



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"**

**MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS POR ESTUDIO DE AUTOPSIA EN PACIENTES
CON NEUROINFECCIÓN EN UN PERIODO DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

P R E S E N T A:

DRA. PATRICIA RANGEL GONZÁLEZ

ASESORES DE TESIS

ASESOR CLÍNICO:

DRA. JAZMÍN ALEJANDRA RAMÍREZ MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO:

M.S.P. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA

**MORELIA, MICHOACÁN
MÉXICO
2021**



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. RAÚL LEAL CANTÚ
DIRECTOR

M.C. MARIA PATRICIA MARTÍNEZ MEDINA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

DRA. JAZMÍN ALEJANDRA RAMÍREZ MUÑOZ
ASESOR CLINICO

M.S.P. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO

CARTA DE APROBACIÓN DE LOS COMITÉS


Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia: SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
Sub-dependencia: HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina: COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN E INVESTIGACIÓN
No. de oficio: 5009/097/20
Expediente:
Asunto: **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO**

"2020, AÑO DEL 50 ANIVERSARIO LUCTUOSO DEL GENERAL LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO"

Morelia, Michoacán, 29 de junio del 2020.

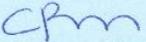
C. DRA. PATRICIA RANGEL GONZÁLEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
P R E S E N T E.

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y **APROBARON** su proyecto de investigación número 538/01/20 titulado: "MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS POR ESTUDIO DE AUTOPSIA EN PACIENTES CON NEUROINFECCIÓN EN UN PERIODO DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL «DR. MIGUEL SILVA»"

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"


DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al contestar este oficio, cllense los datos contenidos en el cuadro del íngulo superior derecho
C.c.p. Dr. C. en la Facultad de Medicina y Subdirección de Enseñanza e Investigación. - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
C.c.p. minutarlo

Michoacán #EstáenTi

*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa

DEDICATORIA

Extiendo los presentes agradecimientos a todas aquellas personas que creyeron en mi y me apoyaron en tan ardua travesía. Cuando inicias una nueva etapa en la vida existen dos tipos de personas, quienes te desalientan, y quienes te apoyan, acompañan, crecen contigo y que te hacen dar lo mejor de ti. Al día de hoy estoy por culminar mi especialidad y agradezco a todos aquellos que alentaron mis ganas de crecer y ser mejor, sobre todo en los momentos de dificultad.

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, que, a pesar de la distancia, nunca me han dejado sola. Que basta una llamada para saber que siempre puedo contar con su amor, apoyo incondicional y comprensión.

En segundo lugar, a mi esposo quien siempre me ha apoyado y ha estado en los buenos y malos momentos. Ha sido un gran apoyo emocional y sin él no lo hubiera logrado, gracias por impulsarme a lograr mis metas.

En tercer lugar, a mis profesores y asesoras de tesis de quienes he aprendido tanto por su conocimiento, disciplina, ética, profesionalismo. Gracias por trabajar tan duro conmigo y acompañarme hasta este momento, así como por la paciencia infinita, tolerancia y empatía.

En cuarto lugar, a mis compañeros, con quienes he crecido académicamente y personalmente, al final del camino se han convertido en buenos amigos. Es más fácil pasar momentos difíciles cuando se tiene buena compañía, me quedo con todos los momentos gratos que pasamos juntos en este camino.

En quinto lugar, al personal administrativo y de laboratorio por el entusiasmo contagioso, la proactividad y el trabajo en equipo que siempre los caracterizo.

RESUMEN

Antecedentes. Los agentes neuroinfecciosos son un importante problema de salud a nivel mundial, ya que presentan una sintomatología de aparición brusca por lo cual continúa siendo un desafío diagnóstico y terapéutico, el desenlace fatal abrupto y la permanencia de secuelas ocasiona que estas entidades tengan un gran impacto social; en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se contabilizaron el total de 287 autopsias por causa infecciosa realizadas en un periodo de 15 años, de las cuales el 73.77% correspondieron a muertes por causas infecciosas y de éstas el 18.11% a neuroinfección.

