

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRAN”**

***NEUROINFECCIÓN EN ADULTOS CON
INMUNOCOMPROMISO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
FACTORES PRONÓSTICOS***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
PRESENTA:**

DR. FEDERICO ZAVALA FERRER

**ASESOR DE TESIS:
DR HORACIO SENTIES MADRID**

MÉXICO, DF.

AGOSTO DEL 2007



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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA

DR. HORACIO SENTÍES MADRID

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

MIS MAESTROS EN EL CAMPO DE LA NEUROLOGIA:

Dr. Guillermo Garcia Ramos

Dr. Luis Davila Maldonado

Dr. Carlos Cantú Brito

Dr. Horacio Senties Madrid

Dr. Felipe Vega Boada

Dr. Bruno Estanol Vidal

Dra. Ma. Teresa Reyes

CON ESPECIAL DEDICACIÓN Y AGRADECIMIENTO.....

...A EIFFEL MONSE

Por ser la piedra angular en mi vida

...A MIS PADRES

Por todas sus enseñanzas y apoyo incondicional

...A MIS AMIGOS DE LA RESIDENCIA Y DE LA VIDA

Josefina Fletcher, Sergio Chang, Fernando Flores, Isael Reyes, Victor Arevalo, Manuel

Sierra, Zaira, Carlos, Vicente, Luis Zavala

Por todas compartirme sus experiencias y ser un gran apoyo en tiempos difíciles

...AL DR. ANDRES VENEGAS Y DR. CANTU

Por su apoyo en la realización de este trabajo

...AL DESTINO

Por darme la vida que tengo

CONTENIDO

1.0 INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Generalidades.....	7
1.2 Meningitis bacteriana.....	8
1.2.1 Epidemiología.....	8
1.2.2 Fisiopatología.....	8
1.2.3 Características clínicas.....	9
1.2.4 Diagnóstico.....	10
1.2.5 Tratamiento.....	11
1.2.6 Complicaciones y pronóstico.....	12
1.3 Meningitis viral.....	13
1.4 Encefalitis viral.....	14
1.4.1 Epidemiología.....	14
1.4.2 Características clínicas.....	15
1.4.3 Diagnóstico.....	15
1.4.4 Tratamiento.....	16
1.4.5 Pronóstico.....	16
1.5 Abscesos del sistema nervioso central.....	16
1.5.1 Epidemiología.....	16
1.5.2 Características clínicas.....	17
1.5.3 Diagnóstico.....	17
1.5.4 Tratamiento.....	17
1.5.5 Pronóstico.....	18
2.0 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DURANTE INMUNOSUPRESIÓN.....	18
2.1 Generalidades.....	
2.2 Inmunosupresión asociada con infección por virus de la inmunodeficiencia humana.....	21
2.3 Inmunosupresión asociada con transplantes.....	21
2.4 Inmunosupresión asociada con disfunción de órganos y neoplasias.....	24
2.5 Inmunosupresión asociada con trombocitopenia.....	25
2.6 Inmunosupresión y estado nutricional.....	25
2.7 Inmunosupresión y enfermedades concomitantes.....	26
2.8 Manifestaciones clínicas.....	26
2.9 Diagnóstico.....	30
2.10 Pruebas diagnósticas invasivas.....	31
2.11 Biopsia cerebral.....	32
3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
4.0 HIPOTESIS.....	36
4.1 HIPOTESIS NULA.....	36
4.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	36
5.0 JUSTIFICACIÓN.....	36
6.0 OBJETIVOS.....	37
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	37
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	37
7.0 PACIENTES Y MÉTODOS.....	38
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
7.2 PACIENTES.....	38

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	38
7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
7.5 SUJETOS DE ESTUDIO.....	39
7.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	41
7.7 ANALISIS ESTADÍSTICO.....	44
8.0 RESULTADOS.....	45
9.0 DISCUSIÓN.....	53
10.0 CONCLUSIONES.....	54
11.0 BIBLIOGRAFIA.....	55

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) han sido reconocidas desde hace mucho tiempo como entre las enfermedades más devastadoras. Los primeros informes de una “fiebre cerebroespinal epidémica” por Viesseux en 1805 y la primera epidemia americana de meningitis meningococcica en 1806 se describieron como una enfermedad casi siempre mortal.¹ En la actualidad el entendimiento de la epidemiología y fisiopatología junto con mejoras en el tratamiento y programas de vacunación han cambiado notoriamente el impacto y pronóstico de la enfermedad.^{2, 3,4}

Las infecciones del SNC son variadas, y definiciones de grupos de enfermedad son importantes. La meningitis es definida como la inflamación de las membranas del cerebro o medula espinal y es también conocida como aracnoiditis o leptomeningitis. Encefalitis denota inflamación del cerebro intrínsecamente, mientras que la mielitis se refiere a inflamación de la médula espinal. Combinación de términos, incluyen “meningoencefalitis” o “encefalomielitis”, refiriéndose a un proceso de infección más difuso. Colecciones de material purulento e infeccioso pueden coalescer dentro del SNC como abscesos.⁵

1.2 MENINGITIS BACTERIANA

1.2.1 epidemiología

La meningitis bacteriana es una enfermedad común mundialmente. En Estados Unidos de Norteamérica el 80% de las meningitis bacterianas son causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La incidencia de meningitis meningococcica causada por *Neisseria meningitidis* varia por grupo de edad, en neonatos y niños es tan alta como 400 por 100,000 por año mientras que en adultos es de 1 a 2 por 100,000 por año ⁶. En las ultimas 2 décadas, la vacunación ha cambiado en forma sustancial la epidemiología de la enfermedad. La incidencia de meningitis neumocócica causada por *Streptococcus pneumoniae* ha disminuido como resultado de la vacunación rutinaria en niños. Igualmente la introducción de una vacuna para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ha llevado a una disminución drástica en los casos de meningitis Hib ^{7,8}.

1.2.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la infección meníngea ha sido ampliamente estudiada. El hecho de que 3 de los patógenos más comunes sean todos encapsulados no es coincidencia, y ellos muestran características que les permiten invadir al huésped a través de la vía respiratoria superior, diseminarse vía hematogena y tener acceso al espacio subaracnoideo. Una vez en el SNC, aparece la inflamación la que es responsable de la mayoría de los síntomas típicos de infección del SNC, incluyendo fiebre, meningismo y alteraciones del estado mental. La inflamación también incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica causando edema vasogénico. El edema cerebral en una cavidad craneal no expandible incrementa la presión intracraneal y lleva a lesiones secundarias por disminución en la perfusión cerebral e isquemia ^{9,10}

1.2.3 Características clínicas

La presentación clínica de pacientes con meningitis incluye un rápido inicio de fiebre, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, letargia, malestar general, alteraciones mentales, convulsiones o vomito ¹¹. En un estudio de 493 pacientes adultos con meningitis bacteriana, la presencia de la “triada clásica” de fiebre, rigidez de cuello y alteración del estado mental estuvo presente en dos tercios de los pacientes, con la fiebre como el elemento más común en 95% ¹². Otros estudios han mostrado que la triada clásica es menos común, con un rango que va del 21% al 51% ^{13,14}. Todos los casos estudiados tuvieron al menos uno de los tres signos; la ausencia de todos los componentes de la triada clásica excluye el diagnóstico en individuos inmunocompetentes ^{12,15}.

Los individuos inmunocomprometidos ofrecen un mayor reto diagnóstico ya que ellos podrían mostrar ausencia de las respuestas clásicas a la infección. La meningitis debe estar en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente inmunocomprometido con una enfermedad infecciosa con alteraciones del estado mental ^{16,17}.

Los hallazgos al examen físico también son variados. Un examen neurológico cuidadoso es importante para evaluar déficit focal e incremento de la presión intracraneal. Anormalidades en el examen neurológico pueden necesitar estudios de neuroimagen. La rigidez de nuca es un hallazgo común. La exploración debe incluir evaluación para irritación meníngea con signo de Brudzinski (flexión pasiva del cuello que ocasiona flexión de las caderas y rodillas) y signo de Kernig (rectificación de la rodilla con la cadera flexionada que ocasiona dolor en espalda y cuello), los cuales están presentes en 50% de los casos ¹⁸. Otros hallazgos importantes a la exploración incluyen púrpura o petequias en la piel, lo cual puede ocurrir con la meningococcemia

1.2.4. Diagnóstico

Si el diagnóstico de meningitis no puede ser descartado en base a la historia y examen físico, la punción lumbar es el procedimiento de elección para continuar la evaluación^{18,19}. En casos de meningitis clínicamente obvia y fulminante, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede servir para especificar el organismo causal y guiar la futura elección antibiótica.

En la mayoría de los pacientes con meningitis bacteriana, la punción lumbar puede ser realizada con seguridad sin antecedente de neuroimagen. Este no es siempre el caso con otras patologías del SNC donde una tomografía computarizada de cráneo inicial es necesaria para evaluar una lesión ocupativa o incremento de la presión intracraneal²⁰.

Las consideraciones para realizar una punción lumbar sin contar con un estudio de neuroimagen son: edad menor de 60 años, inmunocompetente, sin historia de enfermedad del SNC, ninguna convulsión reciente (menos de una semana), sensorio y cognición normales, sin papiledema y sin déficit neurológico focal²⁰.

Los riesgos de la punción lumbar y precipitar herniación cerebral en meningitis no están claros, pero la revisión de reportes de caso y potenciales mecanismos fisiopatológicos ha resultado en recomendaciones para considerar a la punción lumbar como una contraindicación relativa en pacientes con herniación “inminente”^{21,22}.

Todos los pacientes con incremento en la presión intracraneal tienen un riesgo mayor de herniación y datos anecdóticos sugieren que la punción lumbar en presencia de incremento de la presión intracraneal podría precipitar herniación y un pobre pronóstico clínico. En casos donde la meningitis e incremento de la presión intracraneal son

sospechados, es razonable comenzar antibióticos empíricos e ingresar al paciente para un posterior tratamiento y abordaje, con la realización de punción lumbar en un tiempo posterior si es necesario. Cuatro tubos con LCR, cada uno con 1 a 2 ml de líquido son necesarios para su análisis. Los resultados típicos del líquido espinal en procesos meningeos²³ se muestran en la figura 1.

FIGURA 1	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PARAMETROS DE ANALISIS DE LCR REPRESENTATIVOS			
	<i>Bacterias</i>	<i>Viral</i>	<i>Neoplasia</i>	<i>Fúngico</i>
<i>Parámetro (normal)</i>				
Presión de apertura (<170mm)	>300	200	200	300
Leucocitos (<5)	>1000	<1000	<500	<500
% PMN (0)	>84%	1%--50%	1%--50%	1%--50%
Glucosa (>40)	<40	>40	<40	<40
Proteínas (<50)	>200	<200	>200	>200
Tinción de gram (-)	+	--	--	--
Citología (-)	--	--	+	+

1.2.5 Tratamiento

El tratamiento de la meningitis bacteriana tiene dos grandes objetivos. El primero es la administración rápida de antibióticos bactericidas con buena penetración al SNC para tratar la infección neurológica, así como buena penetración tisular para tratar posibles fuentes fuera del SNC. El segundo, en casos seleccionados, es el uso de agentes antiinflamatorios para suprimir las secuelas de la lisis bacteriana. La elección del antibiótico empírico esta basada en coberturas de amplio espectro para patógenos comunes. La elección del antibiótico se hace considerando la prevalencia de patógenos en la localidad. Las recomendaciones muchas veces incluyen ceftriaxona o cefotaxima, y vancomicina para una cobertura optima de organismos resistentes²⁴.

