgM, larga IgG	10-30%
Infección tardía	Casi el 100%; exclusivamente IgG	50-70%

M.E. García Meléndez, et al.: Enfermedad de Lyme

En este caso en particular, para propósito de la tesis el diagnóstico de vasculitis en SNC puede realizarse a través de los siguientes estudios de gabinete:

-Tomografía Computada: puede mostrar un infarto isquémico o una lesión con efecto masa. Tiene una baja sensibilidad, aunque puede jugar un papel para excluir otras etiologías cuando una Resonancia Magnética no está disponible, o para descartar una hemorragia de manera precoz.

-Resonancia Magnética: Sensible, pero no específica. Se pueden observar lesiones de isquemia y cambios inflamatorios afectando la sustancia blanca y el córtex, hemorragias intracerebrales o subaracnoideas, así como hallazgos que recuerdan enfermedades desmielinizantes. No hay hallazgos patognomónicos tampoco no hay estudios sobre el valor predictivo de técnicas como las secuencias de inversión-recuperación, difusión o la administración de contraste con gadolinio.

-Angiografía: Considerada la prueba más sensible, aunque los hallazgos no son patognomónicos. Puede mostrar zonas únicas o múltiples de estrechamiento segmentario, dilataciones a lo largo del curso de un vaso, oclusiones vasculares, márgenes de los vasos borrosos y formación de colaterales. Puede observarse un tiempo de circulación prolongado en las áreas vasculares afectadas.¹⁰

TRATAMIENTO

El manejo de pacientes adultos con enfermedad de Lyme localizada temprana o diseminada temprana, en presencia de EM y ausencia de manifestaciones neurológicas y/o bloqueo auriculo-ventricular (AV) completo, puede realizarse con 10-21 días de doxiciclina.¹¹ Aunque el tratamiento con antibióticos para la enfermedad de Lyme temprana se considera eficaz, existe una proporción significativa de pacientes que continúan con manifestaciones clínicas a pesar del tratamiento. No obstante, hasta la fecha no hay ninguna evidencia que sugiera resistencia adquirida de *Borrelia* a los antibióticos que comúnmente se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Lyme. Para los niños en quienes está contraindicado el uso de tetraciclinas, el tratamiento recomendado en enfermedad de Lyme temprana localizada o diseminada es amoxicilina o cefuroxima. Los pacientes que presentan involucro del SNC requieren tratamiento con ceftriaxona intravenosa durante un máximo de 28 días para asegurar una penetración adecuada del medicamento a través de la barrera hematoencefálica. El tratamiento intrahospitalario deberá realizarse con ceftriaxona intravenosa. Aproximadamente un 15% de los pacientes experimentan una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h de empezar el tratamiento. Esta reacción está caracterizada por una exacerbación de los síntomas sistémicos y un aumento del tamaño y número de lesiones cutáneas existentes. Un amplio rango de comorbilidades neurológicas han sido asociadas a enfermedad de Lyme en pediátricos, incluyendo neuropatías de pares craneales, cefalea, convulsiones, meningitis, meningoencefalitis, encefalopatía, focalización neurológica, ataxia, vértigo, corea y mielitis transversa. La información se obtiene de reportes de casos, pequeñas series de pacientes y de estudios de tipo reumatológico, que fueron realizados poco después de que la enfermedad de Lyme fuera reconocida como una entidad aparte. Estudios recientes tanto en Europa y USA que informan sobre involucro neurológico en cohortes más grandes, muestran parálisis facial y meningitis como lo más frecuente de los síndromes neurológicos en pacientes pediátricos, en contraste a pacientes adultos con síndrome de Bannwarth's

(meningoradiculitis). Tanto en adultos como en niños, hay pocos estudios que describen la eficacia del tratamiento de la neuroborreliosis. Solo 1 estudio identificado en la literatura clasificado como Clase I, con 75 niños con neuroborreliosis, aleatorizado, recibieron tratamiento IV con penicilina G ó ceftriaxona^{12, 13, 14}. En el decimo día de tratamiento, muestras pareadas de suero y LCR fueron obtenidas para determinar las concentraciones de antibiótico en cada muestra. Las concentraciones en LCR de ambas drogas excedían la concentración mínima inhibitoria, mas sin embargo las concentraciones de ceftriaxona fueron superiores a las 24 horas en comparación a la penicilina. Los autores concluyeron que ambas drogas pueden ser efectivas para el tratamiento de neuroborreliosis de Lyme, pero no se dieron resultados específicos sobre respuesta al tratamiento.