Objetivos. La presente tesis tiene por objetivo conocer y analizar los agentes causales de la neuroinfección de manera retrospectiva y descriptiva para establecer la causa más frecuente por clasificación morfológica, histoquímica y cultivo, resultando en una clasificación general de los microorganismos encontrados. **Metodología.** Se revisaron 52 casos de autopsias tomando como referencia los expedientes clínicos, así como los protocolos de autopsia de los pacientes con diagnóstico definitivo de neuroinfección. Se utilizó estadística descriptiva para variables cuantitativas: 1) Medidas de tendencia central (media, mediana y moda); 2) Medidas de dispersión (rango, desviación estándar, coeficiente de variación); 3) Frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. La información se presentó en gráficas y tablas. **Resultados.** La edad media fue de 34 años, predominó el sexo masculino. Las comorbilidades que se asociaron con más frecuencia a autopsias por neuroinfección fueron toxicomanías en el 50% y Diabetes mellitus tipo 2 en el 15.2%. Los microorganismos encontrados en los cultivos que fueron positivos corresponden a: *Staphylococcus sp.coagulasa negativo*, *Streptococcus beta hemolítico del grupo B*, *Streptococcus pneumoniae*, *Coccidioides immitis*, *Staphylococcus aureus*. Al examen histopatológico los microorganismos que fueron identificados con más frecuencia corresponden a grupos bacterianos en el 53%, seguido por cambios histológicos compatibles para rabia, en un 17%. En la clasificación general de los microorganismos, el 56.5% de los casos resultó inespecífica, el 23.9% a bacterias, el 8.7 % a hongos, el 6.5% a virus, el 2.2% a parásitos y el 2.2% a priones. **Conclusiones.** Se concluye que el rango de edad de 14-25 años fue el más afectado en los casos de autopsias por neuroinfección analizados, predominando el sexo masculino. Las enfermedades concomitantes que se identificaron con más frecuencia corresponden a toxicomanías y Diabetes Mellitus tipo 2. El agente etiológico más frecuentemente identificado por histología y cultivo corresponde a etiología bacteriana, sin embargo, vale la pena mencionar que el porcentaje de cultivos y tinciones especiales realizadas corresponde a 26.1% y 39.1%. Se realizó una clasificación general de los microorganismos, en la cual se concluyó que la categoría de inespecífica representa el mayor porcentaje con un 56.5%.

ABREVIATURAS

PAS	Ácido Peryódico de Schiff
ZN	Ziehl-Neelsen
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica

ÍNDICE.

RESUMEN DEL PROYECTO.....	5
MARCO TEÓRICO.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	29
HIPÓTESIS.....	30
MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
DISEÑO DE ESTUDIO.....	30
POBLACIÓN.....	30
MUESTRA.....	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	30
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	30
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	31
ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RESULTADOS.....	37
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS.....	51

RELACIÓN DE FIGURAS

FIGURA 1	Microorganismos o patrón histológico identificado por histología	38
FIGURA 2	Patrón inflamatorio crónico “manguitos perivasculares”	41
FIGURA 3	Patrón inflamatorio agudo	42
FIGURA 4	Patrón inflamatorio granulomatoso	42
FIGURA 5	Colonias bacterianas	43
FIGURA 6	Rabia. (Cuerpo de Negri)	43
FIGURA 7	Hongo. (<i>Coccidioides immitis</i>)	44
FIGURA 8	Hongo. (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	44
FIGURA 9	Parasito (Larva migrans)	45
FIGURA 10	Priones	45

RELACIÓN DE ANEXOS

ANEXO I.	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
-----------------	------------------------------

INTRODUCCIÓN:

La prevalencia de los casos de neuroinfección en México es de 5 por 100 000 habitantes, estos representan una verdadera urgencia médica, ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento lleva a una alta tasa de complicaciones, discapacidad y mortalidad.

El servicio de Patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se encarga de realizar los procedimientos de autopsia, así como dar seguimiento para procesar y hacer el diagnóstico histopatológico de las causas de muerte definitivas de todos los casos de autopsia, todos los reportes que se tienen documentados y registrados en las bitácoras de autopsias, así como en los libros de protocolos.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se contabilizaron el total de autopsias realizadas en un periodo de 15 años, de las cuales el 73.77% correspondieron a muertes por causas infecciosas y de éstas el 18.11% a neuroinfección. Sin embargo, no se conoce cuál fue el agente etiológico que se identificó con más frecuencia en dicha institución.

Ante esto nos hicimos la siguiente **pregunta de investigación:**

¿CUÁLES SON LOS MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS POR ESTUDIO DE AUTOPSIA EN PACIENTES CON NEUROINFECCIÓN EN UN PERIODO DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”?

MARCO TEÓRICO

Las infecciones el sistema nervioso central son un importante problema de salud a nivel mundial, ya que presentan una sintomatología de aparición brusca, así que continúa siendo un desafío diagnóstico y terapéutico, el desenlace fatal abrupto y la permanencia de secuelas ocasiona que estas entidades tengan un gran impacto social.¹

Existen condiciones del paciente causadas por enfermedades o tratamientos que los hacen específicamente susceptibles a infectarse, convirtiéndolos en un “cultivo” favorable para los microorganismos, que en condiciones habituales no son patógenos, logren reproducirse y provoquen infección por gérmenes oportunistas.²

Además de la inmunodeficiencia del huésped, los procesos de resistencia que adquieren los microorganismos expuestos a los antimicrobianos, habitualmente a consecuencia de la automedicación y la modificación del cuadro clínico con lo que retarda el diagnóstico y con ello el éxito de la terapéutica empleada.²

