



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ABSCESOS CEEERBRALES POR
ACTINOMYCES SP. EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROLOGÍA

PRESENTA :

DR. MILTON RENE MORAN MORALES

TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS:

DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
JEFA DE SERVICIO NEUROLOGÍA CLÍNICA



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD MÉXICO FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dra. Minerva López Ruiz
Asesor de tesis
Médico especialista en neurología clínica
Profesor titular de neurología clínica del hospital General de México

Dra. Minerva López Ruiz
Jefe de servicio de neurología clínica
Médico especialista en neurología clínica
Profesor titular de neurología clínica del hospital General de México

Dr. MILTON RENE MORAN MORALES
Autor
Residente neurología clínica

INDICE.

1. ANTECEDENTES.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. HIPOTESIS.....	12
5. OBJETIVO.....	12
6. METODOLOGÍA.....	13
6.1 Tipo y diseño del estudio.....	13
6.2 Población.....	13
6.3 Tamaño de la muestra.....	13
6.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
6.5 Definición de variables.....	14
6.6 Procedimiento.....	19
6.7 Análisis estadístico.....	20
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	20
8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	20
10.RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS Y FINANCIEROS).....	21
11.RECURSOS NECESARIOS.....	21
12.RESULTADOS.....	21
13.REFERENCIAS.....	43
14.ANEXOS.....	51

Resumen Estructurado

Antecedentes: La actinomicosis es una infección supurativa crónica causada por bacterias del género *Actinomyces*. Sus manifestaciones clínicas predominantemente involucran las regiones cervicofacial, torácica, abdominopelvica, y su presentación intracraneal es extremadamente rara y mucho más raro es la presencia de abscesos cerebrales por *actinomyces*. A la fecha a pesar de encontrarse muchos artículos sobre abscesos cerebrales por *Actinomyces spp.* no se ha realizado una adecuada caracterización.

Objetivos: Caracterizar los abscesos cerebrales por *Actinomyces spp.* en pacientes inmunocompetentes disponibles en la literatura médica.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizó la búsqueda de los diferentes artículos en PubMed, MEDLINE, EMBASE, ScienceDirect, Scopus, SciELO y LILACS utilizando los términos (*Actinomyces* OR *Actinomycotic*) AND (Brain Abscess OR Central Nervous System) para el idioma inglés, y (*Actinomyces*) OR (Actinomicosis Cerebral) OR (Actinomicosis AND Sistema Nervioso Central) OR (*Actinomyces* AND Sistema Nervioso Central) para el idioma español. Se incluyeron todos los artículos que cumplían los criterios de inclusión: Artículos de abscesos cerebrales por *Actinomyces sp.* que incluyan pacientes de cualquier edad, género, inmunocompetentes y que describan las características clínicas, hallazgos radiográficos, diagnóstico mediante cultivo y/o histopatológico, tratamiento y su desenlace clínico. Además se incluyeron artículos en idioma portugués y francés, excluyendo aquellos idiomas que no fueron adecuadamente traducidos mediante Google Traductor. La búsqueda estratégica nos aportó un total de 1850 citas bibliográficas, después de eliminar los duplicados quedaron 1842, de estos fueron excluidos 1726 porque claramente no cumplían con los criterios de inclusión. Se revisaron 116 artículos; pero solo 63 cumplieron con los criterios de inclusión y en ellos se describen 96 participantes de los cuales 73 fueron hombres y 23 mujeres para una relación hombre/mujer 3:1, edad media de 39 años de edad, inmunocompetentes. Las manifestaciones clínicas son

indiferenciables de otros abscesos cerebrales y dependen de su localización. La presencia de caries dental se encontró como foco primario de infección en un 30.0% y pulmón en el 29.2%. Radiológicamente no es posible diferenciarlo de otros abscesos cerebrales y su ubicación es preferentemente en los lóbulos frontal y parietal. El aislamiento microbiológico en entornos clínicos no supera el 50%, y el hallazgo histológico que los caracteriza son los gránulos de azufre que se describieron en 67.7% de los casos reportados. A la fecha el tratamiento consiste en drenaje del absceso, si este es mayor a 2 cm, más terapia antimicrobiana prolongada de 6 a 12 meses, siendo la penicilina sódica el fármaco de primera elección y se puede combinar con otros antimicrobianos de acuerdo a los resultados de los cultivos microbiológicos. El desenlace en la era pre antibiótica era fatal en un 100% de los casos, en la actualidad con la realización de drenaje más terapia antimicrobiana se ha reducido al 5.7%, con recaídas en 5.2% y secuelas caracterizadas por déficit neurológico focal en un 17.7%, crisis epilépticas 3.1% y una mediana de seguimiento de 44 semanas.

Conclusión: A la fecha los abscesos cerebrales por *Actinomyces* spp siguen siendo un reto para el diagnóstico clínico porque no presentan una característica que los diferencie del resto de abscesos cerebrales y la presencia de caries dental puede ser un hallazgo que oriente a su sospecha. Radiológicamente son indiferenciables del resto de abscesos cerebrales; pero a diferencia de reportes previos su ubicación preferente es fronto-parietal. La realización de drenaje más la terapia antimicrobiana prolongada han disminuido la mortalidad a un 5.7% con pocas recaídas y secuelas, por lo que su identificación en entornos clínicos es de vital importancia. A pesar de que su aislamiento bacteriológico es menor al 50%, se debe recurrir a los estudios histopatológicos en los cuales se identifican los típicos gránulos de azufre.

Palabras clave: *Actinomyces*, Actinomicosis Cerebral, Actinomicosis, Sistema Nervioso Central, Central Nervous System, Actinomycotic Brain Abscess, Brain Abscess, Caries Dental.

1 ANTECEDENTES

La actinomicosis es una infección supurativa crónica causada por bacterias del género *Actinomyces*. Sus manifestaciones clínicas predominantemente involucran las regiones cervicofacial 41-55%, torácica 15-34%, abdominopelvica 13-20%. Siendo su presentación intracraneal extremadamente rara. *Actinomyces* es una bacteria gram positiva, anaerobia, y es un comensal normal en la microbiota oral, gastrointestinal y genital de los humanos (1)(2)(3). A la fecha, 25 especies han sido descritas en humanos, pero su detección e identificación en laboratorios de microbiología clínica y el reconocimiento como patógenos en entornos clínicos pueden ser un desafío (1)(4).

Desde la descripción del primer caso de Actinomicosis cerebral en 1880 por Ponfick (5) hasta 1930, el diagnóstico de Actinomicosis cerebral se realizó mediante autopsias, en dicho año Jewell WH fue quien realizó el primer diagnóstico de absceso cerebral por *Actinomyces* sp. en un paciente con vida, y realiza drenaje quirúrgico del absceso cerebral (6). En 1936 Friedman y Levy describen 108 casos de Actinomicosis cerebral, todos ellos con desenlace fatal; pero Bolton y Ashenhurst en 1964 refieren que dicha revisión incluyo pacientes con diagnóstico de *Nocardia*, Actinomicosis y *Streptothrix*, y que la etiología de muchos casos permanecía incierta a la fecha de su revisión, además describen 7 nuevos casos, registrados desde 1937 a 1964 con adecuada confirmación bacteriológica (7). Fue hasta 1948 que Jacobson JR y Cloward RB describen el primer caso de Actinomicosis del sistema nervioso central, específicamente meningitis, que presenta recuperación con la administración de Penicilina, Sulfonamida y Estreptomycin (8) y en 1949 Richard C. Schneider y Robert W. Rand reportan el primer caso de absceso cerebral por actinomicosis que presenta recuperación tras la realización craneotomía concomitante al uso de penicilina y sulfadiazina (5). En 1998 Jáuregui y cols., describen el primer caso de abscesos cerebral múltiple por *Actinomyces* en América Latina, y el primer caso de absceso

cerebral por *Actinomyces* en México (9), y recientemente Pacheco-Hernández y cols. describen un nuevo caso de esta entidad nosológica en México (10).

La infección ocurre por lo general en pacientes inmunocompetentes, aunque también se puede presentar en inmunocomprometidos. Existen factores que predisponen o facilitan el compromiso intracraneal, como la mala higiene bucal, los procedimientos odontológicos u otorrinolaringológicos invasivos, el abuso de alcohol, las malformaciones cardíacas congénitas, la diabetes mellitus, una función pulmonar deficiente o bronco aspiración de los microorganismos provenientes de la cavidad oral. . El mecanismo por el que la bacteria alcanza el sistema nervioso central (SNC) aún no se ha esclarecido y, al respecto, existen dos teorías que pueden explicar este fenómeno: La primera, es la diseminación hematógena desde un sitio distante donde se haya documentado la infección, principalmente desde el tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, o bien, desde un foco presente en la piel de la cabeza o el cuello, los oídos, la mandíbula y los senos paranasales; La segunda, tiene que ver con la migración bacteriana que vence las barreras formadas por los planos de tejido conectivo del cuello o extensión a través de la base del cráneo, las meninges o una extensión perineural a través de los forámenes. (11)(12)(13).

En cuanto a las características demográficas, el único antecedente con que se cuenta es la revisión de Smego RA Jr de 1987, en la cual caracterizaba las infecciones del sistema nervioso central por *Actinomyces* sp., en dicha revisión, la razón total entre hombre/mujer era de 46/18 a favor de los hombres. La edad de los pacientes oscilaba entre 7 a 71 años con una media de 36 años (14). Clínicamente es difícil diferenciar entre abscesos cerebrales piógenos de los abscesos por *Actinomyces*, ya que las manifestaciones clínicas descritas son: Cefalea y déficit neurológico focal dependiente del sitio de infección, y el único dato que podría ayudar a diferenciarlos, es la media de duración de los síntomas que en promedio es de 2.1 meses para abscesos cerebrales por *Actinomyces* (13)(15). La fiebre se presenta en 37% de los casos, en ocasiones pueden

presentar crisis convulsivas y menos común es hipertensión intracraneal y diplopía (3)(12).

Los abscesos cerebrales por *Actinomyces* radiológicamente son indistinguibles de otros abscesos cerebrales; pero se han descrito como una lesión irregular, gruesa y nodular, o delgada, con reforzamiento periférico tras la administración de contraste y un centro hipointenso. El centro casi siempre presenta restricción a la difusión, pero no es la regla. Se ha reportado un patrón similar a un racimo de uvas con una pared hipointensa en T2 (16). Además suelen presentar predilección por los lóbulos frontales y temporales (17), y cuando se encuentran restringidos a los lóbulos parietal y occipital se han atribuido a extensión craneal directa desde la cavidad oral (13).

El diagnóstico de Abscesos cerebrales por *Actinomyces* spp. hasta 1949 se realizó en autopsias en un 100%(5). En la actualidad se describen como piedras angulares para el diagnóstico el aislamiento bacteriano y/o histopatológico (2). El aislamiento bacteriano se logra en menos del 50% de los casos (18), a pesar de utilizar medios de cultivo anaerobios con un tiempo de espera de al menos 5 días para el crecimiento de las colonias (19), aerobios con CO₂ al 5% (20), y desde el año 2014 se reportan casos de abscesos cerebrales por *Actinomyces meyeri* aislado mediante el uso de PCR Universal 16S ribosomal RNA (16S rRNA) (20)(21)(22), además se han reportado casos en los cuales se ha hecho uso de espectrometría de masa MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ ionisation time of flight) (15)(23). Los hallazgos histológicos descritos para abscesos cerebrales por *Actinomyces* especies se caracterizan por los típicos gránulos de azufre (3)(12).

