



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“DR. MANUEL VELASCO SUAREZ”

**Uso De La Eritropoyetina Como Agente Neuroregenerador  
En Neuropatía Óptica Tóxica En Pacientes Del  
Instituto Nacional De Neurología Y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA

Presenta:

Dra. Jessica Daniela Valencia Aguirre

Tutor:

Dra. Irene González Olhovich

Miembros Del Comité

Presidente: Dr. David Lozano

Secretario: Dra. Irene González Olhovich

Vocal: Dra. Tamar Gómez Villegas

Fecha de Examen: 17 de Noviembre de 2015



MÉXICO, D. F.

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

Glosario.....	3
Resumen.....	4
1.Antecedentes.....	5
2.Planteamiento del problema.....	9
3.Hipótesis.....	10
4.Objetivos.....	11
5.Justificación.....	12
6.Metodología.....	13
7.Resultados.....	16
8.Discusión.....	17
9.Conclusiones.....	19
10.Referencias.....	20

## GLOSARIO

AV: Agudeza visual

I: cartillas de Ishihara (visión de colores)

IV: Intravenoso

Log: Logarítmico

MAR: Mínimo Ángulo de Resolución

mg: miligramos

NA+: Sodio

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

OCT: Tomografía de coherencia óptica

PSC: Prueba de sensibilidad al contraste

RMI: Resonancia magnética

VO: vía oral

## RESUMEN

El nervio óptico lleva información visual del ojo al cerebro. Existen diversas patologías que afectan directamente al nervio óptico, siendo una dentro de estas causas la neuritis óptica.

La neuritis óptica es una patología inflamatoria que se presenta en forma aguda, en su mayoría unilateral que puede provocar baja visual, dolor con el movimiento y en algunas circunstancias hasta la pérdida parcial o permanente de la visión. Requiere tratamiento con corticoesteroides para controlar la inflamación y acelerar el proceso de recuperación, requiere seguimiento a largo plazo ya que puede ser un evento aislado o ser síntoma inicial de alguna enfermedad desmielinizante.

Dentro de las causas comunes de la neuritis óptica se encuentran las enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica. Con respecto a lo anterior, existen gran cantidad de estudios que demuestran que la recuperación en un alto porcentaje es satisfactoria en términos funcionales pero no es plena, ya que se encuentran ciertas secuelas anatómo-funcionales que a futuro, en recaídas, merman la función y la anatomía hasta la ceguera y la atrofia.

La evaluación clínica del paciente a través de la exploración neurooftalmológica incluye agudeza visual, visión cromática, sensibilidad al contraste, reflejos pupilares, campo visual y evaluación del fondo de ojo con registro fotográfico.

El tratamiento básico de la neuritis óptica es la corticoterapia, siendo 5 bolos de metilprednisolona (1000mg IV en 500cc de solución salina 0.9% por día).

Nosotros proponemos administrar un tratamiento coadyuvante que nos ayude a regular no solo la inflamación, sino a regular los cambios a nivel de membrana de los axones para prevenir la pérdida de fibras y ofrecer un mejor pronóstico a través de medicamentos de prescripción médica de rutina del neurólogo y de fácil acceso para el paciente.

Se da un seguimiento a la semana, al mes y a los 3 meses de iniciar el tratamiento, registrando cada una de las variables.

Se hacen 2 grupos de 15 pacientes cada uno, un control con el manejo a base de solo corticoterapia y el grupo experimental con los esteroides y el tratamiento coadyuvante. Se comparan los grupos mediante análisis estadístico entre las variables y se presentan los resultados.

**Palabras clave:** Agudeza visual, neuritis óptica, sensibilidad contraste.

## 1) ANTECEDENTES

El nervio óptico se encuentra formado por células ganglionares, las cuales dan origen a los axones que se unen en la papila óptica; Desde su porción retrolaminar adopta sus 3 cubiertas, duramadre, aracnoides y piamadre, bañado en líquido cefalorraquídeo y con mielinización de todas sus fibras, que a diferencia de otras especies se completa al primer año de edad.