Si la *Listeria* es sospechada, especialmente en personas muy jóvenes o ancianos, o aquellos que están inmunodeprimidos, deben agregarse altas dosis de ampicilina. Si existe alergia a penicilinas o cefalosporinas, se recomiendan meropenem, cloramfenicol

o vancomicina. La administración retrasada de antibióticos se ha asociado con un deterioro en el pronóstico clínico. En un estudio, un retraso de 3 horas desde el tiempo de presentación en el hospital hasta la administración del antibiótico se asoció independientemente con un incremento en la mortalidad a 3 meses²⁵.

Es también importante hacer notar que una prueba diagnóstica, ya sea neuroimagen o LCR, no debe retrasar la terapia antibiótica empírica. Los agentes anti-inflamatorios, en teoría y en animales de laboratorio, bloquean una respuesta inflamatoria masiva que las infecciones causan en el SNC. Esta inflamación se ha hipotetizado es responsable del pronóstico negativo significativo a pesar de una terapia antimicrobiana adecuada²⁶. Los esteroides, y específicamente la dexametasona, se han investigado en numerosos estudios de meningitis, y la mayoría de los datos apoyan su uso, al menos en adultos^{27, 28}

Las recomendaciones actuales en adultos incluyen el uso de dexametasona, con una dosis inicial administrada justo antes o concomitantemente con la dosis inicial de antibióticos, y continuar cada 6 horas por 4 días^{19, 29}. El tiempo de la administración de esteroides es importante y, si se administran, deben darse antes o junto con la administración del antibiótico.

1.2.6 Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones de la meningitis bacteriana son severas, pero con regímenes de antibióticos y de cuidados críticos más optimizados, los pronósticos han mejorado. Las complicaciones inmediatas son obvias y devastadoras, incluyendo shock, coma, convulsiones, insuficiencia respiratoria y cardíaca y muerte¹².

Las complicaciones retardadas incluyen convulsiones, parálisis, déficit cognoscitivo, sordera, ceguera, hemorragia suprarrenal bilateral, y la muerte³⁰. Un pronto

reconocimiento y manejo de las complicaciones neurológicas y sistémicas es crucial para el éxito clínico global de estos pacientes.

La tasa de mortalidad para meningitis neumococcica varía del 20% al 25%, con tasas más elevadas en ancianos y sujetos con otras enfermedades³¹.

El pronóstico aparentemente se relaciona con el grado de afectación neurológica en la presentación. Globalmente, 20% a 30% de los sobrevivientes de meningitis neumococcica tendrán algún déficit neurológico residual. La tasa de mortalidad global en meningitis por gram negativos adquirida en la comunidad ha sido menor del 20% desde la aparición de las cefalosporinas de tercera generación³².

1.3 MENINGITIS VIRAL

Los virus más comunes que pueden causar meningitis incluyen arbovirus, herpes simple, citomegalovirus, adenovirus y VIH. Los enterovirus son los más comunes³³. Como la mayoría de los casos no son reportados, no esta disponible una estimación precisa de su incidencia, pero se piensa que esta en el rango de 11 a 27 individuos por 100,000 personas. La mayoría de los casos ocurren durante los meses de verano³⁴.

En ocasiones, el solapamiento de hallazgos en el LCR con meningitis bacteriana o parcialmente tratada puede hacer difícil el diagnóstico y puede requerirse el ingreso para antibióticos empíricos mientras se esperan los resultados de los cultivos. La incapacidad para aislar patógenos bacterianos en relación a la meningitis viral ha llevado al termino “meningitis aséptica”. Se ha propuesto numerosas reglas para distinguir la meningitis

bacteriana de la aséptica, pero ninguna ha sido bien validada en la práctica clínica general³⁵.

El curso clínico de la mayoría de los tipos de meningitis viral es corto, benigno, y autolimitado, y seguido por un periodo de recuperación completa. Algunas infecciones, como la meningoencefalitis por el virus del herpes simple (VHS), pueden tener un curso prolongado.

1.4 ENCEFALITIS VIRAL

La encefalitis viral es una infección que resulta en inflamación del parénquima cerebral por sí misma. Aunque es diferente de la meningitis viral, las dos muchas veces son concurrentes, y son clínicamente distinguibles por la presencia de anomalías neurológicas en las encefalitis³⁶.

1.4.1 Epidemiología

Los virus que causan encefalitis incluyen arbovirus, VHS, virus de herpes zoster (VHZ), virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), y rabia. Durante las epidemias, los arbovirus pueden sumar hasta el 50% de los casos. Los cuatro más comunes han sido la encefalitis de La Crosse, encefalitis equina de San Luís, encefalitis equina Western y encefalitis equina Eastern³⁶. El virus del oeste del Nilo se está volviendo más prevalente y se ha encontrado en 47 estados de EUA en el 2003. Las encefalitis pueden llevar a una morbilidad y mortalidad significativas en los extremos de edad.

1.4.2 Características clínicas

Como en las meningitis, los pacientes con encefalitis pueden mostrar un amplio rango de características clínicas. Con las encefalitis, los niveles alterados de conciencia son mucho más comunes, incluyendo nuevos síntomas psiquiátricos, defectos cognoscitivos, convulsiones, o déficit neurológicos focales³⁷.

La irritación meníngea incluye cefalea, fotofobia, y la rigidez de nuca no es tan infrecuente. Distinguir clínicamente la etiología es difícil debido al gran grado de sobreposición, pero de nuevo, la afinidad viral por tipos celulares específicos del SNC puede ser de utilidad. Por ejemplo, las crisis del lóbulo temporal son comunes con VHS, y la afinidad del virus del Este del Nilo por las células del asta anterior puede llevar a una parálisis similar al Guillain-Barre^{38, 39}.

1.4.3 Diagnóstico

En el departamento de emergencias, se debe enfocar en la evaluación y tratamiento de etiologías que pongan en peligro la vida en ese momento, y descartar otras entidades que puedan mimetizar esa presentación, como son la meningitis bacteriana o la hemorragia subaracnoidea. Una vez que eso ha finalizado, otras pruebas pueden ayudar a identificar la presencia de encefalitis viral. La punción lumbar casi siempre muestra un cuadro compatible con meningitis aséptica. La tomografía computada y la resonancia magnética pueden mostrar anormalidades^{40, 41}.

Los lóbulos temporales son muchas veces afectados cuando el germen causal es VHS. Hay un número de hallazgos en el EEG en la encefalitis, especialmente en la encefalitis por VHS, y el EEG es parte del abordaje diagnóstico⁴².

1.4.4 Tratamiento

Sólo la enfermedad por VHS tiene una terapia específica disponible. El aciclovir es capaz de mejorar el pronóstico del paciente, y en dosis de 10mg/kg vía intravenosa cada 8 horas. Anecdóticamente, el ganciclovir puede usarse en las infecciones por CMV, y el pleconaril parece promisorio en la enfermedad enteroviral^{36, 43}.

1.4.5 Pronóstico

Los pacientes con encefalitis necesitan ser ingresados y el pronóstico es variable dependiendo de la etiología. La encefalitis equina Eastern y la encefalitis de San Luís generalmente tienen una alta tasa de mortalidad y con secuelas neurológicas graves entre los sobrevivientes. La encefalitis por virus del Oeste del Nilo se ha asociado con una morbilidad y mortalidad significativas. La mortalidad por encefalitis VHS antes del aciclovir era del 60% a 70%, y el tratamiento actual ha reducido esa tasa a aproximadamente 30%. La discapacidad cognoscitiva, convulsiones, y déficit motor son secuelas comunes entre los sobrevivientes¹⁸.

1.5 ABSCESOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.5.5 Epidemiología

Se detectan alrededor de 2000 casos anuales del SNS en EUA. La incidencia es continua a lo largo del año, y los hombres son más afectados que las mujeres. La mayoría de los abscesos tienen una fuente definible, lo cual influye en la epidemiología de la infección. Por ejemplo, los abscesos secundarios a otitis media suceden más en población pediátrica, mientras que los asociados con sinusitis se encuentran con más frecuencia entre adultos jóvenes. Los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con VIH y aquellos con transplante de órganos sólidos también están en alto

riesgo. La tasa global ha disminuido hasta 0.9 por 100,000 personas año, probablemente debido al uso de profilaxis en la población inmunocomprometida y al tratamiento de la otitis y sinusitis⁴⁴.

1.5.2 Características clínicas

Los pacientes con abscesos intracraneales muchas veces tienen un inicio subagudo de la enfermedad y raramente aparecen tóxicos. Los síntomas pueden progresar en una semana o más. La fiebre está presente en menos de la mitad, la rigidez de nuca también es rara³⁶.

El examen físico detallado muchas veces revela la presencia de déficit focal y un gran número también tienen papiledema, lo cual es raro con otras infecciones del SNC⁴⁵.

1.5.3 Diagnóstico

Los estudios de imagen son imperativos para el diagnóstico, siendo la tomografía de cráneo la modalidad más usada. La tomografía de cráneo casi siempre demuestra lesiones hipodensas con reforzamiento en anillo, y los abscesos son una de las pocas indicaciones para una tomografía contrastada en el departamento de urgencias. La RM también demostrara hallazgos similares y es altamente sensible para abscesos. La punción lumbar es inadmisibles debido a la probable presencia de hipertensión intracraneal y el riesgo subsecuente de herniación^{36, 46}.

1.5.4 Tratamiento

El tratamiento en el departamento de urgencias de los abscesos intracraneales incluye el inicio de antibióticos apropiados y consulta neuroquirúrgica. La elección de antibióticos debe tomarse en base a la probabilidad del patógeno (especialmente anaerobios) así como su penetración en el LCR, y usualmente incluye una cefalosporina de tercera

generación y metronidazol. Si el paciente está recién posoperado debe adherirse a vancomicina.

1.5.5 Pronóstico

Con el incremento en la disponibilidad de tomografía de cráneo, la mortalidad de los abscesos cerebrales declinó de aproximadamente 50% a menos del 20%⁴⁷.

Secuelas comunes incluyen convulsiones (hasta 80%), déficit motor focal, y alteraciones continuas en el estado mental.

2.0 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DURANTE LA INMUNOSUPRESIÓN

2.1. GENERALIDADES

Un sistema de defensas intacto ofrece protección contra la mayoría de los microorganismos agresores a través de una compleja interrelación de superficies protectoras, células, y factores solubles. Buenas condiciones generales, estado nutricional óptimo y función normal de órganos, junto con granulocitos y otras componentes de los sistemas inmunes humoral y celular, proporcionan protección contra microorganismos potencialmente patógenos. La infección es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente inmunocomprometido.