A la fecha el tratamiento de elección es el drenaje o aspiración del absceso si este es mayor a 2 cm, más terapia antibiótica prolongada (1). La Penicilina ha sido el antibiótico de primera elección para el tratamiento de Abscesos por *Actinomyces*. El esquema que más se ha empleado es: Penicilina intravenosa, 18 – 24 millones

de unidades/día por 2 a 6 semanas, seguido de cambio a vía oral por penicilina o amoxicilina por un período de 6 a 12 meses (3)(18)(22). En caso de alergia a penicilina puede utilizarse eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y clindamicina, pero se debe tener en cuenta la penetrancia de estos farmacos al SNC (21). Se ha reportado un caso con resolución completa del absceso con teicoplanina 400 mg/día y Moxifloxacina 400 mg/día por 6 semanas, seguidos de 6 meses con cefpodoxima 100 mg v.o. cada 12 horas y levofloxacina 500 mg vo cada día (2). Otro esquema que se ha utilizado es la administración de antibióticos intravenosos por 2 meses, seguido de otros 2 meses de tratamiento con eritromicina o ciprofloxacina por vía oral, se les dio seguimiento por 4 meses, y se reportan como curados y con recuperación total (1). Antes de la era antibiótica la mortalidad era del 100% (5).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A la fecha se han descrito múltiples reportes de casos, todos ellos brindando un punto de vista diferente en cuanto a características demográficas, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico, tratamiento antimicrobiano, abordaje quirúrgico y desenlaces clínicos. No se cuenta en la bibliografía médica actual de una caracterización de la enfermedad a pesar de las múltiples publicaciones existentes.

1. ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, radiológicas, diagnósticas, terapéuticas de los abscesos cerebrales por *Actinomyces* en pacientes inmunocompetentes descritos en la literatura médica actual y su desenlace?

3 JUSTIFICACIÓN

Al describir las características demográficas, clínicas, radiográficas en tomografía computarizada de cráneo y resonancia magnética de encéfalo, abordaje diagnóstico, tratamiento y desenlace, se podrá caracterizar de manera adecuada dicha entidad nosológica y con ello realizar el diagnóstico de manera oportuna, tratar de manera adecuada a los pacientes mejorando su desenlace clínico.

Las unidades que se beneficiaran de la elaboración de este proyecto y que deben de conocerlo son: Urgencias, Medicina General, Neurología y Neurocirugía, Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial, Estomatología, Neumología, Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología, Laboratorio Clínico, Patología y con especial énfasis en Neuropatología.

4 HIPÓTESIS.

Tomando como base teórica que los Abscesos Cerebrales por Actinomyces son clínica y radiológicamente indistinguibles entre sí, y que los factores predisponentes pueden orientar al médico tratante a su sospecha. Se ha descrito con anterioridad que las caries dentales, procedimientos odontológicos y mal aseo bucal pueden desencadenar la infección directa a nivel intracraneal y a la vez de otros órganos tales como pulmón y corazón, y estos a su vez ser fuente de émbolos sépticos hacia el cerebro vía hematógena. Nuestra hipótesis es:

Las caries dentales representan más del 50% de los factores predisponentes para desarrollar abscesos cerebrales por Actinomyces sp.

Variable Dependiente: Abscesos Cerebrales por Actinomyces.

Variable Independiente: Caries Dental.

Unidad de Observación: Frecuencia en porcentajes.

5 OBJETIVO

5.1. Objetivo general

5.1.1. Caracterizar los abscesos cerebrales por Actinomyces sp. en pacientes inmunocompetentes descritos en la literatura médica actual.

5.2. Objetivos específicos

5.2.1. Caracterizar los abscesos cerebrales por Actinomyces en pacientes inmunocompetentes disponibles en la literatura médica de acuerdo a características demográficas, clínicas, hallazgos radiográficos en tomografía computarizada, resonancia magnética, abordaje diagnóstico, terapéutico y desenlace de acuerdo al tiempo de seguimiento.

6 METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño de estudio

- 6.1.1 Según la finalidad: Descriptivo
- 6.1.2 Según la interferencia del investigador: Observacional
- 6.1.3 Según la secuencia temporal: Transversal
- 6.1.4 Según el momento de ocurrencia de información en relación al inicio de estudio: Retrospectivo.

6.2 Población:

- 6.2.1 Artículos de abscesos cerebrales por actinomyces sp. disponibles en las bases de datos

6.3 Tamaño de la muestra

- 6.3.1 Todos los artículos de abscesos cerebrales por actinomyces sp. disponibles en las bases de datos.

6.4 Criterios de inclusión y exclusión

6.4.1 Criterios de Inclusión

- 6.4.1.1 Artículos de abscesos cerebrales por actinomyces sp. que incluyan pacientes de cualquier edad, género, inmunocompetentes y que describan las características clínicas, hallazgos radiográficos, diagnóstico mediante cultivo y/o histopatológico, tratamiento y su desenlace clínico.

6.4.2 Criterios de Exclusión

- 6.4.2.1 Abscesos Epidurales y Empiemas Subdurales por Actinomyces sp.
- 6.4.2.2 Meningitis por Actinomyces sp en ausencia de absceso cerebral.

6.5 Definición de las variables

Dependientes: Sexo, Edad, antecedentes patológicos, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, hallazgos radiográficos en tomografía computarizada de cráneo y resonancia magnética de encefalo, abordaje diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento antimicrobiano y desenlace muerte o incapacidad clínica.

Independiente: Absceso Cerebral por Actinomyces

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Demográficas	Sexo: Hombre y Mujer	Cualitativa	Nominal	1= Hombre 2= Mujer
	Edad en años: Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa	Discontinua	NA
Tiempo de Evolución en Semana	Periodo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su hospitalización	Cuantitativa	Discontinua	NA
Cefalea	Presencia o ausencia de cefalea	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Fiebre	Fiebre: Cuando la temperatura	Cualitativa	Nominal	0 =No 1= si

	sea mayor 37.5 °C o 99.5°F			
Crisis Epilepticas	Hallazgos físicos o cambios en el comportamiento que ocurren después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro.	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Hemiparesia	Disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta un brazo y una pierna del mismo lado del cuerpo	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Si
Alteración del estado de consciencia	Somnolencia, estupor o coma	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1= Si
Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Si

	boca			
Papiledema	Existencia de hinchazón o tumefacción en la papila óptica.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= si
Afección de Nervios Oculomotores	Lesión de nervios oculomotores III, IV y VI.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Si
Afección de Nervios Craneales	Lesión de Nervios Craneales de la Base.	Cualitativa	Nominal	7 = Facial 9 = Glosofaríngeo 10 = Vago 11= Accesorio 12=Hipogloso 13= Combinación de los previos
Signos Meníngeos	Presencia de rigidez de nuca, Kernig, Brudzinski y Binda.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1= Si
Ubicación	Ubicación de las lesiones en estudios de TAC de Cráneo, IRM de Encéfalo o estudios de autopsias.	Cualitativa	Nominal	1= Frontal 2=Parietal 3=temporal 4= Occipita 5= Cerebelo 6= Tallo Cerebral
Número de	Número de	Cuantitativa	Discontinua	NA

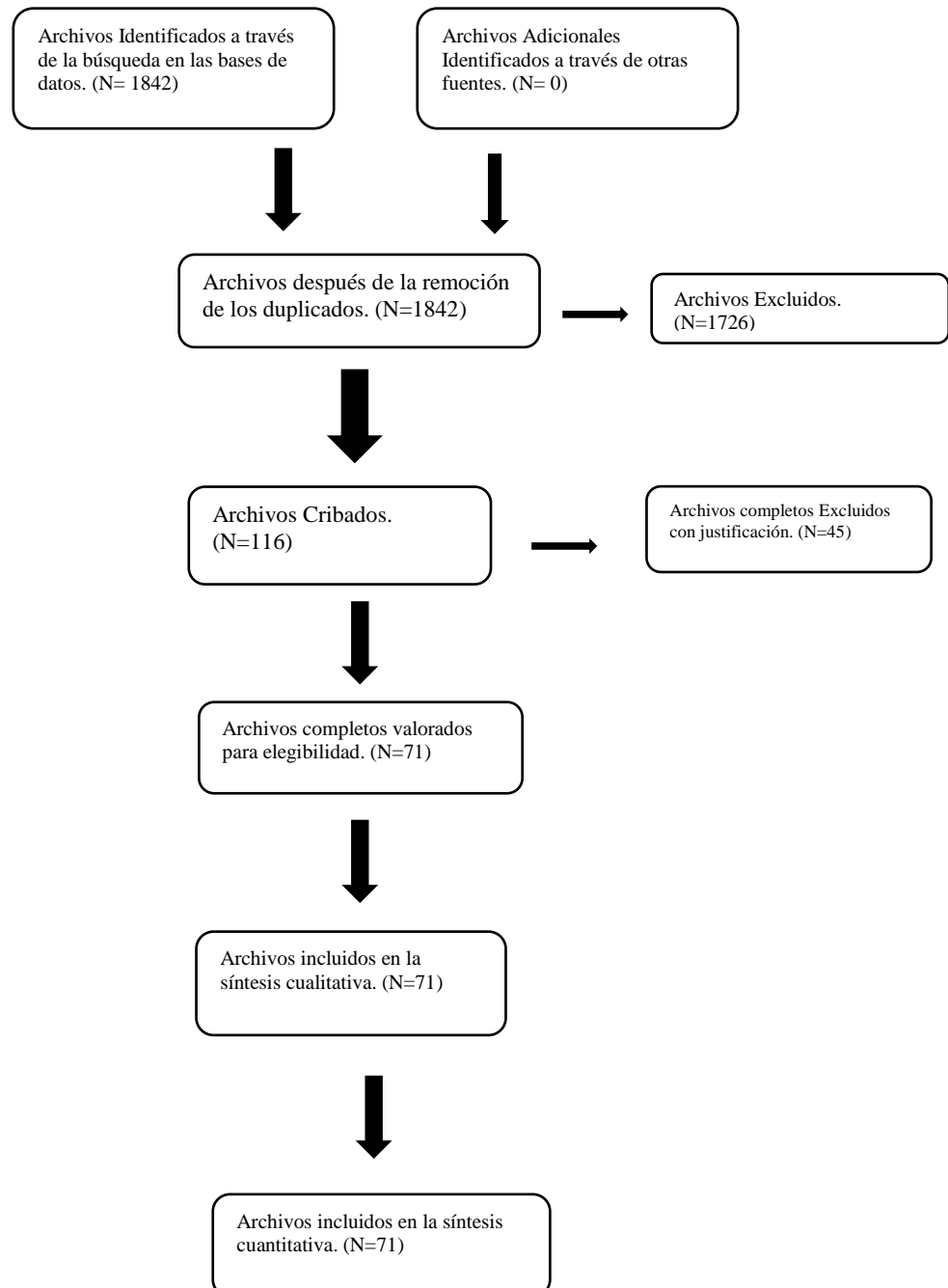
Abscesos Cerebrales	Abscesos Cerebrales en estudios radiográficos o autopsias			
Meningitis	Presencia de meningitis acompañando al cuadro de abscesos cerebrales	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Si
Craniectomía	Realización de Craniectomía ya sea diagnostica y/o terapéutica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1= Si
Tratamiento antimicrobiano	Grupo de antibióticos usados:	Cualitativa	Nominal	1 = Penicilinas. 2 = Sulfas 3 = Cefalosporinas. 4 = Carbapenemicos. 5 = Macrolidos. 6 = Metronidazol. 7 = Cloranfenicol. 8 = Antituberculosos. 9 = Antimicóticos.
Tiempo de tratamiento	Tratamiento antimicrobiano	Cuantitativa	Discontinua	NA

antimicrobiano.	en semanas			
Tiempo de seguimiento	Tiempo desde que fue dado de egreso hospitalario hasta última visita documentada en semanas.	Cuantitativa	Discontinua	NA
Muerte	Muerte atribuida a Absceso Cerebral por actinomicas sp.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1=Si
Secuelas	Presencia o ausencia de crisis convulsivas o déficit neurológico focal.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Si

6.6 Procedimiento

Se realizó una revisión sistémica de acuerdo a las guías “The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration”.