El nervio óptico, está integrado en promedio por 800,000 a 1,200,000 fibras nerviosas; El calibre de sus axones varía de 0.7 hasta 8 micras, siendo los axones de mayor calibre los que provienen de la retina periférica. Llevan información recibida y procesada de fotorreceptores y células bipolares a través de potenciales de acción, desde las células ganglionares y sus axones hasta el cuerpo geniculado lateral, núcleo de Edinger Westphal, hipotálamo, colículo superior entre otros núcleos.

El nervio óptico presenta flujo axoplásmico anterogrado y retrogrado, éste flujo puede modificarse con lesiones de tipo inflamatoria, compresiva, desmielinizante, entre otras agresiones, siendo el flujo lento anterogrado el más afectado en los procesos que impliquen inflamación directa o indirecta del nervio óptico.

La modificación de la información del flujo axoplásmico en el nervio óptico produce alteración visual en sus dos componentes, la vía magno celular y la vía parvo celular; tales como la agudeza visual, la percepción cromática, la sensibilidad al contraste y el campo visual.

La lesión directa o indirecta del nervio óptico conlleva a la atrofia óptica, es decir la pérdida de las fibras nerviosas de la papila, por lo tanto los axones del nervio óptico. La atrofia óptica inicia con la pérdida de los axones que clínicamente se puede observar con hendiduras en la superficie de la retina peripapilar; El color blanquecino, finamente estriado es remplazado por surcos grisáceos, los cuales al mantenerse el estímulo nocivo se hacen más patentes, aparecen cambios en el

mismo disco y se observa el aumento de la excavación con pérdida del anillo neuroretiniano.

La **neuropatía óptica tóxica** se define como la lesión al nervio óptico causada por la ingesta de un tóxico o efecto adverso de un fármaco que tiene como resultado disminución de la agudeza visual. Las neuritis y las neuropatías ópticas tóxicas se presentan después de la ingesta o inhalación de agentes tóxicos o como efectos adversos de diferentes agentes.<sup>1</sup>

Existen múltiples agentes tóxicos capaces de lesionar el nervio óptico. Se describen agentes tóxicos como metanol, etanol, tabaco, tolueno, plomo y drogas solventes; En el caso del abuso de solventes, el de mayor uso en nuestro país es el denominado thinner inhalado.

Así mismo, los fármacos que se han asociado a este tipo de lesión son etambutol, cloranfenicol, rifampicina, amiodarona, isoniacida, digitálicos, cimetidina, vincristina, ciclosporina, etc.

Clínicamente esta toxicidad se manifiesta con pérdida bilateral de la visión asociada frecuentemente con disestesias, parestesias y neuropatías periféricas; Los pacientes se quejan de discromatopsia y pérdida de la visión central bilateral y simétrica.

El nervio óptico puede ser de características normales, estar edematoso o pálido de acuerdo al tiempo de evolución; en ingestas agudas se puede observar hiperémico y edematoso, normalmente progresando hacia la atrofia.

Los criterios diagnósticos de neuropatía óptica tóxica incluyen pérdida progresiva de visión generalmente bilateral, discromatopsia, escotoma central o cecocentral, alteración grave de la percepción del movimiento, ausencia de metamorfopsias y

alucinaciones, papila óptica normal al inicio y mejoría de la sintomatología tras retirar el tóxico. Es muy importante la historia clínica para identificar los probables tóxicos.<sup>3</sup>

Aun cuando la ingesta o inhalación de tóxicos se presenta de forma aguda, los efectos adversos normalmente tienen un inicio insidioso. En la mayoría de los casos es difícil determinar el agente causal de estas neuropatías. Es importante señalar que la susceptibilidad al daño depende de la idiosincrasia del paciente.<sup>1</sup>