El tratamiento del síndrome pos-Lyme es controversial, ya que su fisiopatología aún no se conoce por completo. Los dos grandes paneles de expertos, IDSA y Sociedad Internacional de Lyme y Enfermedades Asociadas ([ILADS] International Lyme and Associated Diseases Society), son incapaces de llegar a un acuerdo sobre el tratamiento del síndrome pos-Lyme. Un aspecto crucial es el desarrollo de una definición universal del síndrome pos-Lyme, a partir de la cual se podría establecer una línea de investigación y trabajo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En cuanto a diagnósticos diferenciales importantes para propósitos de este trabajo y como parte de las primeras posibilidades diagnósticas que presentaron los pacientes de esta revisión, las infecciones del sistema nervioso central son entre los diversos procesos infecciosos, de los más complejos, en término de morbilidad y mortalidad, a las que un paciente nos enfrenta, causa ya descrita de vasculitis secundaria. Por lo tanto se requiere que el diagnóstico sea preciso e inmediato. Si bien las infecciones virales son más comunes, la meningitis bacteriana es la que tiene el potencial de causar un rápido deterioro, situación con la que el médico debe estar familiarizado. Debido a que la enfermedad de Lyme en ocasiones se presenta con signos y síntomas atípicos, el diagnóstico diferencial con otras

entidades puede ser problemático. La erlichiosis y la babesiosis producen fiebre y síntomas constitucionales similares a la enfermedad de Lyme, pero sin manifestaciones cutáneas.

La encefalomiелitis aguda diseminada, otro diagnóstico de los encontrados en esta tesis como diagnóstico diferencial, corresponde a un trastorno desmielinizante agudo que afecta al sistema nervioso central, esta afección puede manifestarse de manera espontánea o secundaria a infecciones virales, bacterianas o a vacunación, y se asocia con una morbimortalidad significativa. Se ha visto que esta entidad se presenta con mayor frecuencia secundaria a infecciones, la patogenia de la EAD no está completamente aclarada, sugiriéndose un mecanismo inflamatorio autoinmune. En cuanto a su patogenia, se postula que se debería a una reacción cruzada entre la respuesta inmune celular y humoral contra antígenos virales y bacterianos y antígenos de mielina, lo que lleva a una desmielinización mediada por complejos inmunes. Por lo general tiene un curso monofásico, aunque puede presentar recaídas. Se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes con manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen alteración del nivel de conciencia, ataxia, déficit motor focal, cefalea, afasia, convulsiones, alteración del control de esfínteres, neuritis óptica o afectación de otros pares craneales, que traducen la afectación multifocal del SNC similar a lo descrito previamente en neuroborreliosis.

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DE LYME EN MEXICO

Existen reportes de estudios realizados y conducidos a través de los años en México, acerca de esta enfermedad emergente, los primeros Desde 1991 se reportaron los primeros casos sugestivos de eritema crónico migratorio en Sinaloa y Monterrey¹.

En 1999, nuestro grupo reporta la Encuesta Seroepidemiológica Nacional donde se detectó una prevalencia de infección por *B. burgdorferi* del 1.1% en la población general y en el venado cola blanca del Noreste del país, con una frecuencia del 3%. El mismo año fueron descritos los primeros casos de pacientes con manifestaciones neurológicas en el Valle de México.