La meningoencefalitis puede ser causada por virus, hongos, parásitos, bacterias y priones. La más frecuente es la meningoencefalitis bacteriana; el 80% de los casos son causados por: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*; el primero es más frecuente en adultos y los dos últimos en niños.³

En los países desarrollados la incidencia se estimó en 0.6-4 casos anuales por cada 100 000 personas y puede llegar a ser 10 veces mayor en países subdesarrollados.³

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Según Robertson y colaboradores en un meta-análisis de la epidemiología de las infecciones en sistema nervioso central a nivel mundial se reportó que los países de bajos ingresos tuvieron una incidencia general de infecciones del sistema nervioso central de 726 casos / 100 000 habitantes, los de medianos ingresos fue de 299 casos / 100 000 habitantes y en los de altos ingresos de 11 casos / 100 000 casos.³

Meningitis bacteriana

La afección alrededor del mundo fue de 2 907 146 cada año. La ocurrencia fue mayor en África, con una incidencia de 65/100 000 y la más baja en Estados Unidos de América/Canadá de 2/100 000. La incidencia fue mayor en países de bajos ingresos

85/100 000, en los países de medianos ingresos fue de 42/100 000 y en los países de altos ingresos fue de 6/100 000.³

La mortalidad se estimó en un promedio de 15.9%, con la tasa más alta de 32.7% en suiza y la más baja de 2.4% en Singapur.³

Los patógenos encontrados con más frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.³

Neurocisticercosis

La estimación general de la población afectada fue de 24 743 893 personas por año. La ocurrencia más alta fue en África con una incidencia estimada de 650 casos/100 000 habitantes. La incidencia estimada en países de bajos ingresos fue de 401 casos/100 000 habitantes; en los países de medianos ingresos fue de 256/100 000 y en los de altos ingresos fue de 40/100 000 habitantes.³

Abscesos intracraneales

La estimación poblacional global afectada por abscesos intracraneales fue de 1 088 237 por año. La incidencia que se reportó fue de 0.15 casos/ 100 000 habitantes a 49/ 100 000 la menor fue el oeste del Pacífico y la más alta en el sudeste asiático.³ La incidencia reportada en países de medianos y altos ingresos fue similar con 0.54 casos /100 000 habitantes y 0.52 casos /100 000 habitantes respectivamente. En los países de bajos ingresos la incidencia fue 240 casos /100 000 habitantes.³

Meningitis tuberculosa

La estimación poblacional global afectada por meningitis tuberculosa fue de 1 005 612 por año. La incidencia en países de altos ingresos fue de 0.51 casos / 100 000 habitantes y en los de medianos ingresos fue de 54.8 casos / 100 000 habitantes. La mortalidad se estimó en 21.1%.³

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

La meningitis corresponde a la inflamación meníngea a partir del espacio subaracnoideo esto por una respuesta inmunológica del huésped a un agente patógeno.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones del sistema nervioso central representan una verdadera urgencia médica, debido a que el retraso en su diagnóstico y tratamiento conlleva una alta tasa de complicaciones neurológicas, discapacidad y mortalidad.^{1,4}

La prevalencia fue de 5/100 000 habitantes. En un estudio de varios hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social en México se encontró que el 65% de los pacientes fueron hombres, los antecedentes más importantes fueron en primer lugar infección de vía aérea superior seguido de la derivación de LCR.^{1,2,4}

Las meningitis bacterianas originan una tasa de mortalidad de 25% y morbilidad alrededor de 60%.⁴

ETIOLOGÍA:

En el periodo neonatal los gérmenes más comunes son *Streptococcus del grupo B*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, después de esta etapa *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* son los más frecuentes seguido de *Haemophilus influenzae*, mientras que *Streptococcus pneumoniae* es más prevalente en el joven y en el adulto y en el adulto mayor *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* son los habituales.⁴

FISIOPATOLOGÍA

Se caracteriza por inflamación de las meninges y vasos corticales, con diversos grados de microtrombosis. La infección bacteriana inicia generalmente en la vía respiratoria con invasión al torrente sanguíneo y posteriormente pasa a través de la barrera hematoencefálica donde al ingresar al espacio subaracnoideo y ventricular se multiplica y avanza la infección.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La triada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado de alerta se encuentra en menos de la mitad de los pacientes y es más frecuente en casos de meningitis por neumococo. Cefalea y fiebre son los síntomas más frecuentes encontrados en 90-95% de los casos, aunque estos por sí solos son muy inespecíficos. El meningismo es probablemente el signo más importante y de mayor peso para considerar meningitis como diagnóstico, se encuentra de forma inicial en el 88% puede durar hasta 7 días, y puede no observarse en casos atípicos. La ausencia de los 3 signos de la triada hace el diagnóstico muy poco probable, <10% de probabilidad.⁴