El **metanol** es una sustancia incolora e insípida contenida en solventes y anticongelantes, es utilizado comúnmente como un solvente orgánico industrial, se ha desarrollado su uso como combustible alternativo y se encuentra a la disposición del público en una amplia variedad de productos. La utilización tan expandida de esta sustancia, incrementa la probabilidad de la exposición aguda o crónica al mismo y subraya la importancia de conocer los mecanismos fisiopatológicos responsables de su toxicidad.<sup>5</sup>

Se han descrito anteriormente los efectos del envenenamiento por metanol en el sistema nervioso central, especialmente en la vía visual.<sup>6</sup> Por su acción a nivel de la maquinaria energética mitocondrial, la intoxicación crónica por metanol ha sido utilizada experimentalmente como un modelo de neuropatía óptica.<sup>7</sup>

El efecto tóxico en el nervio óptico y necrosis de los ganglios basales tiene como consecuencia ceguera y encefalopatía.<sup>1,2</sup> Las características patológicas de la intoxicación aguda por metanol se describieron desde 1984 en un estudio por Ingemansson, donde describía la acidemia fórmica, acidosis metabólica, toxicidad visual y coma.<sup>8</sup> Así mismo produce edema de la cabeza del nervio óptico por extravasación vascular, anoxia tisular, estasis axonal secundaria a desmielinización y ocasionalmente edema y muerte celular de fotorreceptores y células de Müller.

El metanol es metabolizado a formaldehído en el hígado, y por pasos oxidativos subsecuentes, a través de una vía dependiente del tetrahidrofolato (THF), se forman

ácido fórmico y dióxido de carbono Se ha identificado al ácido fórmico como el metabolito responsable de los efectos tóxicos del metanol, el cual inhibe la citocromo oxidasa, interfiriendo así directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria. Existe evidencia de que el ácido fórmico inhibe la función mitocondrial en la retina y aumenta el estrés oxidativo; Su acción citotóxica se ejerce de manera diferenciada sobre los fotorreceptores, con una recuperación parcial de las respuestas dominadas por los bastones y ninguna recuperación sobre las respuestas mediadas por conos ultravioleta.<sup>9</sup>

La disminución de la visión habitualmente es profunda y puede asociarse con náusea y dolor abdominal; En la mayoría de los casos la disminución de la agudeza visual es progresiva e irreversible, y se acompaña de atrofia bilateral del nervio óptico. El pronóstico es mortal a corto plazo, y a largo plazo hay mínima recuperación de la visión con atrofia grave del nervio óptico. Se trata con reversión de la acidosis metabólica y etanol intravenoso.

La necesidad de ofrecer nuevos tratamientos se ve justificada por la variabilidad en su abordaje y el gran impacto social y económico que produce esta patología.

## 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía óptica asociada a tóxicos es una lesión directa al nervio óptico caracterizada clínicamente por edema de la cabeza del nervio secundario a extravasación vascular y estasis axonal provocada por desmielinización ocasionando edema y muerte celular de fotorreceptores y células de Müller teniendo como consecuencia ceguera que se ha considerado irreversible.

A pesar del conocimiento de esta entidad, la prevalencia e incidencia de la misma, no se ha reportado en México, así como no se ha estandarizado el tratamiento específico para la patología, siendo hasta el momento el uso de esteroide el tratamiento estándar por disminuir la degeneración en las células ganglionares de la retina; considerando que puede influir en la recuperación visual, sin embargo no influye en el pronóstico visual, extensión del daño o atrofia al nervio óptico.

Se ha considerado el uso de la eritropoyetina en el manejo de esta patología debido a su capacidad para suprimir la apoptosis neuronal y disminuir la respuesta inflamatoria demostrando tener efectos benéficos sobre las células ganglionares y el aumento de la supervivencia de las fibras nerviosas en el nervio óptico.

### 3) HIPÓTESIS

La incidencia y la prevalencia de la neuropatía óptica tóxica será mayor en un Instituto de referencia que lo reportado en la literatura mundial.

El tratamiento con eritropoyetina en pacientes con neuropatía óptica tóxica estimulará la neuroregeneración de la lesión a nivel del nervio óptico y por lo tanto una evolución favorable de la agudeza visual.