En el 2003, reportamos la seroprevalencia de la infección por *B. burgdorferi* en la población general del Noreste de la República Mexicana y de la Ciudad de México, en 6.3 y 3.4% respectivamente.¹⁴ En el 2007 se reportaron los primeros casos confirmados en el país de enfermedad cutánea y neurológica, procedentes del Valle de México y Quintana Roo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen reportes de casos de pacientes con presencia de vasculitis en relación a enfermedad de Lyme, sin embargo la asociación es poca en la literatura médica. La vasculitis del SNC es una rara complicación de la borreliosis de Lyme, se ha descrito asociada a encefalitis seguida de vasculitis, donde los antibióticos fallaron en el manejo y mejoría del curso de la enfermedad, la remisión se logro solo después del uso de tratamiento inmunosupresor, sugiriendo así un mecanismo de las lesiones mediados por la inmunidad.¹⁵

Por tal motivo surge la pregunta de si existe una relación entre vasculitis y Lyme, ¿Es necesario a todo paciente con diagnóstico de Lyme realizar estudio de neuroimagen? y si la vasculitis que pudiera presentar es secundaria a la misma Borreliosis o a un efecto desmielinizante autoinmune que requiera un pronto abordaje y manejo terapéutico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de lesiones vasculíticas en SNC en pacientes con enfermedad de Lyme que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

En los últimos 2 años se han detectado en el HIMFG 14 casos de pacientes con enfermedad de Lyme, de los cuales el 92% presentaba sintomatología y alteraciones del SNC, tales como crisis convulsivas, síndromes encefálicos, probables neuroinfección, de los cuales 50% corresponde a patologías que en algún momento de su evolución cursan con vasculitis

Existen pocos estudios publicados en que se describa la vasculitis por EL y ninguno en nuestro país. La necesidad de realizar este estudio radica en saber si se requiere realizar estudios de neuroimagen en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Lyme por el pronto diagnóstico de lesiones vasculíticas que requieran manejo inmunomodulador

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de lesiones vasculíticas en SNC en pacientes pediátricos con enfermedad de Lyme HIMFG que cuentan con estudio de neuroimagen.

MATERIAL Y METODOS

- DISEÑO DEL ESTUDIO:
 - ▶ Observacional, Descriptivo y transversal.

- POBLACION DEL ESTUDIO:
 - ▶ Pacientes pediátricos de ambos sexos con lesiones vasculíticas en SNC con diagnóstico de Enfermedad de Lyme confirmada mediante Elisa y Western Blot o PCR en el Hospital Infantil de México

- SITIO DEL ESTUDIO:
 - ▶ Hospital Infantil de México Federico Gómez

- PERIODO DEL ESTUDIO
 - ▶ Período comprendido del 2014-2017

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado por serologías y/o PCR para enfermedad de Lyme en el Hospital infantil de México.

CRITERIOS DE INCLUSION: todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de lyme que cuenten con estudio de neuroimagen.

CRITERIOS DE EXCLUSION: pacientes pediátricos sin estudio de neuroimagen.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la “**Declaración de Helsinki**” y debido a que esta investigación se consideró como un estudio descriptivo y en cumplimiento con los aspectos mencionados previamente, este estudio se desarrollará conforme los siguientes criterios:

El deber médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. El propósito principal de la investigación médica en seres humano es comprender la causa, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Se deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos. La investigación solo debe realizarse cuando la importancia del objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación, en este caso en particular, no representa costo o daño alguno al paciente, al tratarse de una revisión descriptiva. Se tomarán toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de las personas que participan en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utiliza el programa Excel versión 2010 para la base de datos y el análisis descriptivo. Se calcula la estadística descriptiva para variables cuantitativas, se estimaron medidas de distribución dispersión como media, mediana, para las variables cualitativas se expreso en porcentajes.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO VARIABLE	INDICADOR
EDAD	tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa independiente	0-18 años
SEXO	condición de tipo orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Cualitativa independiente	Masculino Femenino
DIAGNOSTICO DE LYME	Serología para <i>B.burgdorferi</i> , WB y PCR positivos	Cualitativa independiente	Enfermedad de Lyme
MANIFESTACION CLINICA	Signos y síntomas sugerentes de enfermedad de Lyme	Cualitativa dependiente	Neuroborreliosis
VASCULITIS	Inflamación de la pared de los vasos sanguíneos en SNC, demostrada por método de imagen	Cualitativa dependiente	Vasculitis en SNC
ESTUDIO IMAGEN	Estudio de gabinete usado para valoración neurológica	Cualitativa independiente	Angio RNM TAC cráneo

RESULTADOS FINALES

En los últimos 2 años se han detectado en el HIMFG 15 casos de pacientes con enfermedad de Lyme, de los cuales el 93% presentaba involucro del SNC. Casi todos los pacientes al inicio tenían un diagnóstico diferente a Enfermedad de Lyme y dentro de los diagnósticos previos, 50% corresponde a patologías que en algún momento de su evolución cursan con vasculitis.