Teóricamente, una deficiencia específica aumenta la susceptibilidad del paciente a muchos patógenos que son erradicados por mecanismos particulares de defensa del huésped. Ver tabla 1 A y B.

TABLA 1 A

Defecto	Patógeno
Granulocitopenia	<p>Cocos Gram-positivo</p> <p><i>Estafilococo aureus</i></p> <p>Estafilococo coagulasa negativo (<i>epidermidis, haemolyticus, hominis</i>)</p> <p>Estreptococo grupo viridans (<i>mitis, oralis</i>)</p> <p>Enterococo (<i>faecalis, faecium</i>)</p> <p>Bacilo Gram-negativo</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Enterobacter</i> y <i>Citrobacter</i> species</p>
Tegumentos dañados	
Piel-relacionado a cateter venoso central	<p>Estafilococo coagulasa negativo (<i>epidermidis, haemolyticus, hominis</i>)</p> <p><i>Estafilococo aureus</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Acinetobacter</i> species</p> <p>Corynebacteria</p> <p><i>Candida</i> species (<i>albicans, parapsilosis</i>)</p> <p><i>Rhizopus</i> species</p>
Mucositis oral	<p>Estreptococo grupo viridans (<i>mitis, oralis</i>)</p> <p>Enterococo (<i>faecalis</i> and <i>faecium</i>)</p> <p><i>Capnocytophaga</i> species</p> <p><i>Fusobacterium</i> species</p> <p><i>Stomatococcus mucilaginosus</i> (<i>Rothia mucilaginosus</i>)</p> <p><i>Candida</i> species (<i>albicans, tropicalis, glabrata</i>)</p> <p>Herpes simplex virus</p>

TABLA 1 B

Defecto	Patógeno
Enterocolitis neutropénica	<i>Clostridium</i> species (<i>septicum</i> , <i>tertium</i>) <i>Estafilococo aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inmunidad celular afectada	Herpesvirus Citomegalovirus Virus respiratorios <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> species <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Atypical mycobacteria <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> species <i>Cryptococcus</i> species <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> species <i>Penicillium marneffei</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Inmunidad humoral afectada	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Función de órganos comprometida	
Bazo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Sobrecarga de hierro por transfusion sanguínea	<i>Rhizopus</i> species

2.2 INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADA CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las enfermedades neurológicas ocurren en 40% a 60% de las personas infectadas por VIH⁴⁸. La infección del SNC puede ocurrir durante cualquier etapa de la infección por VIH, pero las infecciones oportunistas ocurren sólo durante etapa tardía de la infección, cuando el conteo de CD4 cae por debajo de 200 células/dl.

Las infecciones oportunistas pueden afectar el cerebro o medula espinal, y el inicio puede ser agudo, subagudo o crónico. Las infecciones del SNC oportunistas más comunes: encefalitis por *Toxoplasma* (ET), meningitis criptococcica, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), complejo demencia SIDA (también conocida como demencia asociada a VIH), y encefalitis por citomegalovirus⁴⁹.

Las lesiones cerebrales focales aparecen hasta en 17% de las personas con SIDA y son con mayor frecuencia causadas por ET, LMP o linfoma primario del SNC⁵⁰.

Desde la introducción de terapias antiretrovirales potentes (HAART), la incidencia de ET y linfoma primario del SNC ha disminuido mientras que la incidencia de LMP se ha incrementado⁵¹.

2.3 INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADA CON TRANSPLANTES

Las complicaciones neurológicas ocurren en 30% a 60% de las personas que reciben transplante de órganos sólidos y en 12% a 70% de personas que reciben transplante de medula ósea (TMO). Las complicaciones incluyen infección del SNC, encefalopatía, convulsiones, ictus y neuropatía periférica^{52, 53}. Las infecciones del SNC ocurren en 5% a

10% de los pacientes transplantados y la mayoría se manifiestan como absceso cerebral, encefalitis o meningitis. *Aspergillus fumigatus*, *Listeria monocytogenes*, y *Cryptococcus neoformans* son las causas más comunes de infecciones del SNC en pacientes post-transplantados⁵⁴

La terapia inmunosupresora reduce la inmunidad mediada celularmente para prevenir el rechazo del trasplante y la enfermedad injerto contra huésped, pero esta inmunosupresión incrementa el riesgo de infección por hongos, virus (especialmente herpesvirus), bacterias, y parásitos. En adición, algunos agentes inmunosupresores, sobretodo ciclosporina y tacrolimus pueden causar leucoencefalopatía del SNC o neuropatía periférica que puede mimetizar infección del SNC^{55, 56}.

Los principales agentes inmunosupresores pueden dividirse en varias categorías. Los corticoesteroides inhiben ampliamente la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inflamatoria innata, la inmunidad celular, y en menor extensión la formación de anticuerpos⁵⁷.

Aunque los corticoesteroides son inadecuados como agentes únicos para una sobrevivida del trasplante prolongada, siguen siendo parte de la mayoría de los esquemas de inmunosupresión. Altas dosis de prednisona e hiperglicemia se han encontrado como factores significativos en la frecuencia de infecciones y muertes por infección en receptores de trasplante renal⁵⁸. Dosis de prednisona mayores de 1.25mg/kg/día se han asociado con aparición de aspergillosis invasiva en receptores de trasplante⁵⁹.

Un avance importante en la inmunosupresión fue la aparición de fármacos citotóxicos, como metrotexate, ciclofosfamida, y azatioprina. Todos estos fármacos suprimen la médula ósea y pueden reducir significativamente el conteo de leucocitos en sangre

cuando se administran en grandes dosis. La azatioprina es el principal fármaco y fue efectivo en dosis de 2mg/kg/d o menos sin producir leucopenia. Dosis más altas se asociaron con leucopenia y produjeron más infecciones bacterianas y fúngicas⁵⁸.

La ciclosporina fue aprobada en 1983 y su principal acción es la de inhibir la producción normal de citocinas cuando los linfocitos T-helper son expuestos a antígenos extraños. La principal citocina inhibida es la interleucina 2⁶⁰.

Los pacientes tratados solamente con ciclosporina para varias enfermedades autoinmunes muestran una tasa baja de infección clínica, sugiriendo la importancia de los corticoesteroides y otros cofactores para la infección. La mayoría de los estudios, aleatorizados o controlados históricamente, han mostrado bajas tasas de infección en receptores de trasplante tratados con ciclosporina⁶¹.

El tacrolimus se aprobó en 1994, y aunque tiene modo de acción similar a ciclosporina su potencia es 10 a 100 veces mayor que la ciclosporina. El uso de tacrolimus como inmunosupresión principal no ha mostrado convincentemente si incrementa o disminuye el riesgo de infección⁶².

El mofetilmicofenolato se aprobó en 1995 para receptores de trasplante renal y en 1997 para receptores de corazón. Tiene un efecto antiproliferativo en linfocitos B y T. en algunos estudios donde se ha comparado con azatioprina para trasplante renal, el número de pacientes que desarrollaron infecciones fue similar entre los grupos⁶³.

La susceptibilidad a las infecciones del SNC después del trasplante cambia con el tiempo. Durante el mes inicial, las infecciones del SC más comunes son causadas por patógenos bacterianos comunes o patógenos oportunistas presentes ya sea en el medio del trasplante (Ej., *Aspergillus*), o en el huésped (Ej., *Mycobacterium tuberculosis*). En los meses 1 a 6, la inmunosupresión está en su nivel más alto, resultando en un incremento en la susceptibilidad a infecciones del SNC por herpesvirus, especialmente CMV y VEB, hongos, y bacterias atípicas. Finalmente, después de 6 meses, la reducción en la inmunosupresión se acompaña por disminución en la susceptibilidad a infección del SNC. Si un paciente requiere niveles continuos altos de inmunosupresión debido a rechazo del trasplante o enfermedad injerto contra huésped, el incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas del SNC será persistente. La mayoría de los casos de LMP y meningitis criptococcica ocurren 6 meses post-trasplante^{64, 65}.

2.4 INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADA CON DISFUNCIÓN DE ORGANOS Y NEOPLASIAS.

Los tumores por sí mismos pueden predisponer a infección por disfunción del órgano local. En pacientes con tumores sólidos, la obstrucción de pasajes naturales puede llegar a un drenaje inadecuado de líquidos secretados o excretados, desde la nariz, bronquios, vía biliar y otros. Además, la invasión tisular puede crear conexiones entre espacios normalmente estériles y el medio ambiente externo. Los tumores del SNC, compresión medular, y neuropatía paraneoplásica se han asociado con un riesgo incrementado de infección debido a una capacidad disminuida para toser y deglutir, o vomito y vaciamiento incompleto de la vejiga

Los pacientes con cáncer pueden ser susceptibles entonces por muchos razones incluyendo el uso de quimioterapia inmunosupresora, colocación de dispositivos ventriculares y procedimientos neuroquirúrgicos. Los organismos causales difieren de los identificados en la población general, encontrándose más patógenos inusuales y oportunistas. Además, los pacientes pueden no presentarse con los síntomas clásicos o un perfil típico de meningitis como en la población general^{66, 67, 68}.

2.5 INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADA CON TROMBOCITOPENIA

El papel protector de las plaquetas en sujetos sanos se infraestima pero se vuelve obvio durante el tratamiento de enfermedades malignas. La trombocitopenia y la trombocitopatía incrementan la susceptibilidad a la infección y disminuyen la capacidad de reparar los tejidos dañados y tener un impacto sobre el eventual pronóstico de un tratamiento. La trombocitopenia también parece ser un factor independiente para bacteriemia, y la incidencia de la hemorragia grave en autopsias de pacientes que murieron con o por una infección es notorio⁶⁹.

2.6 INMUNOSUPRESIÓN Y ESTADO NUTRICIONAL

Los pacientes que pesan menos del 75% de su peso ideal o que han experimentado una rápida pérdida de peso y tienen hipoalbuminemia tienen deficiencias nutricionales graves, lo cual se correlaciona inversamente con la supervivencia. Un estado nutricional pobre debilita la integridad de las defensas del huésped debido al estado catabólico inducido por la caquexia y la desnutrición es resultado de anorexia, náusea y vómito inducida por la terapia, obstrucción gastrointestinal, permeabilidad alterada, mucositis y alteraciones metabólicas. Una deficiencia de hierro reduce la capacidad microbicida de los neutrófilos y la función *in Vitro* de los linfocitos T.

2.7 INMUNOSUPRESIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES

El estrés psicológico que cree que suprime los mecanismos de defensa del huésped, y se ha llegado a observar una influencia negativa en la función de células T y NK. El estrés parece estar relacionado con un incremento en el riesgo de infecciones virales agudas. Enfermedades concomitantes crónicas refuerzan el riesgo de infección. Los pacientes con enfermedades inmunológicas preexistentes tienen el doble de riesgo. Los pacientes con diabetes mellitus son propensos a infecciones de la vía urinaria e infecciones de las heridas, y además frecuentemente son afectados por enfermedad vascular acompañante y neuropatía. La proclividad a infección en pacientes con diabetes mellitus mal controlada es fácil de explicar en vista de fenómenos que ocurren en ellos como opsonización defectuosa y disminución en la actividad quimiotáctica de granulocitos y monocitos. La diabetes mellitus también predispone a infecciones como la otitis maligna externa causada por *P. aeruginosa*^{70, 71}. El alcoholismo es un problema subyacente en 10 a 25% de adultos con meningitis pneumococcica en hospitales urbanos.