PRISMA Diagrama de Flujo. Ver Anexo – 1.



6.7 Análisis estadístico

Se realizó la recolección de la información en una hoja de Excel. Para su posterior análisis de datos utilizando elementos de estadística descriptiva.

7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Búsqueda de información y antecedentes.	■	■	■	■						
Elaboración de Marco Teórico			■	■	■					
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación de estudios retrospectivos.						■				
Revisión de artículos.							■	■		
Organización y análisis de los resultados.							■	■		
Elaboración y Discusión de resultados.							■	■		
Redacción del Artículo Científico.									■	
Envío del Artículo y realizar correcciones.									■	

8 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

8.1 Al tratarse de una revisión de artículos clínicos disponibles en las bases de datos no se violenta la integridad ni privacidad de los pacientes.

8.2 No existe financiamiento, ni patrocinadores, ni afiliaciones institucionales u otros posibles conflictos de interés e incentivos para el investigador del estudio.

9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

- Publicar en una revista médica indizada.
- Tesis para obtención de grado académico Especialista en Neurología Clínica.

10 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

10.1 Humanos: 1 Médico Especialista en Neurología Clínica y 1 Residente de Neurología Clínica.

10.2 Materiales: Computadoras, acceso a internet y bases de datos.

10.3 Financiero: Este estudio está siendo realizado con recursos propios.

11 RECURSOS NECESARIOS

- a. Propios de la investigación.
- b. Uso de paquete estadístico Microsoft Excel para Windows versión 7.

12 RESULTADOS.

Se realizó una revisión sistémica de acuerdo a las guías “The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration” que se presenta a continuación de manera íntegra.

12.1 - Título: Revisión sistemática de abscesos cerebrales por *Actinomyces* sp. en pacientes inmunocompetentes.

12.2 - Resumen Estructurado

Antecedentes: La actinomicosis es una infección supurativa crónica causada por bacterias del género *Actinomyces*. Sus manifestaciones clínicas predominantemente involucran las regiones cervicofacial, torácica, abdominopelvica, y su presentación intracraneal es extremadamente rara y mucho más raro es la presencia de abscesos cerebrales por *actinomyces*. A la fecha a pesar de encontrarse muchos artículos sobre abscesos cerebrales por *Actinomyces* spp. no se ha realizado una adecuada caracterización.

Objetivos: Caracterizar los abscesos cerebrales por *Actynomices* spp. en pacientes inmunocompetentes disponibles en la literatura médica.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizó la búsqueda de los diferentes artículos en PubMed, MEDLINE, EMBASE, ScienceDirect, Scopus, SciELO y LILACS utilizando los términos (Actinomyces OR Actinomycotic) AND (Brain Abscess OR Central Nervous System) para el idioma inglés, y (Actinomyces) OR (Actinomicosis Cerebral) OR (Actinomicosis AND Sistema Nervioso Central) OR (Actinomyces AND Sistema Nervioso Central) para el idioma español. Se incluyeron todos los artículos que cumplían los criterios de inclusión: Artículos de abscesos cerebrales por actinomyces sp. que incluyan pacientes de cualquier edad, género, inmunocompetentes y que describan las características clínicas, hallazgos radiográficos, diagnóstico mediante cultivo y/o histopatológico, tratamiento y su desenlace clínico. Además se incluyeron artículos en idioma portugués y francés, excluyendo aquellos idiomas que no fueron adecuadamente traducidos mediante Google Traductor. La búsqueda estratégica nos aportó un total de 1850 citas bibliográficas, después de eliminar los duplicados quedaron 1842, de estos fueron excluidos 1726 porque claramente no cumplían con los criterios de inclusión. Se revisaron 116 artículos; pero solo 63 cumplieron con los criterios de inclusión y en ellos se describen 96 participantes de los cuales 73 fueron hombres y 23 mujeres para una relación hombre/mujer 3:1, edad media de 39 años de edad, inmunocompetentes. Las manifestaciones clínicas son indiferenciables de otros abscesos cerebrales y dependen de su localización. La presencia de caries dental se encontró como foco primario de infección en un 30.0% y pulmón en el 29.2%. Radiológicamente no es posible diferenciarlo de otros abscesos cerebrales y su ubicación es preferentemente en los lóbulos frontal y parietal. El aislamiento microbiológico en entornos clínicos no supera el 50%, y el hallazgo histológico que los caracteriza son los gránulos de azufre que se describieron en 67.7% de los casos reportados. A la fecha el tratamiento consiste en drenaje del absceso, si este es mayor a 2 cm, más terapia antimicrobiana prolongada de 6 a 12 meses, siendo la penicilina sódica el fármaco de primera elección y se puede combinar con otros antimicrobianos de acuerdo a los resultados de los cultivos microbiológicos. El desenlace en la era pre antibiótica era fatal en un 100% de los casos, en la actualidad con la realización de drenaje

más terapia antimicrobiana se ha reducido al 5.7%, con recaídas en 5.2% y secuelas caracterizadas por déficit neurológico focal en un 17.7%, crisis epilépticas 3.1% y una mediana de seguimiento de 44 semanas.

Conclusión: A la fecha los Abscesos Cerebrales por *Actinomyces* spp siguen siendo un reto para el diagnóstico clínico porque no presentan una característica que los diferencie del resto de abscesos cerebrales y la presencia de caries dental puede ser un hallazgo que oriente a su sospecha. Radiológicamente son indiferenciables del resto de abscesos cerebrales; pero a diferencia de reportes previos su ubicación preferente es fronto-parietal. La realización de drenaje más la terapia antimicrobiana prolongada han disminuido la mortalidad a un 8.0% con pocas recaídas y secuelas, por lo que su identificación en entornos clínicos es de vital importancia. A pesar de que su aislamiento bacteriológico es menor al 50%, se debe recurrir a los estudios histopatológicos en los cuales se identifican los típicos gránulos de azufre.

Palabras clave: *Actinomyces*, Actinomicosis Cerebral, Actinomicosis, Sistema Nervioso Central, Central Nervous System, Actinomycotic Brain Abscess.

12.3 - Introducción:

La actinomicosis es una infección supurativa crónica causada por bacterias del género *Actinomyces*. Sus manifestaciones clínicas predominantemente involucran las regiones cervicofacial 41-55%, torácica 15-34%, abdominopelvica 13-20%. Siendo su presentación intracraneal extremadamente rara. *Actinomyces* es una bacteria gram positiva, anaerobia, y es un comensal normal en la microbiota oral, gastrointestinal y genital de los humanos (1)(2)(3). A la fecha, 25 especies han sido descritas en humanos, pero su detección e identificación en laboratorios de microbiología clínica y el reconocimiento como patógenos en entornos clínicos pueden ser un desafío (1)(4).

Desde la descripción del primer caso de Actinomicosis cerebral en 1880 por Ponfick (5) hasta 1930, el diagnóstico de Actinomicosis cerebral se realizó mediante autopsias, en dicho año Jewell WH fue quien realizó el primer diagnóstico de absceso cerebral por Actinomyces sp. en un paciente con vida, y realiza drenaje quirúrgico del absceso cerebral (6). En 1936 Friedman y Levy describen 108 casos de Actinomicosis cerebral, todos ellos con desenlace fatal; pero Bolton y Ashenhurst en 1964 refieren que dicha revisión incluyo pacientes con diagnóstico de Nocardia, Actinomicosis y Streptothrix, y que la etiología de muchos casos permanecía incierta a la fecha de su revisión, además describen 7 nuevos casos, registrados desde 1937 a 1964 con adecuada confirmación bacteriológica (7). Fue hasta 1948 que Jacobson JR y Cloward RB describen el primer caso de Actinomicosis del sistema nervioso central, específicamente meningitis, que presenta recuperación con la administración de Penicilina, Sulfonamida y Estreptomycin (8) y en 1949 Richard C. Schneider y Robert W. Rand reportan el primer caso de absceso cerebral por actinomicosis que presenta recuperación tras la realización craneotomía concomitante al uso de penicilina y sulfadiazina (5). En 1998 Jáuregui y cols., describen el primer caso de abscesos cerebral múltiple por Actinomyces en América Latina, y el primer caso de absceso cerebral por Actinomyces en México (9), y recientemente Pacheco-Hernández y cols. describen un nuevo caso de esta entidad nosológica en México (10).

La infección ocurre por lo general en pacientes inmunocompetentes, aunque también se puede presentar en inmunocomprometidos. Existen factores que predisponen o facilitan el compromiso intracraneal, como la mala higiene bucal, los procedimientos odontológicos u otorrinolaringológicos invasivos, el abuso de alcohol, las malformaciones cardiacas congénitas, la diabetes mellitus, una función pulmonar deficiente o bronco aspiración de los microorganismos provenientes de la cavidad oral. . El mecanismo por el que la bacteria alcanza el sistema nervioso central (SNC) aún no se ha esclarecido y, al respecto, existen dos teorías que pueden explicar este fenómeno: La primera, es la diseminación hematogena desde un sitio distante donde se haya documentado la infección, principalmente

desde el tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, o bien, desde un foco presente en la piel de la cabeza o el cuello, los oídos, la mandíbula y los senos paranasales; La segunda, tiene que ver con la migración bacteriana que vence las barreras formadas por los planos de tejido conectivo del cuello o extensión a través de la base del cráneo, las meninges o una extensión perineural a través de los forámenes. (11)(12)(13).

En cuanto a las características demográficas, el único antecedente con que se cuenta es la revisión de Smego RA Jr de 1987, en la cual caracterizaba las infecciones del sistema nervioso central por *Actinomyces* sp., en dicha revisión, la razón total entre hombre/mujer era de 46/18 a favor de los hombres. La edad de los pacientes oscilaba entre 7 a 71 años con una media de 36 años (14). Clínicamente es difícil diferenciar entre abscesos cerebrales piógenos de los abscesos por *Actinomyces*, ya que las manifestaciones clínicas descritas son: Cefalea y déficit neurológico focal dependiente del sitio de infección, y el único dato que podría ayudar a diferenciarlos, es la media de duración de los síntomas que en promedio es de 2.1 meses para abscesos cerebrales por *Actinomyces* (13)(15). La fiebre se presenta en 37% de los casos, en ocasiones pueden presentar crisis convulsivas y menos común es hipertensión intracraneal y diplopía (3)(12).