## 4) OBJETIVOS

### **GENERAL**

- Determinar la eficacia del uso de la eritropoyetina en los casos de neuropatía óptica tóxica como agente neuroregenerador de las fibras del nervio óptico.
- Valorar los efectos de la eritropoyetina como tratamiento novedoso en la recuperación de la función del nervio óptico a través de pruebas clínicas, tales como agudeza visual, prueba de sensibilidad al contraste, visión cromática, y el estudio de gabinete, campo visual cinético o tipo goldmann.

### **ESPECIFICOS**

- Evaluar la función visual del paciente con neuropatía óptica tóxica a través de la agudeza visual, visión cromática, sensibilidad al contraste y campo visual.
- Establecer una terapia completa para el tratamiento de rutina de la neuritis óptica tóxica dentro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Analizar las características clínicas que se presentan en pacientes con neuropatía óptica tóxica, así como probables factores pronóstico para la evolución favorable de la enfermedad.

## 5) JUSTIFICACIÓN

La neuropatía óptica tóxica es una afección a nivel local por sustancias que causan lesión de tipo edematosa a nivel de la cabeza del nervio óptico, anoxia tisular, éstasis axonal secundaria a desmielinización, edema y apoptosis celular de fotorreceptores al sufrir la pérdida de su recubrimiento o la conexión a su sitio de relevo, ocurriendo esta lesión dentro de horas y/o días, donde se tiene un periodo de ventana para permitir el uso de agentes neuroregeneradores como la eritropoyetina.

Existe cierta plasticidad en la remodelación estructural de los axones, con acumulación de las organelas y obstrucción del flujo axonal. Algunos de los mecanismos potenciales para los efectos neuroregeneradores son, la regulación positiva del factor neurotrófico derivado de cerebro en las células ganglionares de la retina, la modulación de la función de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la activación de las vías de señalización de supervivencia y genes anti-apoptóticos. Con base en lo anterior, se propone el uso de eritropoyetina como agente neuroregenerador con el objetivo de disminuir en medida de lo posible la apoptosis neuronal obteniendo efecto directo sobre las fibras nerviosas en el nervio óptico.

## 6) METODOLOGÍA

### a) Diseño del estudio

Estudio ambispectivo, descriptivo, transversal, analítico.

### b) Población y muestra

Pacientes con diagnóstico de la neuropatía óptica tóxica que acudan a consulta de Neuro-Oftalmología en el periodo de tiempo especificado.

Se realizará un proceso de selección consecutivo y por conveniencia.

### c) Criterios de selección del estudio

#### Inclusión

- Pacientes que acudan a consulta de Neuro-Oftalmología del INNN con diagnóstico de neuropatía óptica tóxica.
- Edad mayor a 15 años.
- Sexo indistinto.
- Paciente de acuerdo a participar en el protocolo de estudio.

#### Exclusión

- Pacientes que rechacen participar en el protocolo.
- Edad menor a 15 años.

#### Eliminación

- Pacientes que durante el proceso de estudio decidan no continuar participando en el mismo.
- Pacientes que no acudan a consultas de seguimiento.

### d) Variables

#### Variables dependientes:

- Agudeza visual (Log MAR)
- Percepción cromática
- Sensibilidad al contraste

#### Variables independientes:

- Edad
- Género
- Tiempo de evolución

## Definición de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición
Agudeza visual	Capacidad para discriminar la separación entre dos puntos en el campo visual que corresponde a 1" arco.	Continua	LogMAR
Percepción cromática	Capacidad para la detección de color por medio de fotorreceptores (conos).	Continua	Prueba de Ishihara
Sensibilidad al contraste	Habilidad para detectar pequeños incrementos en escala de grises sobre un fondo uniforme.	Continua	Prueba de Pelli-Robson
Edad	Número de años	Continua	Ficha de identificación
Género	Hombre-Mujer	Dicotómica	Ficha de identificación