2.8 MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayoría de las infecciones oportunistas del SNC se han asociado con cefalea, fiebre, meningismo, alteraciones del nivel conciencia, o déficit neurológico focal. La presencia de uno o más de estos síntomas debe alertar al médico sobre la posibilidad de infección del SNC. En personas con SIDA, un examen neurológico normal (no focal) puede estar presente con LMP, meningitis criptococcica, demencia asociada a VIH o encefalitis por CMV. Las meningitis bacteriana o viral pueden ocurrir en cualquier etapa de la infección por VIH y se acompañan típicamente de fiebre.

Después del trasplante, la terapia inmunosupresora reduce la respuesta inflamatoria a la infección, lo que enmascara los síntomas típicos de infección del SNC⁷².

A diferencia de los pacientes inmunocompetentes con absceso del SNC, los pacientes postransplantados usualmente solo manifiestan cefalea, alteraciones del estado mental o fiebre, sin déficit neurológico focal^{73, 74}.

Los déficit neurológicos focales cuando están presentes, se ven en su mayor parte en toxoplasmosis, aspergilosis, LMP u otros abscesos por hongos. Las características clínicas y radiológicas pueden ayudar a distinguir entre varias infecciones oportunistas del SNC tabla 2 y 3.

Tabla 2 Características distintivas de infecciones neurológicas asociadas con infección por VIH

<i>Etiología</i>	<i>Conteo CD4 (células/mm³)</i>	<i>Características clínicas comunes</i>	<i>Hallazgos por neuroimagen (TAC o RM)</i>	<i>Diagnóstico</i>
Infecciones fúngicas Meningitis criptococcica	<200	Fiebre; cefalea bilateral; estado mental alterado; signos meningeos (fotofobia, rigidez de nuca)	Normal; reforzamiento meningeo o reforzamiento de la lesión (criptococoma)	Presencia de Ag criptococo en suero y LCR; cultivo positivo en LCR de C. neoformans; prueba de tinta india positiva en LCR
Infecciones parasitarias Encefalitis por Toxoplasma	<200	Fiebre; cefalea unilateral o bilateral; estado mental alterado; convulsiones; déficit cit neurológico focal: hemiparesia, ataxia, debilidad facial	Lesiones únicas o múltiples con reforzamiento meningeo localizadas en ganglios basales, sustancia blanca profunda o unión blanca-gris hemisférica; la RM más sensible que la TAC y puede detectar más lesiones	Anticuerpos sericos igG anti -toxoplasma usualmente presentes; diagnóstico definitivo por identificación de trofozoitos en biopsia cerebral, pero diagnóstico presuntivo por mejoría clínica y radiológica después de 10-14 días de terapia anti-Toxoplasma
Infecciones virales Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)	<100	Cefalea unilateral o bilateral; defecto del campo visual; inicio subagudo de hemiparesia u outro déficit neurológico focal; convulsiones	Lesiones en sustancia blanca únicas o múltiples sin reforzamiento en la TAC o RM; las lesiones están casi siempre en región parietooccipital; en la RM, lesiones son hipointensas en imágenes T1 e hiperintensas en T2	RCP en LCR para virus JC es sensible y específica; biopsia cerebral
Complejo demencia SIDA	<100	Afectación de la memoria y la concentración; enlentecimiento psicomotor; apatía o retraimiento	Atrofia; en la TAC hipointensidad difusa de la sustancia blanca; en RM hiperintensidad en sustancia blanca en imágenes T2; lesiones no refuerzan con contraste	Diagnóstico clínico; β_2 microglobulina >3.8mg/L específica pero no sensible
Infecciones bacterianas M. tuberculosis del SNC	Cualquiera	Inicio insidioso de cefalea, fiebre, y malestar general, seguido por meningismo, déficit de nervio craneal, y cambios del estado mental. El involucro de arterias intracraneales puede llevar a ictus.	Lesiones con reforzamiento en anillo o sin reforzamiento, o normal. Pacientes con lesiones focales sin signos neurológicos focales es más probable que tengan encefalitis por toxoplasma que tuberculosis del SNC. Las personas infectadas por VIH con mayor probabilidad tienen masas intracerebrales	LCR llamativo por pleocitosis linfocitica, hipogluorraquia, proteínas elevadas o ADA elevado. Tinción BAAR positiva en 37% de los exámenes iniciales del LCR, pero 87% si 4 muestras seriales de LCR se examinan. La anergia ala prueba de la tuberculina es común

Tabla 3 Características distintas de infecciones selectas asociadas com transplantes Del SNC

<i>Etiologia</i>	<i>Periodo de mayor riesgo</i>	<i>Características clinicas comunes</i>	<i>Hallazgos de neuroimagen en TAC o RM</i>	<i>Diagnóstico</i>
Infecciones fúngicas Aspergillus fumigatus	<1 mes	Usualmente acompañada por enfermedad pulmonar o gastrointestinal	Múltiples lesiones hipodensas sin reforzamiento en la unión gris-blanca hemisférica o ganglios basales	Identificación de hifas ramificadas, casi siempre septadas, o cultivo positivo para A.fumigatus en tejido cerebral o de otro sitio(Ej., pulmones) con hallazgos característicos por imagen en encéfalo
Candida especies		Usualmente acompañada por enfermedad diseminada o fungemia	Casi siempre normal	Identificación de Candida especies en tejido cerebral o LCR
Criptococo neoformans	>6 meses	Fiebre, cefalea, alteraciones del estado mental	Normal; reforzamiento meningeo o lesión con reforzamiento (criptococoma)	Cultivo en LCR positivo para C.neoformans; Ag criptococo en LCR
Infecciones parasitarias Encefalitis por Toxoplasma		Fiebre, cefalea; cambios del estado mental; convulsiones; déficit neurológico focal: hemiparesia, ataxia, debilidad facial	Lesiones únicas o múltiples con reforzamiento en anillo localizadas en ganglios basales, sustancia blanca profunda o unión gris-blanca hemisférica	Anticuerpos séricos IgG anti-Toxoplasma usualmente presentes; diagnóstico definitivo por identificación de trofozoitos en biopsia cerebral
Infecciones virales CMV	1-6 meses	Cambios del estado mental, enlentecimiento psicomotor, parálisis de nervios craneales, retinitis	Ventriculoencefalitis con reforzamiento nodular	RCP en LCR para CMV es sensible y específica; biopsia cerebral
HHV-6	<3 meses	Cambios del estado mental, convulsiones, déficit de nervios craneales	Encefalitis focal o difusa	Infección primaria se distingue de la reactivación por ausencia de IgG sérica; viremia (ya sea por hemocultivo o RCP en plasma, o LCR)
VZV	<6 meses	Infección diseminada; Zoster; encefalitis: puede presentarse sin afectación cutánea; cefalea, confusión y somnolencia	Puede haber una mezcla de infartos hemorrágicos o isquémicos y lesiones desmielinizantes, casi siempre en la unión gris-blanca	RCP en LCR para VZV es sensible y específica; biopsia cerebral
Virus Epstein-Barr	>6 meses	Cambios del estado mental, hemiparesia, u otro déficit neurológico focal	Lesiones focales con reforzamiento variable; puede asociarse con hemorragia o diseminación leptomenígea	RCP en LCR para virus Epstein-Barr es sensible y específica; biopsia cerebral
LMP (virus JC)	>6 meses	Cambios del estado mental, defectos del campo visual, defecto neurológico focal	Lesiones en sustancia blanca única o múltiples sin reforzamiento en la TAC o RM, la mayoría en región parietooccipital	RCP en LCR para virus JC es sensible y específica; biopsia cerebral
Infecciones bacterianas M. tuberculosis del SNC	<1 mes o >6 meses	Cefalea, fiebre, y malestar, meningismo, déficit de nervios craneales, y cambios del estado mental.	Lesiones con o sin reforzamiento en anillo	Pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia, proteínas elevadas, o ADA elevada. Tinción BAAR positiva en 37% del examen inicial del LCR, pero 87% si cuatro muestras seriadas se examinan

2.9 Diagnóstico

La evaluación de una posible infección del SNC debe incluir neuroimagen con tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) con o sin contraste intravenoso. La localización de la lesión característica y el patrón de reforzamiento con contraste determinan la infección más probable. Tabla 4.

Tabla 4 Etiologías de anomalías del SNC observadas con estudios de neuroimagen				
<i>Hallazgos en neuroimagen</i>	<i>Etiologías más comunes durante infección por VIH</i>	<i>Etiologías menos comunes</i>	<i>Etiologías más comunes después del trasplante</i>	<i>Etiologías menos comunes</i>
Masa con reforzamiento en anillo (reforzamiento puede estar ausente en pacientes post-transplantados)	Toxoplasmosis gondii Virus Epstein-Barr Mycobacterium tuberculosis	Criptococo neoformans Sarcoma de Kaposi Neoplasia primaria o metastásica Absceso fúngico o bacteriano	Aspergillus sp. T. gondii Nocardia sp Absceso bacteriano	Coccidioides immitis Histoplasma capsulatum Mucor sp. Mycobacterium tuberculosis
Lesiones sin reforzamiento en sustancia blanca	LMP	Esclerosis múltiple Ictus	Aspergillus sp. Ciclosporina o FK-506 LMP Radiación craneal	Radiación craneal Esclerosis múltiple Ictus
Atrofia difusa sin reforzamiento en sustancia blanca	Complejo demencia SIDA (también puede verse reforzamiento tardío de ganglios basales)	LMP		
Reforzamiento meníngeo	C. neoformans VHS VVZ Bacterias	Bacterias atípicas	L. monocytogenes C. neoformans	M. tuberculosis C. immitis
Encefalitis	Patógenos virales típicos	VHH-6	VEB VVZ	VHH-6 CMV
Reforzamiento ventricular	CMV	Linfoma primario SNC	CMV	
Normal	C. neoformans		Candida especies	

La evaluación de una lesión solitaria con reforzamiento en anillo en un paciente con SIDA debe guiarse por: 1) conteo de CD4; estado serológico para T. gondii y C. neoformans; 2) hallazgos en el examen neurológico, y; 3) presencia o ausencia de fiebre. La punción lumbar puede ser útil para diferenciar entre encefalitis por

Toxoplasma y linfoma primario del SNC. Si el conteo de CD4 es mayor de 200 células/ml, es poco probable una infección oportunista del SNC, y el diagnóstico diferencial debe incluir abscesos por micobacterias, hongos o bacterias, goma sifilítico e infarto cerebral.