Meningitis por *Neisseria meningitidis*

Puede originar un cuadro fulminante. La nasofaringe humana es el único reservorio natural de este microorganismo, y la transmisión se produce de una persona a otra a través de las secreciones respiratorias.^{4,5} Existen cinco serotipos causantes de la enfermedad: A, B, C y W135. La mayoría de las infecciones meningocócicas se deben a los serogrupos B y C, siendo la mayor tasa de mortalidad en los pacientes con serogrupo C. La meningitis bacteriana habitualmente es de comienzo rápido, con deterioro progresivo en el plazo de horas o pocos días. En días anteriores presentó síndrome febril, frecuentemente debido a infección vías respiratorias superiores. La triada clásica está compuesta por fiebre elevada, cefalea intensa y rigidez de nuca. También suelen presentarse alteraciones de la conciencia (somnolencia, obnubilación, letargo y coma). Además de las manifestaciones típicas de las meningitis, estos pacientes pueden tener erupción cutánea petequeal en el tronco y las extremidades inferiores, así como petequias en conjuntiva tarsal. La púrpura fulminante es una forma grave e indicadora de sepsis meningocócica, causada por coagulación intravascular diseminada. Una complicación temida es el síndrome de Waterhouse Friederichsen.^{5,6}

El tratamiento es con cefalosporinas de tercera generación (cefalotina o ceftriaxona) durante siete días.

Según Beltrán y colaboradores los hallazgos de autopsia fueron los siguientes:

- Congestión pulmonar moderada con edema pulmonar importante de características alveolar e intersticial con espuma bronquial.^{5,6}

- Derrame pleural.^{5,6}
- Fluido exudativo en tejido subcutáneo.^{5,6}
- Hígado de aspecto esteatósico con punteado hemorrágico.^{5,6}
- Glándulas suprarrenales de aspecto congestivo-hemorrágico, microscópicamente se observa necrosis hemorrágica de la corteza suprarrenal.^{5,6}
- El encéfalo presenta un aspecto congestivo y edematoso generalizado (los cambios observados en el encéfalo de las personas que han fallecido por meningitis piógena o shock séptico dependen del tiempo de evolución de la infección), microscópicamente se pudo ver marginación de polimorfonucleares en las arteriolas de las leptomeninges ^{5,6}
- En el miocardio microscópicamente puede encontrarse infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares, se distribución preferentemente intersticial ^{5,6}
- En las formas fulminantes de shock séptico (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) manifiesta hemorragia suprarrenal bilateral, coagulación intravascular diseminada e hígado de shock.^{5,6}

En las formas agudas con más de 24-48 horas de supervivencia el exudado purulento meníngeo suele ser visible macroscópicamente, microscópicamente resalta el exudado inflamatorio agudo con polimorfonucleares en el espacio subaracnoideo. En los casos menos severos la inflamación se localiza principalmente alrededor de los vasos sanguíneos.^{5,6}

Meningitis por *Streptococcus pneumoniae*

Es causa frecuente de meningitis en pacientes ancianos, adultos y niños mayores de dos meses. Su evolución suele ser más benigna que la causada por meningococo. El tratamiento es con cefalosporinas de tercera generación, y en caso de resistencia, debe agregarse vancomicina. La mortalidad estimada en 1 de cada 12 enfermos y de los sobrevivientes uno de cada 3-4 tiene secuelas permanentes.⁶

Meningitis por *Haemophilus influenzae*

El serotipo B, es causa de meningitis en niños menores de cinco años de edad. La infección por *Haemophilus influenzae* está en disminución por la implementación de la

vacuna pentavalente.⁶ Es un bacilo gramnegativo que habitualmente puede aislarse en los senos paranasales, vías respiratorias y diseminarse al sistema nervioso central por contigüidad y por vía sanguínea. De los supervivientes al cuadro neurológico, 15-35% tienen secuelas permanentes que pueden disminuirse con el tratamiento con corticoesteroides asociados con antibióticos.⁶

Meningitis por *Streptococcus del grupo B*

Este microorganismo es altamente prevalente en neonatos con meningitis. Es un coco grampositivo con propiedades hemolíticas, conocido como *Streptococcus agalactiae* que, además de causar meningitis, es capaz de ocasionar sepsis y neumonías en recién nacidos. El canal vaginal es la fuente de adquirir este microorganismo.⁶

Los prematuros son más proclives a padecerla; con parto prolongado, bajo peso, rotura de membranas de más de 18 hrs y antecedentes de infección por esta bacteria en la madre. El tratamiento empírico es con ampicilina y cefalosporina de tercera generación; se recomienda la asociación con esteroides. Las medidas profilácticas se dirigen a detectar en la madre este microorganismo y a erradicarlo.⁶

Meningitis por *Streptococcus constellatus*

Son habitantes habituales de la cavidad oral, el tubo digestivo, aparato genital femenino y las vías respiratorias altas. Es infrecuente encontrarlos en otras localizaciones. Cuando producen enfermedad, se asocian a procesos infecciosos bucales, periodontales, sinusitis, neumonías, abscesos cerebrales e incluso procesos meníngeos en pacientes inmunodeprimidos o con factores de riesgo (cirugía previa, sepsis dental, traumatismos, diabetes mellitus o enfermedad tumoral).⁷