Los abscesos cerebrales por *Actinomyces* radiológicamente son indistinguibles de otros abscesos cerebrales; pero se han descrito como una lesión irregular, gruesa y nodular, o delgada, con reforzamiento periférico tras la administración de contraste y un centro hipointenso. El centro casi siempre presenta restricción a la difusión, pero no es la regla. Se ha reportado un patrón similar a un racimo de uvas con una pared hipointensa en T2 (16). Además suelen presentar predilección por los lóbulos frontales y temporales (17), y cuando se encuentran restringidos a los lóbulos parietal y occipital se han atribuido a extensión craneal directa desde la cavidad oral (13).

El diagnóstico de Abscesos cerebrales por *Actinomyces* spp. hasta 1949 se realizó en autopsias en un 100%(5). En la actualidad se describen como piedras angulares para el diagnóstico el aislamiento bacteriano y/o histopatológico (2). El aislamiento bacteriano se logra en menos del 50% de los casos (18), a pesar de utilizar medios de cultivo anaerobios con un tiempo de espera de al menos 5 días para el crecimiento de las colonias (19), aerobios con CO₂ al 5% (20), y desde el año 2014 se reportan casos de abscesos cerebrales por *Actinomyces meyeri* aislado mediante el uso de PCR Universal 16S ribosomal RNA (16S rRNA) (20)(21)(22), además se han reportado casos en los cuales se ha hecho uso de espectrometría de masa MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ ionisation time of flight) (15)(23). Los hallazgos histológicos descritos para abscesos cerebrales por *Actinomyces* especies se caracterizan por los típicos gránulos de azufre (3)(12).

A la fecha el tratamiento de elección es el drenaje o aspiración del absceso si este es mayor a 2 cm, más terapia antibiótica prolongada (1). La Penicilina ha sido el antibiótico de primera elección para el tratamiento de Abscesos por *Actinomyces*. El esquema que más se ha empleado es: Penicilina intravenosa, 18 – 24 millones de unidades/día por 2 a 6 semanas, seguido de cambio a vía oral por penicilina o amoxicilina por un período de 6 a 12 meses (3)(18)(22). En caso de alergia a penicilina puede utilizarse eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y clindamicina, pero se debe tener en cuenta la penetrancia de estos farmacos al SNC (21). Se ha reportado un caso con resolución completa del absceso con teicoplanina 400 mg/día y Moxifloxacina 400 mg/día por 6 semanas, seguidos de 6 meses con cefpodoxima 100 mg v.o. cada 12 horas y levofloxacina 500 mg vo cada día (2). Otro esquema que se ha utilizado es la administración de antibióticos intravenosos por 2 meses, seguido de otros 2 meses de tratamiento con eritromicina o ciprofloxacina por vía oral, se les dio seguimiento por 4 meses, y se reportan como curados y con recuperación total (1). Antes de la era antibiótica la mortalidad era del 100% (5), posterior a ello solo se han reportado 2 casos clínicos con desenlace fatal (18)(24) y 2 recaídas (7)(11).

A la fecha se han descrito múltiples reportes de casos, todos ellos brindando un punto de vista diferente en cuanto a características demográficas, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico, tratamiento antimicrobiano, abordaje quirúrgico y desenlaces clínicos. No se cuenta en la bibliografía médica actual de una caracterización de la enfermedad a pesar de las múltiples publicaciones existentes.

12.4 - Objetivo:

Caracterizar los abscesos cerebrales por Actinomices en pacientes inmunocompetentes disponibles en la literatura médica de acuerdo a características demográficas, clínicas, hallazgos radiográficos en tomografía computarizada, resonancia magnética, abordaje diagnóstico, terapéutico y desenlace de acuerdo al tiempo de seguimiento.

12.5 - Metodología:

Existe un protocolo, previamente revisado y autorizado por el comité de estudios retrospectivos de este hospital, el cual está pendiente de registrarse en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), donde se especifican los objetivos y metodología de la presente revisión sistemática.

12.6 - Criterios de Elegibilidad:

Se incluyeron artículos de abscesos cerebrales por actinomyces sp. en pacientes de cualquier edad, género, inmunocompetentes y que describan las características clínicas, hallazgos radiográficos, diagnóstico mediante cultivo y/o histopatológico, tratamiento médico y/o quirúrgico y su desenlace clínico: muerte, con o sin déficit neurológico focal y/o crisis epilépticas. Dichos artículos en su mayoría se encontraban escritos en idioma Inglés, portugués, español y francés, se excluyeron aquellos artículos que no pudieron ser adecuadamente traducidos por Google Traductor. Su búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: LILACS y SciELO para los idiomas español y portugués; PubMed, MEDLINE,

EMBASE, ScienceDirect y SCOPUS para los idiomas inglés, francés, español y portugués. No se estableció límite de tiempo.

12.7 - Fuente de información:

Base de datos electrónicas: La estrategia de búsqueda se realizó usando los términos MeSH y palabras de textos relacionadas a Abscesos Cerebrales por Actinomyces. Se buscó información en MEDLINE, EMBASE, PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO y LILACS. La búsqueda se limitó al idioma inglés, español y portugués, y estudios en humanos. La fecha de última búsqueda fue el día 07/10/2018. Se escanearemos las listas de referencias incluidas en los artículos o revisiones relevantes identificadas en la literatura. Además se buscó en los archivos personales del autor para estar seguros que todo el material relevante fuera incluido.

12.8 - Búsqueda Estratégica.

Para las bases de datos, en idioma español y portugués, LILACS y SciELO se utilizaron los siguientes descriptores y operadores booleanos: (Actinomyces) OR (Actinomicosis Cerebral) OR (Actinomicosis AND Sistema Nervioso Central) OR (Actinomyces AND Sistema Nervioso Central).

Se limitó la investigación a:

- (actinomyces) OR (actinomicosis cerebral) OR (actinomicosis AND sistema nervioso central) OR (actinomyces AND sistema nervioso central) AND subject_area:("Health Sciences" OR "Biological Sciences") AND wok_subject_categories:("dentistry, oral surgery & medicine" OR "infectious diseases" OR "medicine, general & internal" OR "tropical medicine" OR "microbiology" OR "surgery" OR "obstetrics & gynecology" OR "gastroenterology & hepatology" OR "parasitology" OR "ophthalmology" OR "pediatrics" OR "pharmacology & pharmacy" OR "respiratory system" OR "neurosciences" OR "pathology" OR "psychiatry" OR "radiology, nuclear medicine & medical imaging" OR "geriatrics & gerontology" OR "medicine,

research & experimental" OR "oncology" OR "otorhinolaryngology" OR "urology & nephrology" OR "allergy" OR "critical care medicine" OR "rheumatology")

La búsqueda no se limitó al idioma español y portugués, y se incluyeron las siguientes bases de datos:

- **PubMed, MEDLINE Y EMBASE:**
 - Términos MeSH ("actinomyces"[MeSH Terms] OR "actinomyces"[All Fields]) AND ("brain abscess"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "abscess"[All Fields]) OR "brain abscess"[All Fields]).
 - Palabras asociadas ((Actinomycotic OR Actinomyces) AND Brain Abscess) OR ((Actinomycotic OR Actinomyces) AND Central Nervous System).
- **ScienceDirect:**
 - Palabras Asociadas: (Actinomyces OR Actinomycotic) AND (Brain Abscess OR Central Nervous System).
- **SCOPUS**
 - Palabras Asociadas: (Actinomyces OR Actinomycotic) AND (Brain Abscess OR Central Nervous System).

Se observaron tanto estudios cualitativos como cuantitativos. No se estableció límites de tiempo, y se tomó como base el primer artículo publicado por Ponfick en 1880 hasta el presente, se excluyeron aquellos artículos en idiomas diferentes al inglés y/o español que no pudieron ser adecuadamente traducidos por Google Traductor. La búsqueda estratégica específica fue creada por Enrique Juarez-Sanchez Lic. en Bibliotecología. UNAM, FFyL. La última búsqueda se realizó el día 07/10/2018.

12.9 - Selección de los Estudios.

Se realizó a través de 2 revisores independientes en cada fase de la revisión. Los autores de la revisión, de manera independiente, realizaron el escrutinio de los

títulos, resúmenes, guiados por los criterios de inclusión. Se obtuvieron todos los artículos que cumplieron los criterios de inclusión, y también de aquellos que generaron duda se releyó cada uno de los artículos y se determinó si cumplían los criterios de inclusión de manera consensuada entre ambos autores. Se dejó constancia de el por qué se eliminaron los artículos. Ninguno de los autores de la presente revisión fueron cegados respecto al nombre del Journal, autores o instituciones.

12.10 - Proceso de Recolección de Datos:

Se utilizó un formato estandarizado para la recolección de datos (Anexo 3) que se vació en una hoja de cálculo de Excell de manera independiente por cada autor, al finalizar se comparó cada base de datos y se realizó un consenso para la introducción de artículos que habían generado dudas.

12.11 - Elementos de los datos:

La Información que se extrajo de cada artículo de manera individual por cada revisor, fueron las características demográficas (sexo y edad), tiempo de evolución en semanas, hallazgos clínicos: cefalea, fiebre, crisis epilépticas, hemiparesia, alteración del estado de consciencia, vómito, papiledema, afección de nervios craneanos oculomotores, afección de nervios craneanos de la base, signos meníngeos. Además con base a los hallazgos de patología y/o radiológicos se identificó la ubicación de la lesión a nivel del cerebro (lóbulo frontal, parietal, temporal, occipital, diencéfalo), tallo cerebral y cerebelo, también se determinó el número de abscesos cerebrales y si estos se acompañaban o no de meningitis. En cuanto al tratamiento se extrajo la realización de craniectomía independientemente fuera diagnostica y/o terapéutica, tratamiento antimicrobiano recibido de acuerdo a grupo de antibióticos, y tiempo del mismo. Dentro de los desenlaces que se extrajeron muerte atribuida a absceso cerebral por *Actinomyces* sp., y la presencia de secuelas definidas por la presencia de déficit neurológico focal y/o crisis epilépticas. Los criterios de inclusión fueron: Artículos de abscesos cerebrales por *actinomyces* sp. que incluyan pacientes de cualquier edad, género,

inmunocompetentes y que describan las características clínicas, hallazgos radiográficos, diagnóstico mediante cultivo y/o histopatológico, tratamiento y su desenlace clínico. Los criterios de exclusión fueron: Abscesos epidurales, empiemas subdurales y meningitis por *Actinomyces* sp en ausencia de absceso cerebral.

12.12 - Riesgo de errores metodológicos de estudios Individuales:

Uno de los errores metodológicos encontrados en estudios individuales fue: la obtención de información, debido a que muchos casos son reportes postmortem o series de casos de estudios postmortem, lo que limitó la obtención de características demográficas, clínicas, radiológicas, intervención diagnóstica, tratamiento y desenlaces.

Al desarrollar una búsqueda en las diferentes bases de datos pudimos omitir de manera no intencionada algunos reportes de casos que no se encontraban en revistas indizadas u omitir estudios cuyos reportes completos no se encontraban disponibles al momento de nuestra revisión.

12.13 - Resumen de medidas.

Debido a que se tratan de reportes de casos o series de casos, cada autor utilizó las medidas que el consideró pertinentes para la descripción de su artículo, de tal manera que se tuvieron que extrapolar fechas, días o meses a semanas, que fue nuestra unidad de medida del tiempo para el periodo que transcurrió del inicio de los síntomas hasta la consulta, duración de terapia antimicrobiana y tiempo de seguimiento.