La evaluación de una masa en el SNC en un paciente post-transplantado debe guiarse por: 1) tiempo desde el trasplante; 2) terapia inmunosupresora recibida; 3) estado sexualógico para *T. gondii* y *C. neoformans*; 4) síntomas pulmonares o gastrointestinales concomitantes; y, 5) hallazgos en la radiografía o TAC de tórax. La infección pulmonar usualmente precede o acompaña la infección del SNC por *A. fumigatus*, *C. neoformans*, *Nocardia asteroides*, *M. tuberculosis*, y micosis endémicas^{65, 74}.

2.10 Pruebas diagnósticas invasivas

La punción lumbar debe considerarse en cualquier persona que se presente con cefalea de reciente inicio, fiebre o cambios del estado mental. Si el paciente está obnubilado o comatoso, o se encuentra un déficit neurológico focal, debe primero realizarse neuroimagen antes de la punción lumbar. Si se encuentra una lesión del SNC ocupante de espacio en la fosa posterior o causa desplazamiento de la línea media, debe evitarse la punción lumbar debido que puede ocasionarse herniación⁷⁵.

El examen del LCR debe incluir conteo celular con diferencial, glucosa, proteínas, cultivos bacterianos, y VDRL. Otras pruebas que deben considerarse incluyen cultivos para hongos, Ag criptococo, y reacción en cadena polimerasa (RCP). Si los síntomas o la imagen cerebral son consistentes con infección por herpesvirus o LMP, debe solicitarse RCP para la asociación con el patógeno viral. La sensibilidad y especificidad de la mayoría de las RCP son altas. Tabla 5.

Tabla 5 Sensibilidad y especificidad de la RCP para infecciones oportunistas selectas del SNC				
<i>Patógeno</i>	<i>Síndrome asociado</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>	
VEB	Linfoma primario del SNC	97	100	
Virus JC	LMP	74-92	92-96	
CMV	Ventriculitis y poliradiculopatía por CMV	80-100	75-100	
VVZ	Encefalitis por VVZ y Varicela-Zoster	Desconocido	100	
VHS-1	Encefalitis por VHS	>95%	100	
M. tuberculosis	Tuberculosis del SNC	48-100	100	

En personas con SIDA, un nivel elevado de β_2 microglobulina en el LCR (mayor 3.8mg/dl) es específico pero no sensible para el diagnóstico de demencia asociada a VIH⁷⁶.

En pacientes post-transplantados, el diagnóstico presuntivo de una masa en el SNC puede hacerse a través de la identificación del patógeno en cultivo o biopsia de tejido pulmonar o gastrointestinal anormal^{74, 77}.

Desafortunadamente, la RCP del LCR aun no es adecuada para el diagnóstico de infecciones por hongos o M. tuberculosis en el SNC.

2.11 Biopsia cerebral

Las causas más comunes de lesiones focales del SNC en personas con SIDA son encefalitis por toxoplasma y linfoma primario del SNC. El diagnóstico diferencial también incluye abscesos bacterianos atípicos o por hongos, criptococoma, goma sífilítico, tuberculosa, enfermedad cerebrovascular, y neoplasias diferentes del linfoma primario del SNC⁷⁸.

La biopsia cerebral por esterotaxia de una lesión del SNC puede ser necesaria en ciertos escenarios clínicos: si una lesión solitaria del SNC se acompaña por serología negativa para toxoplasmosis; si una lesión que refuerza con contraste es atípica para encefalitis por toxoplasma o no responde a un tratamiento anti-toxoplasma; si nuevas lesiones se desarrollan durante el tratamiento de mantenimiento anti-toxoplasma; o si el diagnóstico histopatológico es requerido para ingresar a protocolo de tratamiento experimental^{79, 80}.

Si la herniación cerebral es algo inminente, la biopsia abierta y la descompresión deben considerarse, a menos que el paciente este en etapa terminal o previamente haya solicitado no ser intervenido. La biopsia cerebral esterotactica proporciona un diagnóstico de 88% a 98% para lesiones que refuerzan con contraste, y 67% para lesiones sin reforzamiento^{78, 79}.

Las complicaciones de la biopsia cerebral por esterotaxia ocurren en 3% a 12% de los pacientes con infección por VIH e incluyen hemorragia, déficit neurológico, convulsiones e infección. La mortalidad se da en 2% a 8% de los pacientes^{78, 81}.

La identificación del organismo causal de un absceso cerebral en pacientes post-transplantados casi siempre puede obtenerse por hemocultivo del hongo o examen histopatológico de secreciones o tejido del aparato respiratorio, sin biopsia cerebral por esterotaxia⁷⁴.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, la meningitis bacilar por gram-negativos se ha duplicado en frecuencia en adultos, lo que puede ser reflejo de procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes. *L. monocytogenes* ha tenido un incremento de 8 a 10 veces como causa de meningitis bacteriana en los grandes hospitales. La meningitis por estafilococos coagulasa negativos representa ahora el 3% de los casos en grandes series. Las causas más comunes de meningitis bacilar gram-negativa en adultos son *E.coli* (30%) y *Klebsiella-Enterobacter* (40%)

A pesar de avances en la terapia antibiótica, la meningitis bacteriana y en general las neuroinfecciones continua causando una morbilidad y mortalidad significativa¹².

El diagnóstico y terapia oportunos son las piedras angulares del manejo, pero la presentación clínica y el pronóstico varían. Si el pronóstico clínico está influenciado por la severidad de la enfermedad o el retraso en la iniciación de antibióticos sigue siendo un aspecto litigante y problemático^{82, 83}.

En el caso particular del paciente con un estado inmunológico alterado o deprimido, sería esperable que por ese motivo su pronóstico ante un evento infeccioso, en este caso neuroinfección, fuera menos favorable en relación con pacientes sin un estado de inmunosupresión, sin embargo en las grandes series no se ha observado que exista una diferencia en un pronóstico favorable o no favorable en relación con el estado de inmunosupresión, destacando que en dichas series el número de casos abarca entre 15% y 20% del total de casos, la serie más grande con 114 pacientes con inmunosupresión de un total de casi 700 pacientes en la serie, lo que puede reflejar la relativa baja frecuencia

de poder encontrar pacientes con inmunosupresión, neuroinfección y un diagnóstico etiológico certero del agente causal^{12,84}..

También podría suponerse que el paciente inmunosuprimido con neuroinfección tendría a tener manifestaciones clínicas más sutiles lo que dificultaría su diagnóstico y terapéutica oportuna sin embargo en dichos estudios no parece haber una mayor mortalidad en ese grupo de pacientes aunque en un estudio de pacientes con cáncer si se reportaron manifestaciones en menor proporción⁸⁵. De cualquier forma, se desconoce si los hallazgos de laboratorio, LCR o escalas predictoras del diagnóstico de neuroinfección sean de utilidad en este grupo de pacientes.

Por tanto, se plantean varias preguntas:

- 1.- ¿son similares en frecuencia las manifestaciones clínicas en pacientes inmunocomprometidos con neuroinfección respecto de series ya reportadas en población general?
- 2.- ¿son los hallazgos de laboratorio, imagenología y LCR en particular similares entre esta población de pacientes inmunosuprimidos y el de las series ya reportadas?
- 3.- ¿pueden aplicarse con la misma eficacia predictores de neuroinfección que son determinados por estudios de laboratorio o por escalas ya aplicadas en la población general?
- 4.- ¿siguen siendo los mismos factores de mal pronóstico determinados en población general con neuroinfección con respecto a pacientes inmunocomprometidos con neuroinfección?

4.0 HIPOTESIS.

4.1 Hipótesis nula

Los pacientes con inmunosupresión que tienen un diagnóstico definitivo de neuroinfección no tienen frecuencia de manifestaciones clínicas, anormalidades en estudios de laboratorio o imagenología, factores predictores de mal pronóstico o pruebas predictoras de etiología diferentes de los hallazgos encontrados en la población general.

4.2 Hipótesis alterna.

Los pacientes con inmunosupresión que tienen un diagnóstico definitivo de neuroinfección tienen una frecuencia de manifestaciones clínicas, anormalidades en estudios de laboratorio o imagenología, factores predictores de mal pronóstico o pruebas predictoras de etiología diferentes de los hallazgos encontrados en la población general.

5.0 JUSTIFICACIÓN

Es necesario conocer las características clínicas y los factores pronósticos en que caractericen a aquellos pacientes con inmunosupresión e infección del sistema nervioso central, con la finalidad de lograr hacer una mejor correlación entre estos hallazgos y la práctica clínica diaria donde puede llegar a ser difícil el diagnóstico final en ese grupo de población, conocer los factores predictivos de mal pronóstico que nos ayuden a identificar a pacientes de alto riesgo en este peculiar grupo de población.

6.0 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de manifestaciones clínicas y factores pronósticos en una población de pacientes con inmunosupresión y neuroinfección definitiva

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Describir la frecuencia de manifestaciones clínicas, hallazgos de neuroimagen y de laboratorio en una población de pacientes con inmunosupresión y neuroinfección definitiva.
- 2.- Describir los factores de mal pronóstico en una población de pacientes con inmunosupresión y neuroinfección definitiva.
- 3.- Determinar si la frecuencia de manifestaciones clínicas y factores pronóstico son similares entre pacientes con inmunosupresión y neuroinfección definitiva con relación a población general reportada en otros estudios.
- 4.- Describir la frecuencia de factores predictores de etiología, ya sean hallazgos paraclínicos o escalas, en pacientes inmunocomprometidos con neuroinfección definitiva.
5. Determinar si factores predictores de etiología pueden ser aplicables en pacientes con inmunosupresión y neuroinfección.

7. O PACIENTES Y METODOS

7.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

7.2 Pacientes

Se revisaron los expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Subirán” con un diagnóstico final al egreso de neuroinfección (meningitis bacteriana o viral, encefalitis o mielitis infecciosas, absceso cerebral o espinal) en un periodo que abarca del año al 2000 al 2009.

7.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes:

1. Mayores de 16 años
2. Cualquier género
3. Al menos un factor de inmunocompromiso como uso de inmunosupresores, diabetes mellitus 2, infección por virus de inmunodeficiencia humana, alcoholismo, esplenectomía, enfermedad renal terminal, tumores sólidos o enfermedades hematológicas.
4. Diagnóstico etiológico definitivo del episodio infeccioso. Una infección definitiva del sistema nervioso central fue definida como la identificación positiva d un patógeno del líquido cefalorraquídeo (microscopia de luz, cultivo, detección de antígenos, o reacción en cadena de polimerasas), investigaciones sanguíneas (serología o cultivo), biopsia de tejido, o autopsia en el marco clínico apropiado.

7.4 Criterios de exclusión

1. No contar con expediente clínico completo para su revisión
2. Tener infección del sistema nervioso central probable, definida ya sea por (a) presentación con un síndrome patognomónico (ejemplo, síndrome de Ramsey Hunt causado por reactivación del virus de varicela-zoster); o (b) cuando un agente etiológico no se identificó, presentación con al menos una característica de infección del SNC (fiebre, cefalea, estado mental alterado, déficit neurológico focal o convulsiones), pleocitosis en LCR, y para infecciones bacterianas, una respuesta clínica positiva a los antimicrobianos apropiados (ejemplo, meningitis crónica que responde a los antifúngicos).