El tratamiento fundamental de las infecciones por *Streptococcus constellatus* sigue siendo la penicilina o las cefalosporinas de tercera generación.⁷

Meningitis por *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes es la única especie del género *Listeria* que afecta a seres humanos, principalmente el serotipo 4b. Se trata de una bacteria, grampositiva, de distribución universal, que actúa como patógeno intracelular. Se transmite por vía oral.⁸ Los alimentos contaminados (en especial los productos lácteos no pasteurizados) son la

principal fuente de infección de este microorganismo intracelular. Esta bacteria tiene un comportamiento bimodal. Es común desde el nacimiento hasta los tres meses de edad y en personas mayores de 65 años. Las personas inmunodeficientes, mujeres embarazadas y alcohólicos forman parte de otra población blanco. El diagnóstico puede ser un desafío por la aparición lenta de la sintomatología. El tratamiento empírico es con ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina) durante dos a tres semanas.⁹

Según Joo-Yeon Engelen-Lee y colaboradores los hallazgos de autopsia fueron:

Abscesos cerebrales de localización periventricular, ganglios basales y en el tronco encefálico. Microscópicamente se encontraron muchas bacterias en el parénquima cerebral o dentro de fagocitos alrededor de áreas necróticas, así como abundante esferocitosis. Los macrófagos y los monocitos son las células inflamatorias más prominentes en la meningitis por *Listeria monocytogenes*.⁹

MENINGITIS SUBAGUDAS Y CRÓNICAS

Meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*

La infección de mayor gravedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* corresponde a la meningitis tuberculosa que representa del 5-15% de las formas de tuberculosis extrapulmonar. La variedad *hominis* suele ser la causa de la mayoría de los casos de tuberculosis meníngea. El tipo bovino de los bacilos tuberculosos es causa de un pequeño porcentaje, particularmente en los países en desarrollo.¹⁰ *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo ácido-alcohol resistente que crece lentamente en medio aeróbico. No se multiplica tan bien en el sistema nervioso central como en el pulmón. Los bacilos tuberculosos se distribuyen a través de la vía linfohematógena, pero no siembran directamente en las meninges; Rich y McCordock demostraron que, en cada caso de meningitis estudiado, se encontró un foco subcortical o meníngeo (llamado foco de Richi), por el cual los bacilos acceden al espacio subaracnoideo.¹⁰

Hay varias formas de afección del sistema nervioso central por parte del bacilo tuberculoso, las cuales son meningitis, meningitis serosa, tuberculoma, abscesos cerebrales y leptomeníngeos. La meningitis tuberculosa se produce aproximadamente en 1 por 300 casos de tuberculosis pulmonar no tratada, acompañándose de tuberculosis

miliar en el 50%. Característicamente es un cuadro de evolución subaguda (va de semanas a meses), caracterizada por: fiebre moderada, cefalea occipital, trastornos del comportamiento y rigidez de nuca. Como suele cursar con vasculitis es posible presentar signos focales motores. Lo habitual es la afección de la región basal meníngea, esto puede dar inicio a un síndrome de mononeuropatía craneal múltiple o con hidrocefalia, lo cual se complicaría con un cuadro de cráneo hipertensivo.¹⁰

El pulmón es el foco inicial de la infección tuberculosa, el bacilo llega al sistema nervioso central por vía hematógena y menos frecuente por extensión local. Estudios retrospectivos sugieren que al menos 75% de los individuos con tuberculosis meníngea tenían ya la infección pulmonar al menos 6 a 12 meses antes de presentarse el cuadro en el sistema nervioso central.¹⁰

El inicio del cuadro de meningitis tuberculosa es gradual, en un periodo de tres semanas; en algunos casos puede precipitarse por una infección viral o una caída. El inicio es abrupto y marcado por una crisis convulsiva de forma ocasional.¹⁰

Existen tres estadios en el curso de la enfermedad:

- Primer estadio: Cambios en la personalidad, irritabilidad, anorexia, falta de ánimo, puede presentarse fiebre, en esta etapa es habitual la ausencia de signos neurológicos.¹⁰
- Segundo estadio: Después de una a dos semanas después del primero estadio, en donde se aprecian signos neurológicos sin evidencia marcada de afección del estado de alerta, es cuando los signos de hipertensión intracraneana y daño cerebral aparecen: somnolencia, rigidez de nuca, parálisis de nervios craneales, anisocoria, vómito, ausencia de reflejos abdominales y convulsiones que pueden ser tónicas o clónicas, focales o generalizadas.¹⁰
- Tercer estadio: Alteraciones graves en la conciencia, postura, coma, pulso y respiraciones irregulares y fiebre elevada. Ocasionalmente se llega a observar papiledema.¹⁰