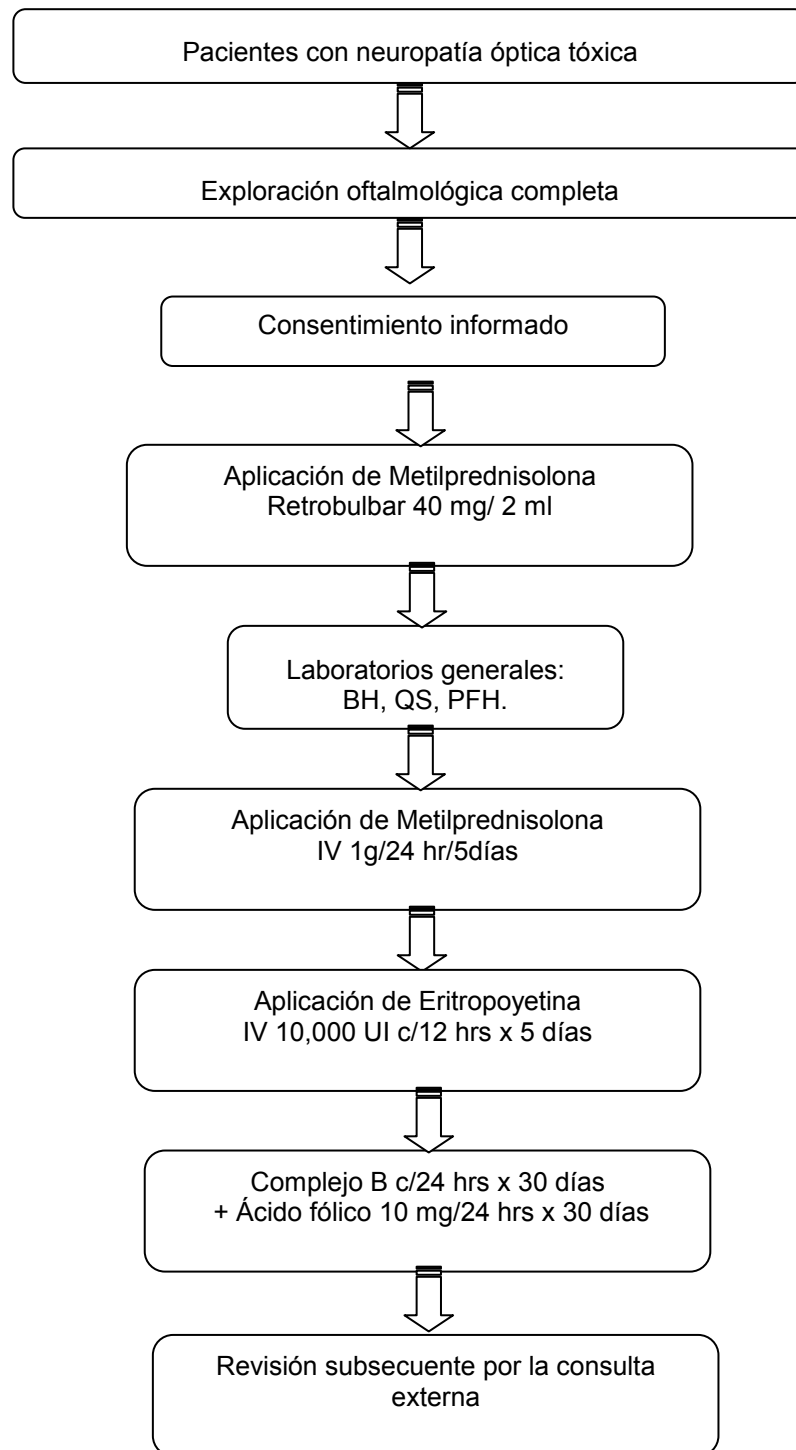
### e) Análisis Estadístico

Se determinara el comportamiento de la muestra por medio de pruebas de normalidad. Los datos demográficos serán analizados con medidas de resumen y porcentajes. Se determinará la prevalencia de acuerdo a la población del INNN. Para cuantificar una correlación entre las variables dependientes e independientes se utilizara la prueba de Spearman o Pearson según sea el caso y se hará el análisis de regresión lineal múltiple para identificar un factor predictivo entre las variables dependientes e independientes. Será considerada como significativo una  $p = 0.05$ .