12.14 - Método de Análisis

Debido a la gran variabilidad encontrada en los reportes clínicos en cuanto a abordaje diagnóstico y terapéutico, no se podrá realizar un meta – análisis; pero si

se utilizaron las herramientas de estadística descriptiva para poder resumir los hallazgos demográficos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y desenlaces.

12.15 - Riesgo de sesgos a través de los estudios: Debido a la gran variabilidad encontrada en los reportes clínicos en cuanto a abordaje diagnóstico y terapéutico, no se podrá realizar un meta – análisis.

12.16 - Análisis Adicional: no se realizó.

Resultados.

12.17 - Selección de estudios.

Un total de 71 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática (1-3) (5-72). La búsqueda estratégica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO y LILACS nos aportó un total de 1850 citas bibliográficas, después de eliminar los duplicados quedaron 1842. De estos fueron excluidos 1726 porque después de leer el título y revisar el resumen, claramente no cumplían con los criterios de inclusión. Se revisaron 116 artículos porque en su título y resumen incluían los términos de nuestra búsqueda; pero solo 71 cumplieron con los criterios de inclusión (1-3) y (5-72) ver Anexo 1.

12.18 - Características de los estudios.

De los 71 artículos seleccionados para la revisión sistemática, todos eran reportes de casos y/o series de casos publicados en idioma español, inglés, portugués, y francés. La duración de la intervención fue variable y dependió de cada autor.

En total fueron 96 participantes que cumplían los criterios de inclusión: hombres y mujeres de cualquier edad, inmunocompetentes con absceso cerebral por *Actinomyces* sp.

- Intervención: Se describen los reportes de casos por Actinomyces sp. De acuerdo a sus características demográficas, clínicas, radiológicas, histopatológicas y tratamiento recibido con su desenlace.

- Desenlace:
 1. Desenlace primario: Muerte asociada a Absceso Cerebral por Actinomyces.
 2. Desenlace secundario: Recaídas posterior a tratamiento antimicrobiano y/o quirúrgico.
 3. Desenlace secundario: Secuelas secundarias a Absceso Cerebral por Actinomyces y/o procedimiento quirúrgico.

12.19 - Riesgo de errores metodológicos de estudios Individuales:

En nuestra revisión uno de los errores metodológicos encontrados fue la obtención de información, debido a que muchos casos son reportes postmortem o series de casos de estudios postmortem, lo que limitó la obtención de características demográficas, clínicas, radiológicas, intervención diagnóstica, tratamiento y desenlaces.

Al desarrollar una búsqueda en las diferentes bases de datos pudimos omitir de manera no intencionada algunos reportes de casos que no se encuentren en revistas indizadas u omitir estudios cuyos reportes completos no se encuentren disponibles al momento de nuestra revisión.

En cuanto a los errores metodológicos derivados del análisis encontramos que derivado de la gran variabilidad en cada reporte de caso clínico, respecto a intervenciones diagnósticas y terapéuticas, no podremos hacer un meta - análisis.

12.20 - Resultados de Estudios Individuales.

Debido a la gran variabilidad en los reportes de casos y series de casos, estos resultados se presentan en la siguiente sección de “Síntesis de los resultados”.

12.21 - Síntesis de los Resultados.

De los 71 artículos seleccionados para la revisión sistemática, se incluyeron los reportes de casos o series de casos de 96 pacientes con los siguientes hallazgos que su resumen en la Tabla 1.(Anexo 2):

Características demográficas:

- Sexo: Se reportaron 72 hombres contra 24 mujeres, para un porcentaje de 75% hombres y 25% mujeres, una relación hombre: mujer de 3:1.
- Edad: El caso reportado con menor edad fue de 5 años y el de mayor edad fue 74 años, con una mediana de 39 años y una media de 39.2.
- El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la consulta en semanas: El mínimo fue de 1 semana y el máximo de 208 semanas, con una mediana de 1 semana y una media de 10.6 semanas.

Características clínicas se encontró que de los 96 pacientes los síntomas y signos clínicos referidos fueron:

- Cefalea en un 63.5% (61/96), Alteración del estado de despierto en 55.2% (53/96), Hemiparesia 43.8% (42/96), Fiebre 40.6% (39/96), Crisis Epilépticas 31.3% (30/96), Vómito 25% (24/96), Edema de Papila en 19.8% (19/96), Alteración en Nervios Oculomotores 14.6% (14/96), Afasia 13.5% (13/96), Signos meníngicos 12.5% (12/96), Hemianopsia 9.4% (9/96), Hemianestesia 8.3% (8/96), Ataxia 7.3% (7/96), Psicosis 6.3% (6/96), Alteraciones de Nervios Craneales de la Base 5.2% (5/96), adenopatías 3.1% (3/96), temblor postural 0.9% (1/96).

Abordaje diagnóstico:

- Hasta 1949 se realizó en autopsias en un 100%, dicha casuística se modificó con la llegada de los antibióticos, estudios radiológicos (TAC de Cráneo y Resonancia Magnética de Encéfalo), perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas (biopsias por estereotaxia), mejoría en el manejo de la muestra para cultivo de anaerobios, asilamiento de bacterias y técnicas

histopatológicas. A la fecha de nuestra revisión el 25% (24/96) de los participantes se les realizó el diagnóstico mediante autopsia, mientras que al 75% (72/96) se le realizó el diagnóstico en vida.

- El aislamiento de bacteriano se logró en tan solo 50% de los participantes (48/96), utilizando medios de cultivo anaerobios con un tiempo de espera de al menos 5 días para el crecimiento de las colonias(7),(25),(26),(27),(19), aerobios con CO₂ al 5%(20), aerobios con CO₂ al 10% (5), tioglicolato para gérmenes anaerobios (28), desde el año 2014 se reportan casos de abscesos cerebrales por *Actinomices meyeri* aislado mediante el uso de PCR Universal 16S ribosomal RNA (16S rRNA)(20),(21),(22),(23), además se han reportado casos en los cuales se ha hecho uso de espectrometría de masa MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ ionisation time of flight) (15),(23).
- De los casos analizados el 66.7% (64/96) se reportó como *Actinomices especies*, *Actinomices israelí* 16.7% (16/96), *Actinomices mayeri* 9.4% (9/96) 10%, *Actinomices odontolyticus* (6/96) 6.3%, *Actinomices turicensis* 1% (1/96). Además se encontró que hasta en el 30.2% (29/96) de los casos fueron polimicrobianos con la presencia concomitante de *Fusobacterium nucleatum*(7)(20)(29)(30), *Streptococcus intermedius*(30)(3)(13), *Bacteroides spp*(29), *Peptostreptococcus anaerobius*(27), *Pseudomona auroginosa*(1).
- Los hallazgos radiológicos son similares al resto de abscesos cerebrales, típicamente se describen como únicos o múltiples, unilocular o multilocular, encapsulados y menos frecuentemente sin capsula con predilección por los lóbulos fronto-temporal²³.
- Los hallazgos histológicos descritos para abscesos cerebrales por *Actinomyces especies* se caracterizan por los típicos gránulos de azufre. De los 96 casos analizados el 67.7% (65/96) se reporta dicho hallazgo.

- Al revisar las descripciones de autopsias y/o estudios radiológicos se obtuvo la ubicación de los abscesos cerebrales con los siguientes resultados: Frontales 42.7% (41/96), Parietales en 38.5% (37/96), Temporal 24.0% (23/96), Occipital 21.9% (21/96), Cerebelo 8.3% (8/96), Diencefalo 7.3% (7/96), Tallo cerebral 3.1% (3/96).
- En cuanto al número de absceso cerebrales, 56 de los 96 (58.3%) pacientes presentaron 1 absceso cerebral, y 40 de 96 pacientes (41.7%) presentaron 2 o más abscesos cerebrales. Inicialmente se estableció en el protocolo que esta sería una variable continua; pero debido a que hubieron muchos reportes de casos en los cuales únicamente se describieron como “abscesos múltiples”, cuando presentaban 2 o más abscesos cerebrales, se tuvo que cambiar la variable a cualitativa dicotómica.
- De acuerdo a los reportes de autopsias y/o hallazgos radiológicos se encontró que 20.8% (20/96) de los pacientes presentaban datos de meningitis.

Identificación del Foco Infeccioso Primario.

- En la revisión de Smego en 1987 refiere que el involucro del sistema nervioso central puede deberse a diseminación hematógena de un sitio primario distante más comúnmente de pulmón, boca, abdomen y/o pelvis (14), frecuentemente se asocia a caries dentales con extensión directa desde la cavidad oral, pero se conoce muy poco de la virulencia de Actinomyces que le permite invadir de esta manera el SNC (21).
- En los casos y series de casos analizados encontramos que en el 26.0% (25/96) no se reportó el probable sitio de origen, mientras que 3.1% (3/96) no se identificó posible foco infeccioso a pesar de realizar estudios de extensión. Los sitios reportados como probables focos primarios de

infección fueron: caries dentales 30.2% (29/96), pulmón 29.2% (28/96), Oído 4.2% (4/96), corazón 3.1% (3/96), Senos Paranasales: 2.1% (2/96), Cuello 1.0% (1/96) y Abdomen: 1.0%. Aunque la infección pulmonar se describe como foco primario de infección, se debe recordar que *Actinomyces* spp. no forma parte de la microbiota del pulmón y que la infección pulmonar puede ser consecuencia de la aspiración de *Actinomyces* spp proveniente de la cavidad oral (14).

Tratamiento:

- A la fecha el tratamiento de elección es drenaje o aspiración del absceso, si este es mayor a 2 cm, más terapia antibiótica prolongada (1). La Penicilina ha sido el antibiótico de primera elección para el tratamiento de Abscesos por *Actinomyces* spp. El esquema que más se ha empleado es: Penicilina intravenosa 18 – 24 millones de unidades/día por 2 a 6 semanas, seguido de cambio a vía oral por penicilina o amoxicilina por un período de 6 a 12 meses. Además como hemos reportado con anterioridad hasta el 30.2% de los casos pueden ser polimicrobiano por lo que deben recibir tratamiento antimicrobiano específico (3)(22)(15)(18)(18). En caso de alergia a penicilina puede utilizarse eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y clindamicina, pero se debe tener en cuenta la penetrancia de estos farmacos al SNC (13). Se ha reportado un caso con resolución completa del absceso con teicoplanina 400 mg/día y Moxifloxacina 400 mg/día por 6 semanas, seguidos de 6 meses con: cefpodoxima 100 mg v.o. cada 12 horas y levofloxacina 500 mg vo cada día (2). Comúnmente se ha utilizado ceftriaxona como tratamiento intravenoso inicial (3)(15)(22) o ampicilina en sustitución de penicilina (12)(34). Otro esquema que se ha utilizado es la administración de antibióticos intravenosos por 2 meses, seguido de otros 2 meses de tratamiento con eritromicina o ciprofloxacina por vía oral, se les dio seguimiento por 4 meses, y se reportan como curados y con recuperación total (1).