De los 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Lyme, 9 pacientes son del género masculino y 6 el género femenino, que representan el 60% y 40% respectivamente, la edad promedio del diagnóstico fue 9 años con 2 meses, siendo más frecuente en el grupo etario de adolescentes, siendo el 40% de la población del estudio. Se cuantifico el tiempo de aparición de la sintomatología hasta el momento de acudir a valoración a esta unidad, el promedio fue de 21 días con un rango desde 2 días hasta 100 días de síntomas inespecíficos. Para el diagnóstico confirmatorio se utilizó reacción en cadena de polimerasa (PCR) en los 15 pacientes, siendo positiva en el 100%; LCR positivo para *B. Burgdorferi* en 6 pacientes de los 15. Solo 5 pacientes cuentan con estudio de electroencefalograma correspondiente al 33%, como parte de abordaje diagnóstico, 3 o 60% presentan resultados con reporte de disfunción, tales como: 1) polipuntas en región temporal; 2) disfunción paroxística temporal derecha en forma de brotes de ondas lentas y 3) Actividad rápida generalizada por efecto medicamentoso y artefacto de T4 durante todo el registro/ crisis convulsivas tónico- clónicas.

De los 15 pacientes reportados, el 93% se le realizó estudio de neuroimagen, 9 de los 10, cuentan con Angio-RNM, y solo 7 de los 10 tienen TAC contrastada de cráneo representando al 90% y 70% del total respectivamente. 1 de los 10 pacientes solo contaba con TAC contrastada de cráneo, la cual reporto parénquima con adecuada relación entre sustancias, no se observan zonas de realce anómalo ni defectos de llenado con el medio de contraste

En 71% de las tomografías contrastadas se reportaron estudios dentro de la normalidad, 1 estudio en relación a patrón de arrosamiento de la arteria cerebral media y el segundo con realce de las cisternas basales, predominando en cisterna crural y ambiens del lado derecho que se extiende hacia la zona prebulbar ipsilateral así como de la interpeduncular. Del total de pacientes con Angio-RNM, se reportan múltiples zonas de imágenes hiperintensas con patrón heterogéneo, algunas puntiformes y algunas mal definidas de localización: periventriculares, en lóbulos parietales, temporal, occipital y a nivel del brazo posterior de la capsula interna derecha, en secuencias dependientes de T2 y FLAIR, en porción ventral lateral de núcleos de la base derechos se identificó imagen quística en 1 de los pacientes. En un paciente se reportó múltiples imágenes hiperintensas en la secuencia difusión y menor proporción FLAIR y T2, en la imagen con gadolinio hay zonas de realce peri-rolándicas bilateral de predominio izquierdo, en fase simple en correlación con Angio-RNM que describe límites de la sustancia blanca y gris poco delimitados, después del contraste IV se observa la cerebral media izquierda y derecha, sus trayectos en perlas de rosario “arrosariados”, sin presencia de tumor, en relación a imagen sugestiva de vasculitis en sistema nervioso central.

De la clínica manifestada por nuestros pacientes, 93% cursó con fiebre, de un patrón variado, siendo el síntoma más predominante, seguido de cefalea en un 53%, mialgias, artralgias, y crisis convulsivas en 20% cada uno, el resto corresponden al 6% con manifestaciones como: parálisis facial bilateral, EVC isquémico transitorio, artritis idiopática juvenil y fiebre de origen desconocido. De acuerdo a lo descrito previamente 93% de los pacientes acudió al hospital en una Etapa III o infección tardía, con datos de alteración neurológica como: bradilalia, bradipsiquia, alteración en el comportamiento y parálisis facial. De acuerdo al CIE-10, “Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central G00-G09”, 26% de los pacientes a su ingreso a esta unidad corresponden a G00.9 Meningitis bacteriana, sin especificar. El 26% F.07 “Trastornos de la personalidad y del comportamiento debidos a enfermedad, lesión o disfunción cerebral”, y solo 1 paciente correspondiente al 6% ingreso con sospecha de Enfermedad de Lyme, A