### f) Ubicación temporal y espacial

Se realizará en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Mayo a Diciembre de 2015.

g) Descripción operativa del estudio



## 7) RESULTADOS

Se presentan y comparan las características de las manifestaciones clínicas y neurooftalmológicas de un estudio de 107 pacientes con el diagnóstico de neuropatía óptica tóxica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en cinco años de estudio.

El estudio oftalmológico se completó en un número no mayor de 100 casos, con prueba de visión a color de *Farnsworth Munsell Hue*, sensibilidad al contraste de *Pelli Robson* (SC) campo visual (CV) con *perímetro* de Goldmann, y potenciales evocados visuales (PEV). Además de los estudios clínicos y neurológicos, fueron practicadas pruebas de laboratorio, cuyos datos más relevantes se destacan. Se tuvieron en cuenta también las características epidemiológicas de la muestra en: edad, sexo, síntomas, tiempo de evolución y al diagnóstico de los casos, las cuales se relacionaron entre sí.

La enfermedad se caracterizó por disminución de la agudeza visual de instalación progresiva, con escotoma central o cecocentral mayores al rojo y verde y disminución de la visión al color en estas gamas, así como alteraciones de los reflejos pupilares y del fondo de ojo.

La disminución de la agudeza visual bilateral fue el síntoma principal que hizo acudir a la mayoría de los pacientes a revisión, pérdida visual tanto cercana como lejana que imposibilitaba realizar labores habituales o reconocer rostros a cierta distancia. El defecto visual alcanzó su cima en períodos variables entre 3 y 20 días para la mayoría, el cual era peor a la luz del día y se acompañaba de fotofobia

Por el contrario, con la penumbra de la noche se reporta una mejoría en la agudeza visual de los pacientes, al referir que la visión se presentaba con mayor nitidez, fenómeno ya reportado en la literatura propio de las lesiones centrales.

Otros signos como ardor, lagrimeo, picor, sensación de pesantez frontal y retrobulbar, acompañaron a la disminución visual y fueron referidos por menos del 40 % de los casos.

El clásico dolor a los movimientos oculares, observado en otros tipos de neuropatía, no estuvo presente en los casos con neuropatía óptica tóxica y sin embargo se refirió pesantez o dolor periocular en el 30%.

## 8) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Dentro del estudio presentado, la intensidad del déficit visual fue variable. Este déficit estuvo relacionado significativamente ( $p < 0,5$ ) con el tiempo de evolución de la enfermedad. Dentro de los detalles sobresalientes en pacientes con neuropatía tóxica fue la bilateralidad y simetría de los defectos funcionales. Más del 50 % de las muestras estudiadas, tenía igual visión en ambos ojos. Diferencias mayores de 0,2 décimas se apreciaron entre el 20 y 22 % y sólo entre el 4,8 y 7 % de los pacientes hubo diferencias de más de 0,5 décimas.

La curva de los valores de agudeza visual también mostró la similitud entre ambos ojos, con picos en PR entre 0,1 y 0,2, mientras que en la CH la mayor incidencia de casos estuvo entre visiones 0,2 y 0,4.

La afectación visual fue grave, en el 50 % de los ojos tuvo visión igual o inferior a 0,1 y el 80 % de los casos tuvo esta visión en su peor ojo, por lo que fueron calificados como afección oftalmológica grave. En el resto de los casos estudiados menos del 15% fueron considerados con afectación leve en ambos ojos.

En cuanto al tiempo de evolución, los pacientes que acudieron después de los 30 días de iniciado los síntomas visuales, presentaron daños más graves. ( $p < 0,021$ ). A los 21 días de evolución con tratamiento vitamínico de base y tratamiento con esteroide, el 38,8% de la muestra había mejorado en más de 0,5 de AV.