7.5 Sujetos de estudio

Para todos los pacientes con una infección neurológica confirmada, se registraron sus datos al ingreso, características clínicas, resultados del análisis del LCR, resultados de estudios paraclínicos de rutina relevantes, pruebas de laboratorio claves para diagnóstico de enfermedad infecciosa, neuroimagen, tratamiento, evolución y pronóstico.

- Datos clínicos: nombre, edad, género, número de registro del instituto, historia de meningitis, duración de síntomas <24 horas hasta el ingreso, duración desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, convulsiones, uso de antibióticos antes del ingreso, causa de inmunocompromiso, síntomas en la presentación, puntuación en Escala Coma de Glasgow, combinación de síntomas, déficit neurológico focal.

- Resultados del análisis del LCR: leucocitos, pleocitosis, distribución del número de leucocitos en grupos, proteínas en LCR, proteinorraquia mayor a 220mg/dl, glucosa en LCR, hipogluorraquia, gluorraquia menor a 34mg/dl, relación glucosa LCR/sérica,
- Resultados de estudios paraclínicos: cultivo positivo en LCR, patógeno cultivado en LCR, tinta china, baciloscopia, antígenos bacterianos, tinción de gram, antígeno de criptococo, reacción en cadena de polimerasas, hemocultivo; leucocitos en sangre, plaquetas, frecuencia de examen general de orina, radiografía de tórax, azoados, gasometría arterial, electrolitos anormales.
- Neuroimagen: tomografía computada de cráneo realizada al ingreso o en las primeras 24 horas al mismo, frecuencia y hallazgos de la tomografía de cráneo.
- Tratamiento: se registraron los antibióticos administrados al ingreso agrupados en 3 grupos, el uso de dexametasona antes o durante la primera dosis de antibiótico intrahospitalaria, uso de otros fármacos al ingreso.
- Evolución: se determinaron las complicaciones en general, a su vez divididas en 3 grupos: complicaciones sistémicas, trastorno neurológico difuso y anomalías neurológicas focales, días de estancia hospitalaria en general y dividida en subgrupos, muerte a los 30 días.
- Pronóstico: se usó la Escala pronóstica de Glasgow. Predicción de meningitis aguda bacteriana a través de predictores en países pobres según Thwaites y cols, y a través de la Bacterial Meningitis Score.

7.6 Definición de variables

- Causa de inmunocompromiso: uso de inmunosupresores, diabetes mellitus 2, infección por virus de inmunodeficiencia humana, alcoholismo, esplenectomía, enfermedad renal terminal, tumores sólidos o enfermedades hematológicas.
- Fármaco inmunosupresor: cualquiera de los siguientes: esteroides, azatioprina, metrotexate, ciclosporina, ciclofosfamida, mofetil-micofenolato, agentes de quimioterapia.
- Escala de Coma de Glasgow (puntos)= a) respuesta motora: obedece ordenes (6), localiza y reacciona a estímulos dolorosos (5), flexión de retirada (4), flexión anormal (3), extensión (2) y no hay respuesta (1); b) apertura ocular: de manera espontánea (4), a estímulos verbales (3), a estímulos doloroso (2) y no hay apertura (1); c) respuesta verbal: orientado y conversa (5), desorientado (4), algunas palabras inapropiadas (3), sonidos incomprensibles (2) y no hay respuesta (1).
- Cambios en el estado mental: puntuación según Escala Coma Glasgow de 14 o menos.
- Déficit neurológico focal: cualquiera de los siguientes: afectación de un nervio craneal, hemiparesia y cuadriparesia. Por el escaso número de registro no se incluyó la afasia.
- Pleocitosis en LCR: leucocitos en LCR mayor de 5 por ml.
- Hiperproteíorraquia: proteínas en LCR mayor de 50 mg/ml
- Hipoglucoorraquia: glucosa en LCR menor de 40 mg/ml
- tomografía de cráneo anormal: cualquiera en la que se encuentre edema cerebral, sinusitis, otitis, infarto cerebral, hidrocefalia o reforzamiento meníngeo.

- Régimen antibiótico: son 3 grupos: a) combinación de cefalosporina de tercera generación, ampicilina y vancomicina. b) combinación de cefalosporina de tercera generación más ampicilina u amoxicilina, c) cualquier régimen de antibiótico diferente a los de a y b.
- Otros fármacos al ingreso incluyen: omeprazol, heparina, anticomiciales y manitol.
- Complicaciones sistémicas: incluye cualquiera de las siguientes: falla cardiorrespiratoria, hiponatremia, coagulación intravascular diseminada, artritis, endocarditis/miocarditis.
- Trastorno neurológico difuso en la evolución: cualquiera de los siguientes que se presenta en la evolución del caso y que no estaba registrado a su ingreso: deterioro de conciencia, convulsiones, edema cerebral, hidrocefalia.
- Anormalidades neurológicas focales en evolución: cualquiera de las siguientes anormalidades que no se había documentado al ingreso: infarto/vasculitis cerebral, hemorragia, empiema/absceso.
- Escala Pronostica de Glasgow:

UNO O MUERTE _____

DOS O ESTADO VEGETATIVO (el paciente es incapaz de interactuar con el medio) _____

TRES O DISCAPACIDAD SEVERA (el paciente es incapaz de vivir independiente pero puede seguir ordenes) _____

CUATRO O DISCAPACIDAD MODERADA (el paciente es capaz de vivir independiente pero incapaz de regresar al trabajo o escuela) _____

CINCO O DISCAPACIDAD LEVE O SIN DISCAPACIDAD (el paciente es capaz de regresar a trabajar o a la escuela) _____

- Pronóstico favorable: puntuación de 5 según la Escala Pronostica de Glasgow

- Pronóstico no favorable: puntuación de 4 o menos según la Escala Pronostica de Glasgow.
- Puntuación de predictores de etiología bacteriana según Thwalte
 - Edad >36 años= 2 o edad <36 años= 0 _____
 - Leucocitos > 15000= 4 o <15000= 0 _____
 - Historia de enfermedad >6días= -5 o 6 días= 0 _____
 - Leucocitos en LCR >750= 3 o <750= 0 _____
 - Neutrofilos en LCR >90%= 4 o <90%= 0 _____
 - Una puntuación mayor de 4 puntos es sugestiva de meningitis bacteriana, una puntuación menos de 4 es sugestiva de meningitis fímica
- Bacterial meningitis score:
 - TINCIÓN DE GRAM POSITIVA _____
 - NEUTROFILOS ABSOLUTOS EN LCR >1000 _____
 - PROTEINAS EN LCR >80MG/DL _____
 - LEUCOCITOS SANGRE >10,000 _____
 - HISTORIA DE CRISIS ANTES O EN LA PRESENTACIÓN _____
 - Bajo riesgo si faltan todos

7.7 ANALISIS ESTADISTICO

Inicialmente se realizo análisis descriptivo de la población de estudio con obtención de promedios con desviación estándar para variables cuantitativas y de proporciones para variables cualitativas. En seguida se correlacionaron estos datos con la presencia o no de pronóstico desfavorable. Se realizaron análisis de las variables que se han considerado más importantes como predictores de mal pronóstico utilizando tablas de contingencia 2x2 con estadística de X^2 o prueba exacta de Fisher para análisis de proporciones, y mediante prueba de t de Student y análisis de regresión logística binaria para las variables cuantitativas. Se considero significancia estadística a los valores de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizo con el programa SPSS versión 17.

8.0 RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas se resumen en la tabla 6. El promedio de edad encontrado fue de 38 años, 57% fueron del sexo masculino. 10% tenían historia de meningitis previamente. Los pacientes llegaban en promedio a los 7 días de iniciado el cuadro y solo 17% ingresaron el primer día de evolución clínica. Las causas más comunes de inmunosupresión fueron fármacos, diabetes mellitus 2 e infección por VIH, con 40, 23 y 20% respectivamente. El hallazgo más común a la exploración fue la fiebre, y sólo 40% tuvieron la triada de fiebre, rigidez de nuca y deterioro del estado de conciencia. Déficit focal se encontró en 20% al ingreso.

TABLA 6		Características demográficas y clínicas de la población estudiada	
<i>Característica</i>		<i>Característica</i>	
Edad, años	38 ±15	Presión arteria 1 sistólica	118 ±21 mmHg
Masculino (%)	57	Presión arterial diastólica	71 ±13 mmHg
Historia de meningitis (%)	10	Temperatura corporal	
Duración de síntomas <24 h	17	Promedio-C ⁰	38.1 ±0.9
Duración de síntomas hasta ingreso, días	7 ±5	Fiebre* (%)	63.3
Convulsiones (%)	20	Escala Coma Glasgow, promedio	13 ±2
Antibióticos previos al ingreso (%)	43	Cambios estado mental (%)	63.3
Causa de inmunosupresión		Coma (%)	6.7
VIH (%)	20	Triada de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones del estado mental (%)	40
Diabetes mellitus 2 (%)	23.3	Dos elementos de la triada más cefalea (%)	30
Alcoholismo (%)	6.7	Un elemento de la triada y cefalea (%)	30
Fármacos (%)	40	Fotofobia (%)	10
Otros (%)	10	Déficit neurológico focal (%)	20
Síntomas de presentación		Nervio craneal (%)	10
Cefalea (%)	90	Hemiparesia (%)	10
Náusea/vomito (%)	53	Papiledema (%)	6
Rigidez de nuca (%)	60		
Signo de Kernig (%)	46		
Signo de Brudzinski (%)	38		
Signo de Binda (%)	38		

En cuanto a los hallazgos en el LCR, la mediana fue de 67.5 leucocitos, se prefirió expresar de esta forma ya que por promedios la DE eran muy amplias. Gran parte de los pacientes tuvieron 100 o menos leucocitos. El valor de proteínas también se expresó en mediana dado que existía un paciente con un valor reportado en 44000 y eso ocasionaba que por promedios la media de proteínas fuera muy alta, sin embargo, la mediana resultó en 153, lo que probablemente sí refleje el promedio más real en este grupo de pacientes. Llamativo que solo 62% de los pacientes mostraron hipogluorraquia y más aun solo 34% tuvieron glucosa menor de 34, valor que se cree es predictivo de meningitis bacteriana, al igual que la relación glucosa LCR/sangre <0.26 que en este grupo solo se encontró en un 25% de los casos. Ver tabla 7.

TABLA 7		HALLAZGOS EN EL LCR EN EL GRUPO DE ESTUDIO	
		N=pacientes (%)	
Leucocitos, mediana (min-máx.)		67.5	(0-1376)
Leucocitos <100/ml		20	(66.7)
Leucocitos 101-999/ml		8	(26.7)
Leucocitos 1000-1999/ml		2	(6.7)
>2000/ml		0	(0)
Proteínas, mediana min-máx.		153	(4-44000)
Hiperproteinorraquia		28	(82.7)
Proteínas >220mg/ml		(28)	31%
Glucosa mediana, min-máx.		39	(3-158)
Hipogluorraquia		29	(62)
Glucosa <34mg/ml		29	(34.4)
Relación glucosa LCR/sangre <0.26		7	(25)

Se tuvo un resultado de cultivo positivo en 73% de los casos, el resto se llegó al diagnóstico definitivo por reacción en cadena de polimerasas o antígenos bacterianos. De hacer notar que en ninguno de los pacientes hubo tinción de gram o tinción Z-N positivas, sugiriendo una probable baja eficacia de tales pruebas. Los patógenos documentados se enlistan en la tabla 8.