El tratamiento es con: isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol durante dos meses, seguido de seis meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina.¹⁰

Las complicaciones se relacionan con la aracnoiditis basal y optoquiasmática, y se expresan como hidrocefalia, alteraciones visuales y secreción inadecuada de la hormona antidiurética.^{10,11}

Neurosífilis

Causado por espiroqueta *Treponema pallidum*. La vía de transmisión es sexual. De los genitales, a través de los nervios periféricos, llega a la médula espinal y al cerebro. La afectación al sistema nervioso central siempre ocurre en las formas crónicas no tratadas de la enfermedad. La afección al sistema nervioso central por *Treponema pallidum* origina una variedad de síntomas: meningismo, cefalea, fiebre y rigidez de nuca. Puede manifestarse con trastornos psiquiátricos y del movimiento, pérdida de la audición, demencia, “stroke like”, crisis epilépticas o un cuadro similar a la esclerosis lateral amiotrófica. El tratamiento es con penicilina cristalina.¹²

Meningitis Micóticas

Suelen ocurrir en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias. Los hongos implicados son: *Cryptococcus neoformans*, *Cándida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomycosis* y *Coccidioides immitis*. Estos se transmiten de persona a persona, por vía aérea, su diseminación es por vía hematógena. La aparición de los síntomas es subaguda con: fiebre, alteración del estado mental, cefalea, náusea, vómito y rigidez de nuca. Antes del SIDA este tipo de meningitis era inusual; sin embargo, a partir de que este padecimiento apareció en el escenario epidemiológico, la meningitis fúngica es especialmente causada por *Cryptococcus neoformans*. El tratamiento de elección es con anfotericina B y flucitosina durante dos semanas o hasta llegar a la dosis total calculada de anfotericina B, seguido por fluconazol por al menos diez semanas.¹³

La mayoría de las formas clínicas ocurren en mucosas de personas inmunodeficientes, después de un tratamiento antibiótico; sin embargo, tiene la capacidad de invadir y causar procesos pulmonares, óseos, oculares o en el sistema nervioso central, principalmente en pacientes con neutropenia. El tratamiento es con anfotericina B y flucitosina.¹³

Las meningitis por *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* o *Blastomyces dermatitidis* suelen tener manifestaciones similares; la diferencia son las zonas endémicas donde cada una prevalece. La infección primaria habitualmente es pulmonar, de donde se

disemina por vía hematogena al sistema nervioso central. El tratamiento de elección son los iconazoles para la fase aguda y para el mantenimiento, se recomienda asociar anfotericina si hay falla a los iconazoles.¹³

ENCEFALITIS

Encefalitis por Herpes simple

El virus herpes simple tipo 1 es la causa más común de encefalitis. La primoinfección con VHS-1 puede causar lesiones mucocutáneas o ser asintomática, el virus se replica en su puerto de entrada ya sea en mucosa genital u oral lo que lleva a una infección de las terminaciones nerviosas sensitivas, es ahí donde es transportado a los ganglios de las raíces nerviosas y permanece latente.¹⁴ El mecanismo de diseminación al sistema nervioso central no está del todo claro, pero se asume debido a su predilección por órbitas y áreas órbito-frontal y temporal mesial que se disemina a través de la mucosa olfatoria, ganando acceso por la placa cribiforme del etmoides.¹⁴

Este microorganismo tiene predilección por las regiones temporales ocasionando la siguiente sintomatología: falla de la memoria, alteraciones en el estado mental, comúnmente un estado de confusión, cambios de personalidad y signos focales, manifestaciones que son precedidas por fiebre y cefalea. Puede haber crisis epilépticas por lo proclive de este lóbulo a la actividad comicial y síntomas psiquiátricos: delirium, agitación, alucinaciones muy frecuentemente olfatorias, síntomas maniacos y psicosis. En esta enfermedad los estudios de imagen son relevantes porque las hemorragias petequiales en ambos lóbulos temporales son un dato que apoya el diagnóstico. El tratamiento de elección es con aciclovir intravenoso durante 10-21 días.¹⁴

Encefalitis equina

A este término se le atribuyen tres formas clínicas: encefalitis equina del este, encefalitis equina occidental y encefalitis equina venezolana, causada por alfavirus pertenecientes a la familia de los *Togavirus*. No son causas frecuentes de encefalitis; sin embargo, ante su alta mortalidad, obligan a un diagnóstico oportuno. La encefalitis equina del este es más frecuente en el sureste de Estados Unidos; su vector es el mosquito *Culiseta melanura*, que habita en regiones cálidas y pantanosas, su reservorio son los pájaros. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas: fiebre, mialgias, escalofrío y malestar general,

que suelen durar un par de semanas antes de los síntomas propios de la afección encefálica en que hay: cefalea, náusea, vómito, alteración del estado mental, signos de focalización, crisis epilépticas, coma y muerte.¹⁵