Al igual que el déficit de la agudeza visual, la afectación de la visión al color fue bilateral y simétrica; sólo en el 16% de los pacientes hubo diferencias de más de 5 láminas no vistas entre uno y otro ojo. La afectación de la visión al color fue calificada de grave en el 80 % de los pacientes, lo que pone de nuevo en evidencia la mayor afectación en los casos con más tiempo de evolución antes del diagnóstico.

Hubo cierta correspondencia entre los grados de afectación de agudeza visual y de visión al color. En estudios con la prueba de Farnsworth-Munsell se hizo evidente, afectación no sólo del eje rojo verde, sino del amarillo azul, aunque con menor déficit.

El examen de campos visuales tipo Goldman, demostró que el defecto fue central o cecocentral en todos los casos, con mayor densidad del escotoma en áreas centrales que por lo regular sobrepasaban los 5 grados; en los casos con menor déficit visual los escotomas por lo regular eran de pequeño tamaño. La simetría entre ambos ojos se hizo evidente también en el estudio de campo visual con más del 93% de pacientes con igual tipo de escotoma. Así mismo, se detectó contracción concéntrica discreta en el 10,7% de los ojos. La mayoría de los casos con contracción concéntrica tenían

visiones de 0,2 o menos y no se observó contracción en pacientes con visiones de 0,6 o mejores, lo que nos inclina a pensar que la contracción concéntrica del campo aparece en los casos más graves.

Los estudios electrofisiológicos practicados, potenciales visuales evocados (PVE) mostraron evidentes alteraciones, sobre todo en el caso de pacientes con peor agudeza visual, los cuales se caracterizaron fundamentalmente por prolongación de la latencia y en menor número de casos disminución de la amplitud, lo que demuestra daño miélinico y axonal. El 60% de los potenciales visuales evocados mostró la morfología en W.

## 9) CONCLUSIONES

Los estudios realizados reafirman nuestra caracterización inicial de la forma óptica de la enfermedad como una neuropatía bilateral y simétrica que afecta especialmente al haz papilo macular. Los estudios adicionales llevados a cabo permiten sugerir la participación en la enfermedad, de las capas externas de retina, además de las células ganglionares y su axón que forman el nervio óptico dado por: las alteraciones del ERG en una tercera parte de los casos, la toma adicional de la visión de colores en las gamas del azul y la sensación de deslumbramiento referida por la mayoría de los pacientes.

## 10) REFERENCIAS

1. O'Connell, Sue. Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and management. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010, 23: 231-235.
2. Stanek, Gerald; Wormser, Gary P. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012, 379: 461-73.
3. Hohman, Marc H; Hadlock, Tessa A. Etiology, Diagnosis and Management of Facial Palsy: 2000 Patients at a Facial Nerve Center. *Laryngoscope*. 2014, 124:E283-E293.
4. Gordillo-Pérez, Guadalupe. Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *Salud Pública Mex* 2003; 45: 351-355.
5. Klaus-Peter, Hunfeld; Wichelhaus, Thomas A; Roddel, Rebeca. Comparison of in Vitro Activities of Ketolides, Macrolides and an Azalide against the Spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrobial agents and Chemoterapy*. 2004, 48 (1): 344-347.
6. Gordillo, Guadalupe; Torres, Javier; Solorzano, Fortino. Serologic Evidences Suggesting the Presence of *Borrelia burgdorferi* Infection in Mexico. *Archives of Medical Research*. 1999, 30: 64-68.
7. Wormser, Gary P; Dattwyler, Raymond J; Shapiro, Eugene D. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1089–1134.
8. Gordillo-Pérez, Guadalupe; Torres, Javier; Solorzano-Santos, Fortino. *Borrelia burgdorferi* Infection and Cutaneous Lyme Disease, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*. 2007, 13 (10): 1556-1558.
9. Kuhn, Maggie A; Nayak, Shruti; Camarena, Vladimir. A Cell Culture Model of Facial Palsy Resulting From Reactivation of Latent Herpes Simplex Type 1. *Otology & Neurotology*. 2011, 33: 87-92.
10. Kanerva, Mervi; Nissinen, Janne; Moilanen, Kirsi. Microbiologic Findings in Acute Facial Palsy in Children. *Otology & Neurotology*. 2013, 34:e82-e87.