69.2. El diagnóstico al egreso de los 15 pacientes, 73% corresponde a neuroborreliosis de Lyme, y 26% con Enfermedad de Lyme como diagnóstico principal, sin especificarse si cursaron o no con neurolyme. Solo 2 de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Lyme, correspondiente al 13.3% de cuentan con el diagnóstico de vasculitis en el expediente, 1 localizada en SNC, corroborado por estudios de neuroimagen (TAC y Angio-RNM), el 2do paciente con reporte de biopsia de piel que describe estudio compatible con vasculitis leucocitoclástica..

DISCUSIÓN

La vasculitis en SNC es una enfermedad heterogénea donde la inflamación es causada por un amplio margen de causas. Este análisis se enfocó en paciente en los cuales las lesiones vasculíticas en SNC no fueron de causa primaria sino secundarias a infección por *Borrelia Burgdorferi*, la cual presenta numerosos diagnósticos diferenciales.

Tras la sospecha clínica, se realizó el diagnóstico confirmatorio mediante PCR y LCR positivo para *B. Burgdorferi* de acuerdo a lo reportado en la literatura^(7,8), con resultado positivo para 15 pacientes pediátricos, de los cuales con diagnóstico de Lyme, solo se incluyeron 10 pacientes que son los que cuentan con estudio de neuroimagen para validar la presencia de vasculitis en SNC; las lesiones vasculíticas en SNC fueron diagnosticadas de acuerdo a los resultados mostrados en TAC de cráneo con contraste y Angio-RNM en solo 1 de los 10 pacientes que cuentan con neuroimagen, sin embargo, no se cuenta con angiografía, ya que no se le realizó al paciente durante su internamiento o posterior seguimiento, la cual es el estudio de elección para casos de vasculitis⁽¹⁰⁾. El estudio de predilección en nuestros pacientes con enfermedad de Lyme y sospecha de neuroborreliosis, mostro ser la Angio-RNM, con reporte de hiperintensidad en la mayoría de los estudios, de características heterogéneas, puntiformes y algunas mal definidas de localizaciones diversas como: periventriculares, en lóbulos parietales, temporal, occipital y a nivel del brazo posterior de la capsula interna derecha, las cuales se referían en secuencias T2 y FLAIR, de igual manera se identificó una imagen quística en 1 de los pacientes, similar a los descrito en la literatura⁽²⁰⁾. En 1 paciente se realizó diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel, la cual es una vasculitis por hipersensibilidad de vasos de pequeño calibre, más prominente en las vénulas postcapilares y se denomina así por la presencia del fenómeno de leucocitoclasia (fragmentación de los núcleos de los neutrófilos o “polvillo nuclear” en la pared de los vasos y alrededor de los mismos, sin embargo a este paciente no se le realizó estudio de neuroimagen, pues su abordaje diagnóstico no incluía sospecha clínica de Enfermedad de Lyme o Neuroborreliosis, se ingreso como

fiebre de origen desconocido, concluyendo con diagnóstico de TB peritoneal y borreliosis remitida. A nuestro conocimiento, las lesiones vasculíticas en SNC secundarias a enfermedad de Lyme ha sido descrita pocas veces hasta ahora en la literatura mundial y no se tiene conocimiento de ningún caso reportado en México ⁽¹⁹⁾