La encefalitis equina occidental es más común que la anterior. Las manifestaciones clínicas casi siempre son similares a la encefalitis equina del este, aunque con menor gravedad. No hay tratamiento antiviral específico.¹⁵

Encefalitis del Nilo occidental

Se considera la causa número uno de encefalitis epidémica en Estados Unidos; solo 20% de las personas infectadas son sintomáticas. Las manifestaciones clínicas habituales son inespecíficas, con: febrícula, malestar general, cefalea, náusea, vómito y anorexia. El tratamiento consiste en aislar al paciente de los vectores, hidratación apropiada, oxígeno y vasopresores.¹⁵

Encefalitis de San Luis

Transmitida por el mosquito *Culex genus*. El virus es un miembro de la familia *Flaviviridae*, un grupo de virus de ARN pequeños. Después de la inoculación del virus se inicia la replicación en los tejidos locales y en los ganglios linfáticos regionales, la diseminación ocurre por vía linfática y sanguínea. La viremia termina una semana después de la infección. Sus síntomas son malestar general, fiebre, cefalea, mialgias, odinofagia, fotofobia y dos semanas después se agrega el cuadro neurológico, alteración del estado mental y cefalea, síntomas focales y las crisis epilépticas anticipan mal pronóstico. En algunos pacientes origina síndrome de Guillain-Barré.¹⁵

Los cambios histopatológicos se observan particularmente en la sustancia gris con infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular, degeneración neuronal y nódulos celulares. Si bien las lesiones se distribuyen por todo el parénquima cerebral, las regiones más afectadas son el hipotálamo, la corteza cerebelosa y cerebral, los ganglios basales, tronco encefálico y médula espinal cervical.¹⁵

Encefalitis rábica

El virus de la rabia pertenece a la familia de los *Rhabdoviridae*, un virus de ARN. Es una enfermedad transmitida al hombre por mordedura de animales. Los perros son los primeros

implicados, otros mamíferos como: murciélagos, mapaches y zorrillos también colaboran en la diseminación de esta encefalitis mortal. Luego que el virus se inocula a través de una solución de continuidad, de manera retrógrada se dirige al sistema nervioso central a través de los nervios periféricos. El recorrido dura entre 1 y 3 meses, pero puede alargarse hasta 6 meses, dependiendo del sitio de inoculación. Las manifestaciones clínicas son: trastornos de la conducta, excitabilidad psicomotora, hidrofobia, agresividad extrema, alucinaciones. Cuando se llega a la fase clínica esta enfermedad es mortal por necesidad.¹⁶

La presencia del virus y su interacción con la célula huésped neuronal se traduce en cambios macroscópicos poco específicos a nivel medular y encefálico. La encefalomielitis rábica afecta primordialmente a la sustancia gris y se desconoce si esta distribución esta dictada por la presencia de actividad colinérgica.¹⁶

Escobar y cols reportan que la medula y el encéfalo presentan congestión vascular y edema generalizado, de los casos estudiados el aplanamiento de los surcos de la convexidad, los cortes del encéfalo mostraron un discreto puntilleo vascular que corresponde a la congestión.¹⁶

Los hallazgos microscópicos demuestran infiltrado perivascular de linfocitos y células plasmáticas, hemorragias perivasculares, nódulos gliomesenquimatosos compuestos de astrocitos, microglías y algún grado de neuronofagia frecuentemente encontrado, con infiltrado perineural de células inflamatorias, cuadro conocido como nódulo de Babes.¹⁶ La presencia de inclusiones citoplasmáticas es característica de la enfermedad y su ausencia no descarta el diagnóstico, ya que en el 25-35% de los casos no es posible la demostración de los cuerpos de Negri.¹⁶

El tratamiento real es preventivo, una vez que se haya detectado que el paciente fue inoculado, un lavado intenso en el área y la administración de inmunoglobulina humana antirrábica en el sitio de la inoculación e intramuscular, seguido de cinco dosis de vacuna durante un mes de 1ml de vacuna de células diploides humanas.¹⁶

Meningoencefalitis por amibas de vida libre

Se ha establecido que las amebas de vida libre producen en el hombre enfermedades de curso diverso; desde cuadros agudos y fatales con componentes de predominio necrótico a enfermedades crónicas con inflamación granulomatosa. Las amebas son seres vivos del reino Protozoa. Las amebas de vida libre que afectan al ser humano pertenecen a dos phyla del reino Protozoa: *Percolozoa* y *Rhizopoda*. Existen numerosas amebas de vida libre en el suelo y en el agua de la naturaleza, pero solamente especies de los géneros *Naegleria*, *Vahlkampfia*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Hartmannella* han sido encontrados en pacientes humanos.¹⁷