- Los grupos de antimicrobianos utilizados fueron: Penicilina 53/96 pacientes (55.2%), metronidazol 27/96 pacientes (28.1%), cefalosporinas 25/96 pacientes (26%), quinolonas 11/96 pacientes (11.5%), glucopeptidos 10/96 pacientes (10.4%), cloranfenicol 9/96 pacientes (9.4%), sulfas 7/96 pacientes (7.3%), clindamicina 6/96 pacientes (6.3%), tetraciclinas 4/96 pacientes (4.2%), aminoglicosidos 4/96 pacientes (4.2%), estreptomycinina 3/96 pacientes (3.1%), macrolidos 2/96 pacientes (2.1%), y carbapenemicos 2/96 pacientes (2.1%). Debido a que cada uno de los participantes recibió tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a la disponibilidad de la época e institucional, no se puede realizar un análisis comparativo entre los diferentes grupos de antibióticos o esquemas utilizados.

- La craneotomía se les realizó al 79.2% de los pacientes (76/96), se destaca que de los 20 pacientes a los cuales no se les realizó craneotomía la mayoría proceden de reportes de casos o series de autopsias, la más grande con 11 pacientes es del año 1903 a cargo del Dr. Howard Jr. cuando dicho procedimiento no estaba estandarizado para el tratamiento de dicha patología(31), la segunda serie de autopsias procede de Brasil, a cargo del Dr. Queiroz (32) que incluye 4 pacientes de 1934 a 1946, y un caso de 1971. Se destaca que solo 1 paciente al cual no se le realizó craneotomía presento remisión de los abscesos (33).

- De los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico y se les realizó craneotomía (70/96) la mejoría clínica se observó en un plazo mínimo de 1 semana y máximo de 48 semanas, con una mediana de 4 semanas. Y el tiempo mínimo durante el cual se administró la terapia antibiótica fue de 1 semana y el máximo de 60 semanas con una mediana de 22 semanas.

Desenlaces.

- El tiempo de seguimiento mínimo fue de 2 semanas y el máximo de 520 semanas con una mediana de 44 semanas, con dicho seguimiento se reportaron 5.2% recaídas (5/96 pacientes). Destaca el reporte de Charles F. Bolton y Edward M. Ashenurst de 1964 en el cual describen el caso de una mujer de 17 años que durante su primer ingreso se realizó drenaje del absceso más tratamiento antimicrobiano por 74 días (10.5 semana, 2.4 meses); pero durante su seguimiento a los 4 años y medio presenta recaída, y a consideración del autor, el seguimiento de los pacientes debía ser durante un periodo largo de tiempo antes de clasificar a un paciente como “curado”(7), algunas de las críticas a esta aseveración es que para la fecha de la publicación de dicho artículo no se contaban con estudios de imagen para el seguimiento del paciente (13).
- Dentro de las secuelas reportadas se encuentran: déficit neurológico focal en 17.7% (17/96), crisis convulsivas 3.1% (3/96), déficit neurológico focal más crisis convulsivas 1% (1/96).
- Muerte asociada a absceso cerebral por Actinomyces spp. se reportaron en 28.1% (27/96) de los participantes de manera global; pero haciendo un subanálisis en la era preantibiótica la mortalidad era del 100%, posterior al reporte de Richard C. Schneider y Robert W. Rand de 1949 en el cual describen el primer caso de absceso cerebral por actinomicosis que presenta recuperación tras la realización craneotomía concomitante al uso de penicilina (5), la mortalidad se redujo al 5.7% (4/70) de los casos a los cuales se les realizó craneotomía más terapia antimicrobiana empírica.

12.22 - Riesgo de sesgos a través de los estudios.

Debido a que se tratan de reportes de casos y/o series de casos el riesgo de sesgos es alto.

12.23 - Análisis Adicional

En el protocolo se planteó la hipótesis que las caries dentales representan más del 50% de focos infecciosos primarios en abscesos cerebrales por *Actinomyces* sp; pero en nuestra revisión las caries dentales se reportaron como foco infeccioso primario en 30.2% (29/96) de los pacientes. Por lo tanto desde este punto de vista nuestra hipótesis se rechaza.

Actinomyces spp. no forma parte de la microbiota del pulmón y corazón, por lo cual su infección puede ser consecuencia de la aspiración de *Actinomyces* spp proveniente de la cavidad oral hacia pulmón y diseminación hematogena hacia corazón; por lo tanto podríamos considerar como foco infeccioso primario las caries dentales en ambos casos, y al sumar sus porcentajes obtendríamos que 60 de los 96 participantes (62.5%) su foco infeccioso primario es por caries dentales, y bajo este análisis nuestra hipótesis se acepta.

12.24 - Resumen de la evidencia.

Debido a que todos los artículos trataban sobre reportes de casos o series de casos, no se pudo establecer una comparación entre las diversas estrategias terapéuticas y su desenlace; pero si fue posible recabar la evidencia sobre variables demográficas, características clínicas, ubicación de la lesión, número de abscesos cerebrales y foco infeccioso primario.

12.25 - Limitaciones.

Los artículos revisados eran reportes de casos o series de casos de abscesos cerebrales por *Actinomyces* sp. en cada uno de ellos se prescribió un esquema de antibióticos de acuerdo a la disponibilidad de antimicrobianos para la fecha de la presentación del caso de manera empírica, sin seguir un esquema preestablecido, prolongando la terapéutica de acuerdo a la respuesta clínica. La realización de craniectomía fue realizada de acuerdo a criterios extrapolados de otros tipos de abscesos cerebrales, y es a partir del reporte de Richard C. Schneider y Robert W. Rand de 1949, en el cual describen el primer caso de absceso cerebral por actinomicosis que presenta recuperación tras la realización craniectomía

concomitante al uso de penicilina y sulfadiazina (5), que dicho esquema se vuelve la piedra angular en el tratamiento de dicha patología. En cuanto a la medición de los desenlaces clínicos una de las limitaciones es que cada autor, de manera arbitraria, determinaba el tiempo de seguimiento para su caso en concreto.

12.24 - Conclusiones.

A la fecha los Abscesos Cerebrales por *Actinomyces spp* siguen siendo un reto para el diagnóstico clínico porque no presentan una característica clínica que los diferencie del resto de abscesos cerebrales y a pesar de lo expuesto anteriormente por Smego RA en la cual establecía que el tiempo de evolución solía ser más prolongado en los abscesos cerebrales por *Actinomyces spp*, en nuestra revisión encontramos casos con un tiempo de evolución menor a 1 semana, lo que vuelve más complicado su sospecha en un entorno clínico. La presencia de caries dental o infección periodontal reciente puede ser un hallazgo que oriente al clínico a su sospecha, ya que se encontró como foco primario de infección en un 30.2% de los pacientes (29/96), y si a ello sumamos que el 29.2% (28/96) de los casos tenían un foco pulmonar, y este a su vez sea consecuencia de la aspiración de *Actinomyces spp* provenientes de la cavidad oral. Radiológicamente no es posible diferenciarlo de otros abscesos cerebrales y su ubicación es preferentemente en los lóbulos frontal y parietal, a diferencia de reportes previos que sugerían un predominio fronto-temporal. En cuanto al diagnóstico microbiológico se han realizado grandes avances con el uso de PCR Universal 16S ribosomal RNA (16S rRNA), espectrometría de masa MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ ionisation time of flight) y el perfeccionamiento de las técnicas para cultivos de anaerobios; pero con todo ello su aislamiento en entornos clínicos no supera el 50%, y en la mayoría de casos el diagnóstico se logró realizar gracias a los hallazgos histopatológicos caracterizados por los típicos gránulos de azufre descritos en 67.7% (65/96) de los casos reportados. A la fecha el tratamiento consiste en drenaje del absceso, si este es mayor a 2 cm, más terapia antimicrobiana prolongada de 6 a 12 meses, siendo la penicilina

sódica el fármaco de primera elección y se puede combinar con otros antimicrobianos de acuerdo a los resultados de los cultivos microbiológicos. El desenlace en la era pre antibiótica era fatal en un 100% de los casos, en la actualidad con el tratamiento adecuado se ha reducido al 5.7% de los casos (4/70), con 5.2% de recaídas y secuelas caracterizadas por: déficit neurológico focal de 17.7%, crisis epilépticas 3.1%, déficit neurológico más crisis epilépticas 1% (1/96) con una mediana de seguimiento de 44 semanas. Por lo anterior se requiere de un alto índice de sospecha por parte del clínico para orientar la solicitud de los estudios microbiológicos e histopatológicos necesarios para su detección oportuna e inicio de tratamiento adecuado con el afán de reducir la mortalidad, recaídas y secuelas.

12.25 - Fondos.

Esta revisión sistemática fue financiada con recursos económicos propios del autor. He recibido supervisión y ayuda por parte del Comité de Investigación de Estudios Retrospectivos del Hospital General de México, Dirección de Educación y Capacitación en Salud y su Centro Electrónico de Investigación para la Salud a través de Enrique Juarez-Sanchez Lic. en Bibliotecología. UNAM, FFyL. Para la obtención de acceso a bases de datos, artículos en línea, estructuración de la búsqueda en las diferentes bases de datos y comparación de información.

13 REFERENCIAS

1. Akhaddar A, Elouennass M, Baallal H, Boucetta M. Focal intracranial infections due to Actinomyces species in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic challenges. *World Neuro-surg.* 2010;74:346-50. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.05.029.
2. Hwang CS, Lee H, Hong MP, Kim JH, Kim K. Brain abscess caused by chronic invasive actinomycosis in the nasopharynx. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(16):e0406. doi: 10.1097/MD.00000000000010406.
3. Armendariz-Guezala M, et al. Absceso cerebral actinomicótico en paciente inmunocompetente. *Cirugía y Cirujanos.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.007>.
4. Eija Könönen, William G. Wade. Actinomyces and Related Organisms in Human Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):419-42. DOI: 10.1128/CMR.00100-14.
5. Richard C. Schneider, M.D., and Robert W. Rand, M.D. (1949) Actinomycotic brain abscess; complete excision with recovery. *Journal of Neurosurgery* 6:3, 255-259. DOI: 10.3171/jns.1949.6.3.0255.
6. Jewell WH. Actinomycosis of Brain. *Proc R Soc Med.* 1930 May;23(7):1062.
7. Charles F. Bolton and Edward M. Ashenurst. Actinomycosis of the Brain Case Report and Review of the Literature. *Can Med Assoc J.* 1964 Apr 11; 90(15): 922–928.
8. Jacobson JR, Cloward RB. Actinomycosis of the central nervous system; a case of meningitis with recovery. *J Am Med Assoc.* 1948 Jun 26;137(9):769-71.
9. Jáuregui L y cols. Abscesos cerebrales múltiples por Actinomyces sp. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1998; 43 (4): 174-178.
10. Pacheco-Hernandez, A., Aquino-Matus, J., Calderon-Miranda, W., Pinto-Angarita, J., Ramirez-Barranco, R., Gomez-Barragan, K., Rocha-Reyes, E., Blancas-Rivera, M., Menes, Z., Polanco, P., Satyarthee, G., & Moscote-Salazar, L. (2017). Intracranial actinomycosis: case report and review of literature, *Romanian Neurosurgery*, 31(2), 248-252. doi: <https://doi.org/10.1515/romneu-2017-0042>.