11. Bremmel, Daniel; Hagberg, Lars. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infectious Disease*. 2011, 11:215.
12. Schwartz, Seth R; Jones, Stephanie D; Getchius, Thomas S.D. Reconciling the clinical practice guidelines on Bell palsy from the AAO-HNSF and the AAN. *Neurology*. 2014, 82: 1927-1929.
13. Peeters, Natalie; M. van der Kolk, Briggita Y; Thijsen, Steven F. T. Lyme Disease Associated With Sudden Sensorineural Hearing Loss: Case Report and Literature Review. *Otology & Neurotology*. 2013, 34: 832-837.
14. Illoldi-Rangel, Patricia; Rivaldi, Chissa-Louise; Sissel, Blake. Species Distribution Models and Ecological Suitability Analysis for Potential Tick Vectors of Lyme Disease in Mexico. *Journal of Tropical Medicine*. 2012, article ID 959101, 10 pages.
15. Soylu-Osler, Gul; Gunak, Guldem. Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A New Predictive and Prognostic Factor in Patients With Bell Palsy. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(3): 944-945.
16. Halperin, John J. Lyme Disease: A Multisystemic Infection that Affects the Nervous System. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2012;18(6):1338–1350.
17. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheumatology*. 1977;20: 7-17.
18. Lesser R. Ocular Manifestations of Lyme Disease. *The American Journal of Medicine*. 1995; 24(98): suppl 4A.
19. Mombaerts M, Maudgal PC, Knockaert D. Bilateral follicular conjunctivitis as a manifestation of Lyme disease. *American Journal Ophthalmology*. 1991; 112: 96-7.
20. De Luise VP, O'Leary MJ. Peripheral ulcerative keratitis related to Lyme disease. *American Journal Ophthalmology*. 1991; 111: 244-5.
21. Schubert HD. Cytologically proven seronegative Lyme choroiditis and vitritis.

- Retina. 1994; 14: 39-42.
22. Breeveld J, Kuiper H, Spanjaard L, et al. Uveitis and Lyme borreliosis. *British Journal Ophthalmology*. 1993; 77: 480-1.
  23. Lesser RL, Kornmehl EW, Pachner AR, et al. Neurophthalmologic manifestations of Lyme disease. *Ophthalmology*. 1990;97: 699-706.
  24. García-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Annals of Neurology*. 1995;37:691-702.
  25. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *Journal of Neuroophthalmology*. 2005; 25:71–82.
  26. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease: is there a controversy? *Seminary Neurology*. 2011; 31:317–324.
  27. Lochhead J, Thompson GM. Bilateral papilloedema with concomitant neuroretinitis in a 7-year-old girl with Lyme disease. *Eye (Lond)* 2001; 15 (Pt 6):799–801.
  28. Castaldo JE, Griffith E, Monkowski DH. Pseudotumor cerebri: early manifestation of adult Lyme disease. *Am J Med* 2008; 121:e5–e6.
  29. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46(RR-10):1–55.
  30. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012; 379:461–473.
  31. Träisk F, Lindquist L. Optic nerve involvement in Lyme Disease. *Current Opinion Ophthalmology*. 2012, 23:485–490
  32. Sauer A, et al. Five cases of paralytic strabismus as a rare feature of Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48:756–9.
  33. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med* 2008; 14:205–12.
  34. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neurology*. 2012; 259:630–636.

35. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, et al., European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal Neurology*. 2010; 17:8–16.
36. Makhani N, Morris SK, Page AV, et al. A twist on Lyme: the challenge of diagnosing European Lyme neuroborreliosis. *Journal Clinical Microbiology*. 2011; 49:455–457.
37. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and metaanalysis. *Journal Antimicrobiology Chemotherapy*. 2010; 65:1137–1144.