TABLA 8		DATOS MICROBIOLÓGICOS DEL GRUPO DE ESTUDIO	
Cultivo LCR positivo		73%	
Hemocultivo positivo		16.7%	
Ag. Criptococo positivo		11.1%	
Tinta china positiva		10%	
Ag. Bacteriano positivo		6.8%	
Tinción de gram positiva		6.8%	
Reacción cadena polimerasa	Micobacterias	2 pacientes	
	VHS	2 pacientes	
	CMV	1 paciente	
Tinción ZN positiva		0%	
Patógeno cultivado (sangre o LCR)	Criptococo neoformans		13.3%
	Listeria monocytogenes		13.3%
	Estafilococo hominis		10%
	Mycobacterium tuberculosis		10%
	Estafilococo epidermidis		6.7%
	Streptococo pneumoniae		6.7%
	Mycobacterium bovis		6.7%
	Enterococo faecium		3.3%
	Streptococo intermedius		3.3%
	Kingella kingae		3.3%
	Klebsiella pneumoniae		3.3%
	Pseudomona aeruginosa		3.3%

En general, no hubo un hallazgo en los estudios de laboratorio rutinarios que destacara por haberse encontrado con mayor frecuencia sin embargo destacar que la mitad de los pacientes no mostraron leucocitosis a su ingreso. Ver tabla 9.

TABLA 9		ESTUDIOS DE LABORATORIO GENERALES DEL GRUPO DE ESTUDIO	
Plaquetas (promedio)		207,000xmm ³	
Leucocitos (promedio)		10,420xmm ³	
< ó = 5,000		20%	
5,000 – 10,000		30%	
EGO alterado		36.7%	
Rx tórax anormal		13.31%	
Azoados anormales		20%	
Gasometría anormal (26/30)		38.4%	
Acidosis (8/10)		80%	
Electrolitos anormales		53%	
Hiponatremia		43.3%	

A casi todos los pacientes se le realizo TAC de cráneo a su ingreso excepto a un paciente. El hallazgo más frecuente fue edema cerebral pero la mitad de los pacientes tuvieron un estudio normal. Tabla 10.

TABLA 10		RESULTADOS DE LA TOMOGRAFIA DE CRÁNEO DEL GRUPO DE ESTUDIO	
TC cráneo ingreso		93%	
TC cráneo anormal		57%	
Edema cerebral	8/28	(28%)	
Sinusitis	2/28	(7%)	
Infarto cerebral	2/28	(7%)	
Hidrocefalia	4/28	(14%)	
TC cráneo previa a PL		90%	

Se determino el tipo de antibióticos usado al ingreso en estos pacientes en quienes de antemano se sabe su susceptibilidad a gérmenes atípicos, y se encontró que los dos esquemas más comúnmente usados fueron una cefalosporina de 3ª generación con ampicilina y vancomicina o bien cefalosporina de 3ª generación combinada ya sea con ampicilina o amoxicilina. También de destacar que solo la mitad de los pacientes recibieron dexametasona antes o al momento de administrar la primera dosis de antibiótico. Tabla 11.

TABLA 11		TRATAMIENTO INDICADO AL INGRESO EN EL GRUPO DE ESTUDIO	
		n=pacientes, (%)	
Antibiótico al ingreso		29	(96)
Régimen de antibiótico			
Cefalosporina 3ª generación + ampicilina + vancomicina		11	(36)
Cefalosporina 3ª generación + ampicilina o amoxicilina		9	(30)
Aciclovir		4	(13)
Dexametasona previo o con la primera dosis de antibiótico		17	(56)
Omeprazol		19	(63)
Heparina de bajo peso molecular		20	(66)
Anticomicial		8	(26)
Manitol		0	(0)

También se evaluaron las complicaciones y su frecuencia durante la estancia hospitalaria, siendo en primer lugar las complicaciones sistémicas seguidas por un trastorno neurológico difuso o anormalidades focales. Tabla 12.

TABLA 12	DATOS DE LA EVOLUCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO	
Complicaciones sistémicas	11/30	(36%)
Falla cardiorrespiratoria	7/30	(23%)
Hiponatremia	8/30	(26%)
CID	1/30	(3%)
Artritis	0/30	(0%)
Endocarditis	1/30	(3%)
Trastorno neurológico difuso		
Deterioro de conciencia	8/30	(26%)
Convulsiones	4/30	(13%)
Edema cerebral	4/30	(13%)
Hidrocefalia	3/30	(10%)
Anormalidades neurológicas focales	6/30	(20%)
Infarto/vasculitis	4/30	(13%)
Hemorragia subaracnoidea	1/30	(3%)
Empiema/absceso	1/30	(3%)

Aunque la muestra fue pequeña, solo hubo un paciente finado, el cual tenía complicaciones sistémicas graves y en particular abscesos hepáticos piógenos y sepsis. En la tabla 13 se desglosa la puntuación por la escala pronóstica de Glasgow obtenida en estos pacientes, 2/3 partes del grupo tuvieron un buen pronóstico.

TABLA 13	DATOS DEL EGRESO Y PRONÓSTICO DEL GRUPO DE ESTUDIO	
Estancia (días promedio)	41.7 +/- 60	
1-7 días	3%	
8-14 días	16%	
15-28 días	46%	
29-56 días	20%	
>56 días	13%	
Escala pronostica de Glasgow		
5 puntos	66%	
4 puntos	16%	
3 puntos	14%	
1 punto	3%	
Mortalidad a los 30 días	3%	
Pronóstico desfavorable	34%	
Anormalidad cerebral al ingreso	26%	

Al realizar una asociación entre todas las variables y el pronóstico desfavorable al egreso se observó una frecuencia mucho menor de variables importantes a lo esperado para la población general. Dado que se hizo análisis de variables también durante la evolución del paciente, los factores predictores de un mal pronóstico se podrían dividir en factores a corto y mediano plazo. Dentro de los factores a corto plazo o de ingreso solo fueron estadísticamente significativos la puntuación de la escala de coma de Glasgow, el estado mental alterado al ingreso, datos de focalización y papiledema, además por laboratorio se encontró que las cifras de leucocitos pueden predecir mal pronóstico aunque los niveles altos de proteínas parecieran ser un factor protector. Ver tabla 14 A. Los factores a mediano plazo o en la evolución que fueron significativos para predecir un desenlace no favorable fueron la aparición de complicaciones sistémicas y deterioro de conciencia. Dentro de las complicaciones sistémicas destaca el desarrollo de hiponatremia que confirió un riesgo 13 veces mayor de tener un desenlace no favorable. Ver tabla 14 B para más detalles.

TABLA 14 A ASOCIACIÓN DE FACTORES CON MAL PRONÓSTICO				
CARACTERÍSTICA	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO	Odss Ratio (IC 95%)	VALOR P
	n (%)	n (%)		
Edad, años, promedio	38.3 ± 15.3	39.5 ± 17.6	1---	0.84
Duración síntomas <24 h	3 (15)	2 (20)	1.41 (0.95-1.05)	0.72
Convulsiones	4 (20)	2(20)	1.41 (0.19-10.22)	0.72
Historia de meningitis	3(15)	0(0)	0.63(0.47-0.84)	0.19
Duración síntomas al ingreso, días	6.6 5	7.8 6.2	1.03 (0.90-1.19)	0.59
Uso previo antibióticos	7(35)	6(60)	2.78(0.58-13.3)	0.193
Cefalea	18(90)	9(90)	1.00-----	1.00
Nausea/vomito	12(60)	4(90)	0.44(0.09-2.09)	0.301
rigidez de nuca	12(60)	6(60)	1.00-----	1.00
Triada fiebre, rigidez de nuca y alteración estado conciencia	7(35)	5(50)	1.85(0.39-8.86)	0.42
Dos síntomas de la triada más cefalea	5(25)	4(40)	2.00(0.39-10.10)	0.39
Un síntoma de la triada más cefalea	8(40)	1(10)	0.16(0.01-1.58)	0.09
Signo de kernig	10(50)	4(40)	0.66(0.14-3.10)	0.60
Signo de Brudzinski, n=29	8(40)	3(33.3)	0.75(0.14-3.9)	0.73
Cefalea	18(90)	9(90)	1.00-----	1.00
Temperatura corporal C ⁰	38.3 1	37.7 0.7	0.50(0.21-1.20)	0.12
Presión arterial sistólica mmHg, promedio	116.2	123	1.01(0.97-1.05)	0.43
Presión arterial diastólica mmHg, promedio	70	73	1.02(0.96-1.08)	0.51
Temperatura >38° C	14(70)	5(50)	0.42(0.09-2.05)	0.284
Puntuación Escala Coma Glasgow	13.8	11.4	0.58(0.36-0.93)	0.006
Estado mental alterado (Glasgow<14)	11(55)	10(100)	1.90(1.27-2.87)	0.011
Déficit neurológico focal	1(5)	5(50)	19(1.79-2001.68)	0.004
Papiledema n=29	0(0)	2(22.2)	0.25(0.13-0.49)	0.02

TABLA 14 B ASOCIACIÓN DE FACTORES CON MAL PRONÓSTICO				
CARACTERÍSTICA	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO	Odss Ratio (IC 95%)	VALOR P
	n (%)	n (%)		
Leucocitos en LCR, mediana	224 ± 307	280 ± 531	1.00-----	0.71
Leucocitos en LCR <100/dl	13(65)	7(70)	1.25(0.24-6.44)	0.78
Leucocitos en LCR 101-999/dl	7(35)	1(10)	0.20(0.02-1.98)	0.14
Leucocitos en LCR 1000-1999/dl	0(0)	3(30)	0.25(0.13-0.49)	0.01
Leucocitos en LCR <1000/dl	20(100)	8(80)	3.5(1.94-6.28)	0.038
Presencia pleocitosis en LCR	20(100)	7(70)	3.85(2.03-7.29)	0.010
Proteínas en LCR	219 ± 135	183 ± 233	0.99(0.99-1)	0.61
Presencia hiperproteínorraquia	19(95)	5(50)	0.6(0.00-0.72)	0.004
Glucosa en LCR, mg/dl	46 ± 33	45 ± 27	0.99(0.97-1.02)	0.93
Plaquetas/mm ³	244105 ± 126783	207333 ± 103313	1.00----	0.45
Leucocitos en sangre/ml ³	12385 ± 8464	10534 ± 7212	1.00-----	0.57
Leucocitos en sangre >10000/mm ³	10(50)	5(50)	1.00----	1.00
Examen general de orina alterado	6(30)	5(50)	2.33(0.48-11.16)	0.28
Gasometría anormal	6(33)	4(50)	2.0(0.32-10.91)	0.42
Electrolitos anormales	9(45)	7(70)	2.85(0.56-14.32)	0.19
Hiponatremia al ingreso	7(35)	6(60)	2.78(0.58-13.30)	0.193
Hemocultivo positivo	2(10)	3(30)	3.85(0.52-28.24)	0.16
TAC cráneo anormal n=28	10(55.6)	6(60)	1.2(0.25-5.76)	0.82
Uso cefalosporina 3ª generación/ampi/vanco	7(35)	4(40)	1.23(0.25-5.91)	0.78
Dexametasona previo al antibiótico	11(55)	6(60)	1.22(0.26-5.73)	0.79
Complicaciones en la evolución	5(25)	10(100)	3.00(1.46-6.13)	<0.001
Complicaciones sistémicas en la evolución	3(15)	8(80)	22.6(3.14-163.62)	<0.001
Falla cardiorrespiratoria en la evolución	1(5)	6(60)	28.5(2.64-306.63)	0.001
Hiponatremia en la evolución	2(10)	6(60)	13.5(1.95-93.24)	0.004
Deterioro de conciencia en la evolución	1(5)	6(60)	28.5(2.64-306.63)	0.001
Datos de focalización en la evolución	2(10)	4(40)	6.00(0.86-41.44)	0.05
Estancia días	18.5 ± 4.7	88 ± 90	1.11(1-1.25)	.001
Estancia mayor a 21 días	6(30)	7(70)	5.44(1.03-28.5)	0.037