11. Bello Caicedo Yenifeth E y cols. Actinomicosis del sistema nervioso central: presentación de caso. *Rev Colom Radiol* 2013; 24(4) : 3827-383.
12. Na, K. Y., Jang, J.-H., Sung, J.-Y., Kim, Y. W., & Park, Y.-K. (2013). Actinomycotic Brain Abscess Developed 10 Years after Head Trauma. *Korean Journal of Pathology*, 47(1), 82–85. <http://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.82>.
13. Guillamet, L.J., Malinis, M.F., & Meyer, J.P. (2017). Emerging role of *Actinomyces meyeri* in brain abscesses: A case report and literature review. *IDCases*. 2017; 10: 26–29. doi: 10.1016/j.idcr.2017.07.007.
14. Raymond A. Smego; Actinomycosis of the Central Nervous System, *Reviews of Infectious Diseases*, Volume 9, Issue 5, 1 September 1987, Pages 855–865, <https://doi.org/10.1093/clinids/9.5.855>.
15. Clancy U, Ronayne A, Prentice MB, Jackson A. *Actinomyces meyeri* brain abscess following dental extraction. *BMJ Case Rep*. 2015 Apr 13;2015. pii: bcr2014207548. <https://doi:10.1136/bcr-2014-207548>.
16. Rahiminejad M, Hasegawa H, Papadopoulos M, MacKinnon A. Actinomycotic brain abscess. *BJR Case Rep* 2016; 2: 20150370. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20150370>.
17. Ham, H.-Y., Jung, S., Jung, T.-Y., & Heo, S.-H. (2011). Cerebral Actinomycosis: Unusual Clinical and Radiological Findings of an Abscess. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 50(2), 147–150. <http://doi.org/10.3340/jkns.2011.50.2.147>.
18. Vásquez, Juan, Gómez, Carlos, Chiquillo, Angela, & Pescador, Luz. (2017). Actinomicosis diseminada con compromiso de sistema nervioso central. *Revista chilena de infectología*, 34(6), 598-602. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000600598>.
19. Adeyemi OA, Gottardi-Littell N, Muro K, Kane K, Flaherty JP. Multiple brain abscesses due to *Actinomyces* species. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Sep;110(8):847-9.

20. Park, H. J., Park, K.-H., Kim, S.-H., Sung, H., Choi, S.-H., Kim, Y. S., ... Lee, S.-O. (2014). A Case of Disseminated Infection due to *Actinomyces meyeri* Involving Lung and Brain. *Infection & Chemotherapy*, 46(4), 269–273.
<http://doi.org/10.3947/ic.2014.46.4.269>.
21. Fernaández-Valle T, et al. Absceso cerebral por *Actinomyces meyeri*. *Med Clin (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.020>.
22. Fabbri G, Guardigni V, Sarubbo S, Cultera R, Contini C (2014) Brain Abscess Sustained by *Actinomyces meyeri* in an Immunocompetent Patient. *J Neurol Neurophysiol* 5: 184. doi:10.4172/2155-9562.1000184.
23. Miller S, Walls T, Atkinson N, Zaleta S. A case of otitis media complicated by intracranial infection with *Actinomyces turicensis*. *JMM Case Rep*. 2014 Dec 1;1(4):e004408. doi: 10.1099/jmmcr.0.004408.
24. Tvede M, Bodenhoff J, Bruun B. Actinomycotic infections of the central nervous system. Two case reports. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*. 1985 Oct;93(5):327-30. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1985.tb02896.x>.
25. Wickbom GI, Davidson AJ. Angiographic findings in intracranial actinomycosis. A case report and consideration of pathogenesis. *Radiology*. 1967 Mar;88(3):536-7.
26. Sharma BS, Banerjee AK, Sobti MK, Kak VK. Actinomycotic brain abscess. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92(4):373-6.
27. Schwarz A, Langmayr JJ, Ortler M, Fille M. Actinomycosis infection of the cerebellum. *Wien Klin Wochenschr*. 1993;105(12):359-61
28. S. Vega-Basulto y cols. Absceso cerebral por *Actinomyces israelii*. *REV NEUROL* 2004;39:991-993.
29. Riesgo, P.; Orozco, M.; Piquer, J.; Cortés, F.; Botella, C.; Navarro, J.; Cabanes, J.: Absceso cerebral actinomicótico: caso clínico. *Neurocirugía* 1996; 7: 230–234. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(96\)71085-0](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(96)71085-0).
30. Hall WA, Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease) presenting with polymicrobial brain abscess. Case report. *J Neurosurg*. 1994 Aug;81(2):294-6. DOI: 10.3171/jns.1994.81.2.0294.

31. Howard W. T. (1903). Actinomycosis of the Central Nervous System, with the Report of a Case, Due to an unidentified Member of the Actinomyces Group. *The Journal of medical research*, 9(3), 301-23.
32. Queiroz, Luciano de Souza, Nucci, Anamarli, & Faria, J. Lopes de. (1975). Actinomicose cerebral: observação anatomo-clinica e revisão da literatura brasileira. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 33(4), 336-344. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1975000400003>.
33. Dailey AT, LeRoux PD, Grady MS. (1993). Resolution of an actinomycotic abscess with nonsurgical treatment: case report. *Neurosurgery*. 1993 Jan;32(1):134-6; discussion 136-7.
34. Koubaa, M., Lahiani, D., Mâaloul, I. et al. *Ann Hematol* (2013) 92: 1141. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1666-0>.
35. Keller Otto E. M.D. (1891). Trephining in a Case of Actinomycosis of the Brain. *Annals of Surgery: January-February-March-April-May-June 1891 - Volume 13 - Issue - ppg 134*.
36. NilsL. Eckhoff, M.S. Lond., F.R.C.S. (1941). ACTINOMYCOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. REPORT OF TWO CASES. *The Lancet* VOLUME 237, ISSUE 6123, P7-8, JANUARY 04, 1941. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)94958-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)94958-4).
37. LEWIN, W., & MORGAN, A. D. (1947). Actinomycosis of the brain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 10(4), 163-70.
38. Stevenson GW, Gossman HH. (1968). Dental and intracranial actinomycosis. *Br J Surg*. 1968 Nov;55(11):830-4. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800551107>.
39. Prolo DJ, Hanbery JW (1968). Secondary actinomycotic brain abscess: isolation of a new species and review. *Arch Surg*. 1968 Jan;96(1):58-64. doi:10.1001/archsurg.1968.01330190060014.
40. Nonaka N, Takamoto K, Marubayashi T, Matsukado Y. (1978). Actinomycotic brain abscess -case report. *No Shinkei Geka*. 1978 Dec;6(12):1219-23.
41. R.M.Hutton, R.H.Behrens (1979). Actinomyces odontolyticus as a cause of brain abscess. *Journal of Infection* (1979) 1, 195-197. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(79\)80014-6](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(79)80014-6).

42. Wilkins, E. G., O'Fearghail, M., & Carroll, J. D. (1983). Recurrent cerebral abscess in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 46(10), 963-5.
43. de la Monte SM, Gupta PK, White CL (1982). Systemic Actinomyces Infection A Potential Complication of Intrauterine Contraceptive Devices. *JAMA*. 1982;248(15):1876–1877. doi:10.1001/jama.1982.03330150062027.
44. Corbin D, Solaro L, Flint G, Williams A. Actinomycotic brain abscess following abdominal suppuration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Dec;50(12):1705-6.
45. Zijlstra EE, Swart GR, Godfroy FJ, Degener JE (1992). Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined Actinomyces - Actinobacillus actinomycetemcomitans infection. *J Infect*. 1992 Jul;25(1):83-7.
46. Kuijper, E.J., et al. (1992), Disseminated actinomycosis due to Actinomyces meyeri and Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Scand J Infect Dis*, 1992. 24(5): p. 667-72. <https://doi.org/10.3109/00365549209054655>.
47. Schwarz A, Langmayr JJ, Ortler M, Fille M. Actinomycosis infection of the cerebellum. *Wien Klin Wochenschr*. 1993;105(12):359-61.
48. Ferraz, A. C., Melo, C. V. M., Pereira, E. L. R., Stávale, J. N., Nogueira, R. G., Gabbai, A. A., Malheiros, S. M. F., Prandini, M. N., & Braga, F. M.. (1993). Actinomicose do sistema nervoso central: uma rara complicação da actinomicose cervicofacial. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 51(3), 358-362. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1993000300012>.
49. A. B. Jamjoom, Z. A. B. Jamjoom & S. S. Al-Hedaithy (1994) Actinomycotic brain abscess successfully treated by burr hole aspiration and short course antimicrobial therapy, *British Journal of Neurosurgery*, 8:5, 545-550, DOI: 10.3109/02688699409002946.
50. Tsubouchi, Mário H., Arruda, Walter O., Pedrozo, Ari A., Meneses, Murilo S., Ramina, Ricardo, & Bleggi-Torres, Luiz F.. (1995). Abscesso actinomicótico do cerebelo: relato de caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 53(3a), 498-502. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1995000300023>.

51. Simpson AJ, Das SS, Mitchelmore IJ Polymicrobial brain abscess involving *Haemophilus paraphrophilus* and *Actinomyces odontolyticus*. *Postgraduate Medical Journal* 1996;72:297-298. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.72.847.297>.
52. SANTOS JÚNIOR, ÉBER ASSIS DOS, & PITTELLA, JOSÉ EYMARD HOME M. (1999). Actinomicose cerebral: relato de caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 57(3A), 689-694. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1999000400026>.
53. Kalarostaghi AH, Pell MF, Turner J, Coffey G (1999). Polymicrobial brain stem abscess due to *Streptococcus anginosus* and *Actinomyces* species. *J Clin Neurosci*. 1999 Sep;6(5):415-418. DOI:[10.1054/jocn.1998.0095](https://doi.org/10.1054/jocn.1998.0095).
54. Tsai MS, Tarn JJ, Liu KS, Chou YL, Shen CL (2001). Multiple actinomyces brain abscesses: case report. *J Clin Neurosci*. 2001 Mar;8(2):183-6. DOI: [10.1054/jocn.1999.0744](https://doi.org/10.1054/jocn.1999.0744).
55. Engelhardt K, Kampfl A, Spiegel M, Pfausler B, Hausdorfer H, Schmutzhard E (2002). Brain abscess due to *Capnocytophaga* species, *Actinomyces* species, and *Streptococcus intermedius* in a patient with cyanotic congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Mar;21(3):236-7. DOI:[10.1007/s10096-002-0696-2](https://doi.org/10.1007/s10096-002-0696-2).
56. Olah E, Berger C, Boltshauser E, Nadal D (2004). Cerebral actinomycosis before adolescence. *Neuropediatrics*. 2004 Aug;35(4):239-41. DOI:[10.1055/s-2004-820895](https://doi.org/10.1055/s-2004-820895).
57. J.Liotier, C.Venet, M.-L.Chambonnière, C.Fournier, M.-J.Fotso, I.Ewencyk. F.-G.Barral, A.Carricajo, F.Robert, F.Lucht, J.-F.Mosnier, F.Zéni (2004). *La Presse Médicale*. Volume 33, Issue 5, March 2004, Pages 318-320. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98572-7](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98572-7).
58. Roy S, Ellenbogen JM (2005). Seizures, frontal lobe mass, and remote history of periodontal abscess. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Jun;129(6):805-6. DOI: [10.1043/1543-2165\(2005\)129\[805:SFLMAR\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2005)129[805:SFLMAR]2.0.CO;2).
59. Louerat C, Depagne C, Nesme P, Biron F, Guerin JC (2005). Disseminated actinomycosis. *Rev Mal Respir*. 2005 Jun;22(3):473-6. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(05\)85575-5](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(05)85575-5).