Las alteraciones reportadas en nuestro paciente se observan mayormente en un estadio III de la enfermedad (meningoencefalitis crónica), sin embargo una infección aguda no puede ser excluida, en la cual, la directa infiltración de espiroquetas hacia el espacio subaracnoideo, puede conducir a meningitis, la cual ha sido demostrada en modelos animales ⁽⁴⁾. La síntesis intratecal de anticuerpos específicos para *B. Burgdorferi* son signos de una respuesta neuro-inmunológica, indicando que el antígeno ha entrado en contacto con el SNC. El reclutamiento de linfocitos y producción de citocinas en los vasos, se cree que es la explicación fisiopatológica de la debilidad de la pared del vaso y como resultado una vasculitis, sin embargo esto no ha sido comprobado aún y debe ser motivo de interés para futuros estudios.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el espectro de diagnósticos diferenciales para vasculitis incluye un amplio rango de enfermedades, dado que es un grupo heterogéneo de desordenes con presentación clínica ampliamente variables, y diferentes enfoques diagnósticos son necesarios para confirmarla, como angiografía de SNC y biopsia en caso de ser necesario, ya que representan el estándar de oro en vasculitis en SNC. Nuestra investigación presenta limitantes, ya que la mayoría de la información fue retrospectiva, y al ser el HIMFG un hospital de referencia, no se detectan pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.

En México, se conoce poco acerca de la enfermedad de Lyme y su ciclo de transmisión. Sin embargo, el conocimiento que se tiene de la borreliosis de Lyme ha aumentado en los últimos 30 años y continuará incrementándose. Es la enfermedad transmitida por vector más común en Estados Unidos., y es considerada endémica en algunos países europeos. Actualmente algunos grupos han profundizado en el estudio y detección de la enfermedad de Lyme en nuestro país, ya que la incidencia, prevalencia y carga de enfermedad se encuentran subestimadas, y por lo tanto la percepción de la importancia de esta enfermedad se desconoce, y esta falta de conocimiento nos lleva a detectarla a tiempo y solo vemos los casos crónicos como la neuroborreliosis. El objetivo principal es reconocer la sintomatología aguda de la enfermedad de Lyme, para iniciar el tratamiento ante los síntomas más tempranos, disminuyendo el riesgo de enfermedad tardía. A la fecha, aún representa un reto la sospecha, el diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de neuroborreliosis y su pronta referencia a tercer nivel, ya que la complejidad de la naturaleza de la enfermedad requiere un acercamiento multidisciplinario con participación del servicio de neurología, expertos en neuroimagen, cardiología, infectología y reumatología como en el caso comentado.

En nuestro estudio se concluyó que no existe asociación directa entre la infección causada por *B. burgdorferi* y lesiones vasculíticas en sistema nervioso central corroborada por estudio de neuroimagen. Los hallazgos neurológicos en la infección de *B. burgdorferi* son inespecíficos, y aún más en pacientes con vasculitis en SNC, por lo tanto, en pacientes que acuden con síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y/o síntomas neurológicos como: alteraciones del comportamiento, crisis convulsivas, signos de focalización; la neuroinfección por *B. burgdorferi* nunca es tomada en cuenta en nuestro razonamiento diagnóstico. A pesar de que nuestro país se considera de baja prevalencia, y que se desconoce la situación real de esta enfermedad, es importante y necesario tomarla en cuenta al hacer diagnóstico diferencial, y corroborar mediante pruebas serológicas y moleculares, así como sus coinfecciones que la acompañan. Los estudios de neuroimagen juegan un papel importante para conocer el involucro, extensión y complicaciones de esta infección en el sistema nervioso central, y tomando en cuenta el tipo de lesiones que ocasiona, entre ellas la vasculitis, la angio-resonancia magnética es de vital importancia.

Sin lugar a dudas, la educación de nuestros pacientes en estrategias preventivas es fundamental para prevenir la ocurrencia de enfermedad de Lyme, pero más importante a los médicos en formación y comunidad médica en general, para saber identificar esta enfermedad en estadios iniciales y así establecer un tratamiento oportuno.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El estado del conocimiento de la Enfermedad de Lyme en México hace poco factible que se diagnostiquen los casos en estadios tempranos, por lo que éstos llegan en estadios tardíos o complicaciones generalizadas como la neuroborreliosis, motivo por el cual son captados tardíamente en el mejor de los casos, con tratamiento del diagnóstico previo y muchos no llegan. Por este motivo vemos pocos casos.

Dentro de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Lyme, no todos cuentan con la información necesaria (estudio neuroimagen) para ser incluidos en el estudio.

El tiempo de estudio es limitado.