9.0 DISCUSIÓN

Las neuroinfecciones en el paciente inmunosuprimido son un reto diagnóstico y en ocasiones terapéutico para reducir al mínimo su morbilidad y mortalidad¹. Determinar el agente etiológico es particularmente difícil en este grupo de pacientes, al exhibir una respuesta inmune alterada y que con frecuencia llegan a los centros hospitalarios con retraso de varios días y habiendo recibido tratamiento con antibióticos que pueden alterar el resultado de los cultivos cuando la infección sea bacteriana^{15, 29}.

En este grupo de pacientes que se estudio no hubo diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y LCR respecto a series ya publicadas^{6, 11,12}, sin embargo las características microbiológicas si difieren ya que se pudo ver una amplia gama de patógenos atípicos, algo esperable de observar en pacientes con inmunocompromiso y que es similar a lo encontrado en una serie de casos de meningitis en pacientes con cáncer⁸⁵. También se observo que la estancia hospitalaria en estos pacientes es prolongada, particularmente en aquellos que desarrollan alguna complicación.

Se identificaron menor cantidad de factores pronóstico de significancia a lo esperado para una población general⁸⁴, destacando la puntuación por escala de coma de Glasgow, tener al ingreso un estado mental alterado (Glasgow menor de 14) y tener datos de focalización. Encontrar un rango de leucocitos en LCR entre 100 y 999 también muestra significancia en predecir un mal pronóstico algo que difiere de las poblaciones generales donde los niveles arriba de 1000 son los que se han relacionado con un mal pronóstico. La presencia de hiperproteínorraquia por si sola también es un factor de mal pronóstico. Finalmente durante la evolución de los pacientes se encontró que la aparición de complicaciones como falla ventilatoria y deterioro de conciencia se asociaron con mal pronóstico algo esperable y lógico, sin embargo destacar que la aparición de

hiponatremia en la evolución aumento el riesgo de tener mal pronóstico en 13 veces, algo que no se ha reportado en otras series de casos, incluso al parecer no se había evaluado.

La estancia de los pacientes fue prolongada, un promedio de 2 meses aunque es esperable que los pacientes con peor pronóstico fueron los que contribuyeron a que el promedio de días estancia fuera tan alto, con un promedio de 88 días versus 18 días en el grupo de buen pronóstico. Al buscar a partir de que numero de días estancia cambiaba el pronóstico de bueno a malo, se encontró que a partir del día 18 el pronóstico cambia de bueno a malo, dato que puede permitir emitir un pronóstico en el paciente hospitalizado.

La gran limitación en el estudio es la pequeña muestra a pesar de haber sido varios años en los que se investigo, lo que refleja la gran dificultad en alcanzar un diagnóstico etiológico definitivo.

10.0 CONCLUSIONES

Los pacientes con inmunosupresión que se presentan con un cuadro neuroinfeccioso muestran características clínicas similares en frecuencia a la población general, sin embargo en este grupo de pacientes hay pocos datos que puedan predecir un mal pronóstico, siendo los más relevantes al ingreso una puntuación en escala de Glasgow menor de 13 y el papiledema. Mientras que predictores en la evolución de un mal pronóstico fueron las complicaciones sistémicas pero de llamar la atención el desarrollo de hiponatremia. Será necesario un estudio comparativo en una población similar pero sin inmunocompromiso para poder definir si esos factores tienen una mejor significancia.

1. Roos KL. Acute bacterial meningitis. *Semin Neurol* 2000; 20(3):293–306.
2. Madore DV. Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Infect Agents Dis* 1996; 5(1):8–20
3. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44(12): 1569–76
4. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294(16):2043–51.
5. Stedman TL. *Stedman's medical dictionary*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
6. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337(14):970–6.
7. Dubos F, Marechal I, Danila MO, et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child* 2007; 92(11):1009–12.
8. Scheifele D, Halperin S, Law B, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001–2003. *CMAJ* 2005; 172(1):53–6.
9. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327(12):864–72.
10. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 112(8):610–23
11. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354(1):44–53.
12. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328(1):21–8.
13. Pizon AF, Bonner MR, Wang HE, et al. Ten years of clinical experience with adult meningitis at an urban academic medical center. *J Emerg Med* 2006; 30(4): 367–70.
14. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997; 157(4):425–30.

15. Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282(2):175–81.
16. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing [see comment]. *Ann Intern Med* 1998; 129(11):862–9.
17. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis [see comment] [erratum appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 3; 352(9):950]. *N Engl J Med* 2004; 351(18):1849–59.
18. Rowland LP, editor. Merritt's textbook of neurology. 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
19. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3):191–200.
20. Hasbrun R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345:24
21. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 2002; 249(2):129–37.
22. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med* 2007; 22(4):194–207
23. Greenlee J. Approach to diagnosis of meningitis: cerebrospinal fluid evaluation. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:583.
24. Gilbert DN, Moellerng RC, Sande MA, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003. 33rd edition. Portland (OR): Oregon Health Sciences University; 2003. p.1–150.
25. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34(11):2758–65.
26. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(12):721–36.
27. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319(15):964–71

28. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347(20):1549–56.
29. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267–84.
30. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954–1976. *Rev Infect Dis* 1980; 2(5):725–45.
31. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162(6):1316–23.
32. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 112(8):610–23.
33. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003; 10(3):271–80.
34. Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, et al. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950–1981: I. Epidemiology. *Ann Neurol* 1984; 16(3):283–94.
35. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006; 91(8): 647–50.
36. Loring K. CNS infections. In: Tintinalli J, editor. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. New York: McGraw Hill; 2004. p. 1431–7.
37. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247(3):317–20.
38. Solomon T, Ooi MH, Beasley DW, et al. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326(7394):865–9.
39. Studahl M, Bergstrom T, Hagberg L. Acute viral encephalitis in adults—a prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3):215–20.
40. McCabe KK, Tyler KK, Tanabe JJ. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 2003; 61(7):1015–6.
41. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, et al. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(4):475–80. 42.

- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(3):237–8.
42. McCabe KK, Tyler KK, Tanabe JJ. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 2003; 61(7):1015–6.
 43. Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system, 2002: update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 2002; 59(5):712–8.
 44. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. *Semin Neurol* 2000; 20(3):353–60. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997; 25(4):763–79 [quiz 780–1].
 45. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(1): 1–11
 46. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. *Semin Neurol* 2000; 20(3):353–60
 47. Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. *Semin Neurol* 1992; 12(3):273–8.
 48. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62:475–495, 1985
 49. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al: Temporal trends in the incidence of HIV-1– related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985–1992. *Neurology* 44:1892–1900, 1994
 50. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, et al: The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol* 124:537–558, 1986
 51. Michaels SH, Clark R, Kissinger P: Incidence and spectrum of AIDS-defining illnesses among persons treated with antiretroviral drugs (letter). *Clin Infect Dis* 29:468–469, 1999
 52. Davis DG, Patchell RA: Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurol Clin* 6:377–387, 1988
 53. Graus F, Saiz A, Sierra J, et al: Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: A comparative study. *Neurology* 46:1004–1009, 1996
 54. Conti DJ, Rubin RH: Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 6:241–260, 1988
 55. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ: Cyclosporine neurotoxicity: A review. *J Neurol* 246:339–346, 1999

56. Small SL, Fukui MB, Bramblett GT, Eidelman BH: Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus (FK506). *Ann Neurol* 40:575–580, 1996
57. Meuleman J, Katz P: The immunologic effects, kinetics, and use of glucocorticoids. *Med Clin North Am* 1985; 69:805
58. Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC: Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1973; 54:453.
58. Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC: Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1973; 54:453.
59. Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, et al: Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: Correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 1983; 148:230
60. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725.
61. Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, et al: Infectious complications in heart transplant patients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106:209
62. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, et al: Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995; 59:851.
63. Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60:225
64. Conti DJ, Rubin RH: Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 6:241–260, 1988
65. Patchell RA: Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 36:688–703, 1994
66. Pruitt AA. Nervous system infections in patients with cancer. *Neurol Clin* 2003; 21:193–219.
67. Sommers LM, Hawkins DS. Meningitis in pediatric cancer patients: a review of forty cases from a single institution. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:902–907.
68. Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. *Medicine* 1973;52:563–581.

69. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, et al: Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1994; 4:430-437
70. Rubin J, Yu VL: Malignant external otitis: Insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988; 85:391-398.
71. Cech P, Stalder H, Widmann JJ, et al: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am J Med* 1979; 66:149-153.
72. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)* 61:166–188, 1982
73. Conti DJ, Rubin RH: Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 6:241–260, 1988
74. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA: Brain abscess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 19:402–408, 1994
75. Practice parameters: Lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 43:625-627, 1993
76. McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, et al: The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 42:1707–1712, 1992
77. Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, Blatter DD: Candidal brain abscess associated with vascular invasion: A devastating complication of vascular catheter-related candidemia. *Clin Infect Dis* 21:202–205, 1995
78. Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH: Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis* 30:491–499, 2000
79. Chappell ET, Guthrie BL, Orenstein J: The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. *Neurosurgery* 30:825–829, 1992
80. Hornef MW, Iten A, Maeder P, et al: Brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Diagnostic value, clinical performance, and survival time. *Arch Intern Med* 159:2590–2596, 1999
81. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al: Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic

- characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 48:687–694, 1997
82. Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med.*1993; 22:1733-8
 83. Bryan CS, Reynolds KL, Crout L. Promptness of antibiotic therapy in acute bacterial meningitis. *Ann Emerg Med.* 1986; 15:544-7
 84. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849-59.
 85. Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, abrey LE. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* 2008; 70:943-947