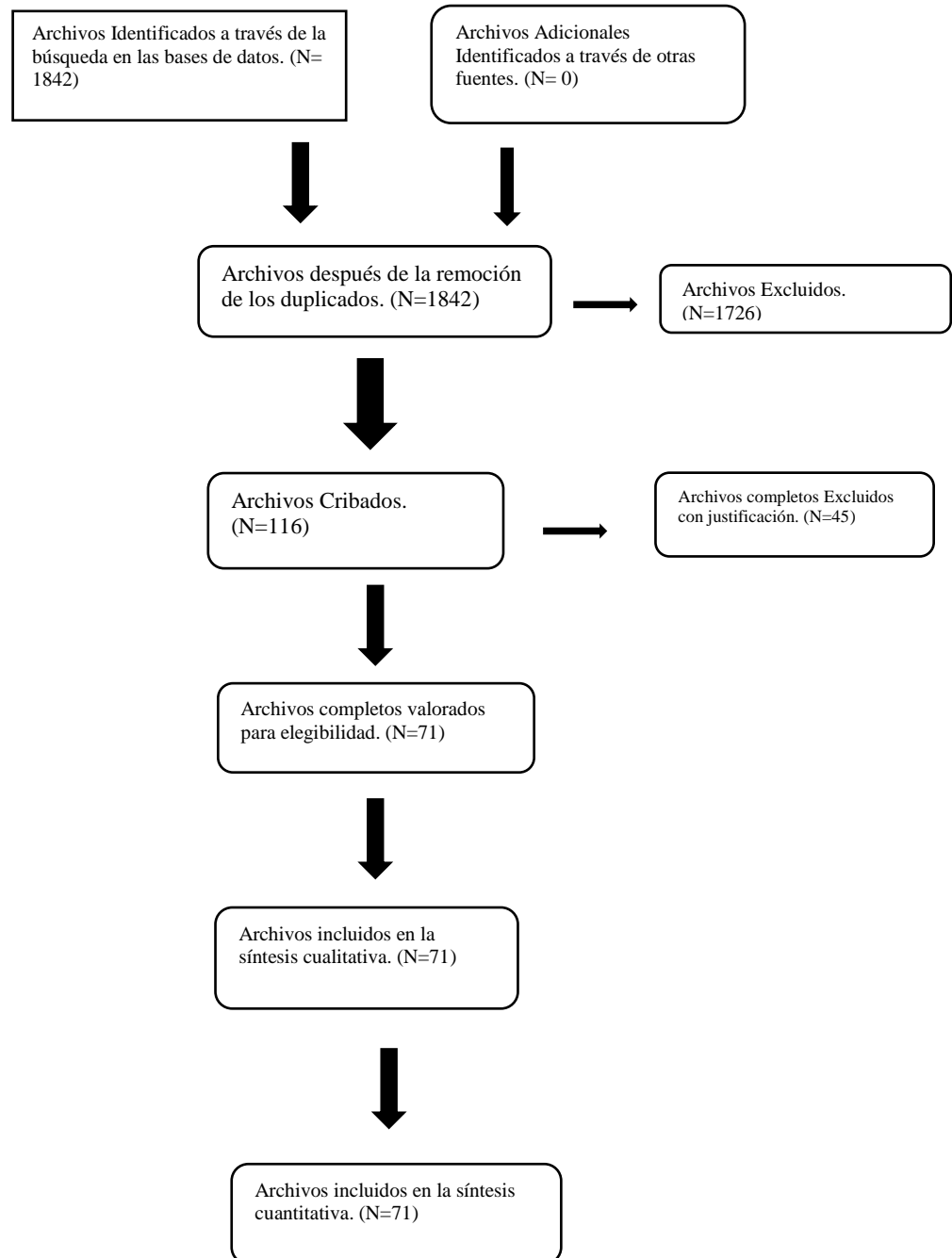
60. Verónica Fleitas (2010). Convulsión aislada como único síntoma de presentación de actinomicosis cerebral. *Medwave* 2010 Oct;10(09):e4778 doi:10.5867/medwave.2010.09.4778.
61. Takahashi K, Hasegawa Y, Nishimoto Y, Hayashi S, Yamasaki M, Kuzume D, Hashimoto K, Enzan H. Solitary actinomycotic brain abscess: case report. *Brain Nerve*. 2012 Jun;64(6):689-95.
62. Haggerty CJ, Tender GC (2012). Actinomycotic brain abscess and subdural empyema of odontogenic origin: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;70(3):e210-3. DOI: [10.1016/j.joms.2011.09.035](https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.035).
63. Mohindra S, Savardekar A, Rane S. Intracranial actinomyces: varied clinical and radiologic presentations in two cases. *Neurol India*. 2012 May-Jun;60(3):325-7. DOI: [10.4103/0028-3886.98527](https://doi.org/10.4103/0028-3886.98527).
64. Spiazzi A, Rossetti A, Bengió V (2013). Actinomicosis intracraneal. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Arg Morfol* 2013; II(1): 1-11.
65. Chen, K. H., & Lin, C. H. (2013). Brain abscess as an initial presentation in a patient of hereditary haemorrhagic telangiectasia caused by a novel ENG mutation. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013008802. doi:10.1136/bcr-2013-008802.
66. Rohit M, Gupta A, Gupta A. Pulmonary arteriovenous malformation with actinomycotic brain abscess: a rare association. *Pediatr Neurol*. 2014 Jun;50(6):660-1. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.045](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.045).
67. Norman Beatty, Luis Medina-Garcia, Mayar Al Mohajer, and Tirdad T. Zangeneh, "Polymicrobial Pituitary Abscess Predominately Involving Escherichia coli in the Setting of an Apoplectic Pituitary Prolactinoma," *Case Reports in Infectious Diseases*, vol. 2016, Article ID 4743212, 5 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4743212>.
68. Kum RO, Özcan M, Ulusal T, Dünder G, Yılmaz YF, Ünal A. A Rare Complication of Chronic Otitis Media: Cerebellar Abscess. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2017; 55: 140-3. doi: [10.5152/tao.2017.2281](https://doi.org/10.5152/tao.2017.2281).

69. Massimo Viviano Serena Cocca Multiple brain abscess after professional tooth cleaning: case report and literature review (2018). <https://doi.org/10.1016/j.iormas.2018.04.016>.
70. Nakamura K, Kaya H, Kobayashi T, Saito N, Yamada M. *Bulleidia extracta* and *Actinomyces israelii* infections in a patient with brain abscess. *Neurol Sci*. 2018 Sep;39(9):1641-1642. DOI: [10.1007/s10072-018-3436-9](https://doi.org/10.1007/s10072-018-3436-9).
71. Ravindra N, Sadashiva N, Mahadevan A, Bhat DI, Saini J, Central Nervous System Actinomycosis- A Clinico-Radiological and Histopathological Analysis, *World Neurosurgery* (2018). DOI: [10.1016/j.wneu.2018.04.205](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.205).
72. PV Worm et al. (2006). Abscesso cerebral por *Actinomyces odontolyticus*: Relato de caso *Arq Bras Neurocir* 2006; 25(02): 82-85. DOI: 10.1055/s-0038-1625487.

14 - ANEXOS

Anexo - 1.

PRISMA Diagrama de Flujo



Anexo – 2.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, radiológicas, bacteriológicas, histopatológicas, terapéuticas y desenlaces.			
Variable	Total de pacientes (N=96)		
Demográficas		N	%
	Hombre	72	75
	Mujer	24	25
	Edad (mediana), (rango intercuartil)	39	(5-74)
	Tiempo de evolución en semanas (mediana), (rango intercuartil)	1	(1-208)
Síntomas y Signos Clínicos			
	Cefalea	61	63.5
	Alteración del Estado de Despierto	55	55.2
	Hemiparesia	42	43.8
	Crisis epilépticas	30	31.3
	Vómitos	24	25
	Edema de papila	19	19.8
	Afección de Nervios Oculomotores	14	14.6
	Afasia	13	13.5
	Signos meníngeos	12	12.5
	Hemianopsia	9	9.4
	Hemianestesia	8	8.3
	Ataxia	7	7.3
	Síntomas psiquiátricos	6	6.3
	Afección de nervios de la base del cráneo.	5	5.2
	Adenopatías	3	3.1
	Temblor	1	0.9
Diagnóstico			
	Autopsia	24	25
	Vivo	72	75
	Aislamiento bacteriano	48	50
	Histopatológico	65	67.7
	Polimicrobiano	29	30.2
Agentes etiológicos			
	Actynomices especies	64	66.7
	Actynomices israelí	16	16.7
	Actynomices mayeri	9	9.4
	Actynomices odontolyticus	6	6.3
	Actynomices turicensis	1	1
Otros microorganismos aislados			
	Fusobacterium nucleatum		
	Streptococcus intermedius		

	Bacteroides spp		
	Peptostreptococcus anaerobius		
	Pseudomona auroginosa		
Ubicación anatómica de acuerdo a estudios radiológicos y autopsias.			
	Frontal	41	42.7
	Parietal	37	38.5
	Temporal	23	24
	Occipital	21	21.9
	Cerebelo	8	8.3
	Diencefalo	7	7.3
	Tallo Cerebral	3	3.1
Número de Abscesos Cerebrales			
	Único	56	58.3
	Múltiples	40	41.7
Hallazgos radiológicos o histopatológicos compatibles con meningitis		20	20.8
Identificación de foco infeccioso primario			
No descrito		25	26
No Identificado		3	3.1
Identificados			
	Caries dental	29	30.2
	Pulmón	28	29.2
	Oído	4	4.2
	Corazón	3	3.1
	Senos Paranasales	2	2.1
	Cuello	1	1
	Abdomen/pelvis	1	1
Tratamiento			
	Antimicrobiano más Craniectomía	70	72.9
	Craniectomía sin antimicrobiano	6	6.3
	Antimicrobiano sin craniectomía	1	1
	Sin tratamiento	19	19.8
	Tiempo de tratamiento en semanas (mediana) y (rango intercuartil)	22	(1-60)
Desenlaces			
	Tiempo de Seguimiento en semanas (mediana) y (rango intercuartil)	44	(2-520)
	Recaídas	5	5.2
	Muerte en general	27	28.9

	Muerte en pacientes que recibieron antimicrobianos más craniectomía.	4	5.7
Secuelas			
	Déficit neurológico focal	17	17.7
	Crisis Epilépticas	3	3.1
	Crisis Epilépticas más déficit neurológico focal.	1	1

Anexo – 3.

2. Hoja de Recolección de Datos

Artículo:				
Título:				
Año:				
Revista:				
Autores:				
Características Clínicas				
Tiempo de Evolución	Cefalea	Fiebre	Crisis Epilépticas	Meningismo
Hemiparesia	Alteración del Estado de Consciencia	Vómito	Papiledema	Alteración de Nervios Oculomotores
Alteración de Nervios Craneales de la Base				
Características Radiológicas o por Autopsias				
Numero de Abscesos	Refuerzo Meníngeo.	Frontal	Parietal	Temporal
Occipital	Tallo Cerebral	Diencéfalo		
Características del Aislamiento Bacteriano				
Aislamiento Bacteriano	Otras bacterias aisladas	Método Usado		
Tratamiento				
Craniectomía	Antimicrobiano	Tiempo de uso de antimicrobiano	Tiempo de Seguimiento	
Desenlace				
Muerte	Recaída	Secuelas		