La angiografía cerebral, que es el estándar de oro para diagnóstico de vasculitis, es un estudio invasivo y costoso, que requiere mayores consideraciones éticas e implicaciones médicas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de inicio: (mes/año)	Noviembre 2015									
	Nov 15	Dic 15	Ene- Feb 16	Mar- Abr 16	May- Jun 16	Jul- Ago 16	Sep- Oct 16	Nov- Dic 16	Ene	Feb
ACTIVIDAD										
Obtención de muestras	XX									
Estandarización de técnica	YA SE TIENE									
Inclusión de pacientes		XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Realización de estudios		XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Análisis de los estudios		XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Presentación de resultados										XX
Elaboración de manuscritos										XX
Publicación										XX

ANEXOS:

Reported Cases of Lyme Disease—United States, 2014

One dot is placed randomly within the county of residence for each confirmed case. Though Lyme disease cases have been reported in nearly every state, cases are reported based on the county of residence, not necessarily the county of infection.



Imagen 1



FIGURA 1. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *BORRELLIA BURGDOFFERI* EN LA CIUDAD DE MÉXICO Y LA ZONA NOR-ESTE DE LA REPÚBLICA MEXICANA

Imagen 2

Guadalupe Gordillo-Pérez, et. al. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Subsecretaría de Salud, México, DF, México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guadalupe Gordillo-Pérez, Javier Torres, Fortino Solórzano-Santos, Sylvie de Martino, Dan Lipsker,† Edmundo Velázquez, Guillermo Ramón, Muñoz Onofre, and Benoit Jaulhac *Borrelia burgdorferi* Infection and Cutaneous Lyme Disease, México. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 10, October 2007; 1556:1557
2. MSc. Orestes Herrera Lorenzo, I Dr. José Infante Ferrer, I Dr. Carlos Ramírez Reyes, II Dr. Hugo Lavastida Hernández III, Revista Cubana de Higiene y epidemiología. 2011; 50(2): 231-244
3. Guadalupe Gordillo-Pérez, y cols. Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana, *salud pública de México* ; 2003 vol.45:352
4. Farell GM, Marth EH. *Borrelia burgdorferi*: another cause of foodborne illness? Int J Food Microb. 1991; 14(3-4):250.
5. Eugene D. Shapiro, *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease) *Pediatrics in Review* 2014;35;500:501
6. Eric Hoppa and Richard Bachur, Lyme disease update, Current Opinion Pediatrics 2007;19; 275

7. Brogan GX, Homan CS, Viccellio P. The enlarging clinical spectrum of Lyme disease: Lyme cerebral vasculitis, a new disease entity. *Ann Emerg Med* 1990; 19:572-576.
8. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):484-509.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995;44:590.
10. Antón López J. Vasculitis primarias del sistema nervioso central *An Pediatr (Barc)* 2005;62(4):277-279
11. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Burrascano J. The International Lyme and Associated Diseases Society: Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(1):1-13.
12. Fallon B, Sackheim H, Keilp J, et al. Double-blind placebo-controlled retreatment with IV ceftriaxone for Lyme encephalopathy: clinical outcome. In: 10th International Conference on Lyme Borreliosis and Other Tick-Borne Diseases; September 11–15; 2005; Vienna, Austria; 2005:196
13. Sam T Donta. *Issues in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. The Open Neurology Journal*, 2012, Volume 6 145

14. J.J. Halperin, MD, et al Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review) American Academy of Neurology; Neurology 69 July 3, 2007; 5:7
15. R KOMDEUR et al, Immunosuppressive treatment for vasculitis associated with Lyme borreliosis, Ann Rheum Dis 2001;60:721 ,
16. Veenendaal-Hilbers JA, Perquin WVM, Hoogland PH, Doornbos L. Basal meningovasculitis and occlusion of the basilar artery in two cases of *Borrelia burgdorferi* infection. Neurology 1988;38:1317-1319.
17. Fahrer H, Van der LSM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschliman A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. J Infect Dis 1991;163:305-310.
18. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J Infect Dis 1986;154:295-300
19. Heinrich A, Khaw AV, Eur Neurol. 2003;50 (2):109-12, Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction.
20. Rajan Agarwal, MD, Gordon Sze, MD, Neuroradiology: Neuro-Lyme disease: MR imaging findings, Radiology: 253:1, Oct 2009