Los cuadros anatomoclínicos producidos por amebas de vida libre son la meningoencefalitis amebiana primaria, la encefalitis amebiana granulomatosa, la queratitis acantamebiana, etc.¹⁷

Meningoencefalitis amebiana primaria: Es producida por *Naegleria fowleri* y corresponde a un cuadro agudo y fulminante que afecta a personas saludables que 3 a 7 días antes han realizado deportes acuáticos en piscinas, estanques o ríos, en los meses de verano, o en piscinas temperadas.¹⁷ Los protozoos penetran a través del neuroepitelio olfatorio originando una meningoencefalitis necrosante y purulenta, con compromiso predominante de la base del cerebro, tronco cerebral y cerebelo; en los cortes histológicos se encuentran solo trofozoítos, especialmente perivasculares; en el ser humano no se observan quistes en los tejidos.¹⁷

Los síntomas comienzan abruptamente con fiebre leve y malestar general, algunas veces acompañado de rinitis y odinofagia; estos síntomas progresan rápidamente, con acentuada cefalea y fiebre, seguidos de vómitos, rigidez de nuca y signos de irritación meníngea. Hacia el final del tercer día de evolución, el paciente está muy desorientado, si no comatoso. El paciente fallece de insuficiencia respiratoria en menos de 10 días de iniciados los síntomas.¹⁷

En la necropsia, el cerebro está edematizado, congestivo y con leve a intenso edema. Las meninges están difusamente hiperémicas, con escaso exudado purulento, especialmente en la base del cerebro. Los bulbos olfatorios están friables y necróticos, con evidencia de herniación del uncus del hipocampo. La corteza cerebral tiene una superficie petequial y zonas con hemorragias mayores asociadas a pequeñas zonas de destrucción y necrosis. Estos cambios variables en su distribución, son encontrados con mayor frecuencia en la

base de los lóbulos frontales y lóbulos temporales, como también en el hipotálamo, cerebro medio y puente cerebral.¹⁷

Los cambios microscópicos consisten en pequeños focos de destrucción y necrosis, hemorragia, infiltrado celular mononuclear y polimorfonucleares, y típicos trofozoítos amebianos. El examen de cavidad nasal muestra cambios inflamatorios en el epitelio neurofatorio, los cuales se extienden hacia el cerebro a través de la lámina cribosa del etmoides, junto a un marcado edema. En la cavidad craneal, las meninges están hiperémicas con moderada a intensa infiltración por linfocitos. Los leucocitos polimorfonucleares son escasos y las amebas son observadas en el fondo como discretas estructuras redondeadas usualmente poco tingibles con un núcleo prominente. Las lesiones de la sustancia gris, que en ocasiones se extiende a la sustancia blanca, consisten en focos microscópicos de destrucción y necrosis con células inflamatorias y trofozoítos amebianos. Frecuentemente los parásitos son encontrados alrededor de los vasos sanguíneos, aun penetrando en el tejido cerebral y siguiendo los espacios de Virchow-Robin. Necrosis de pequeños vasos sanguíneos con destrucción de paredes vasculares, formación de trombos y hemorragias petequiales son signos habituales.¹⁷

El tratamiento es con anfotericina B, en dosis de 1,0mg/kg/día. Fármacos de elección para el tratamiento son anfotericina B, miconazol y rifampicina.¹⁷

Encefalitis amebiana granulomatosa: Los agentes causales son varias especies del género *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris*. Esta se presenta principalmente en pacientes debilitados, desnutridos, inmunocomprometidos y niños pequeños. Esta entidad corresponde a una encefalitis necrosante y hemorrágica aguda, subaguda o crónica, multifocal con angeítis necrótica, algunas células macrofágicas y células gigantes multinucleadas, con presencia de trofozoítos y quistes parasitarios característicos. A pesar del nombre de encefalitis granulomatosa, el componente granulomatoso suele estar ausente. La puerta de entrada es el tracto respiratorio o la piel, desde donde y siguiendo la vía hematógica, o una progresión local siguiendo vías nerviosas, las amebas llegan al SNC.¹⁷

Las manifestaciones clínicas son variables, pero en la mayoría de los pacientes se presenta como una encefalopatía focal o difusa y con signos de irritación meníngea. Los síntomas frecuentes son anormalidades del estado mental, letargo, cefalea, hemiparesia y

meningismo. La fiebre está presente en cerca de la mitad de los casos y, en menor grado, náuseas, vómitos, anorexia, ataxia y afasia. El curso de la enfermedad es subagudo o crónico, de 7 a 120 días.¹⁷

El examen macroscópico del cerebro muestra tumefacción con edema de los hemisferios cerebrales con evidencia de incremento en la presión intracraneal; herniación del uncus del hipocampo y las amígdalas cerebelosas o desviación lateral de uno de los hemisferios. La superficie de la corteza cerebral tiene zonas con exudado inflamatorio sobre las meninges. En las secciones de corte, las regiones comprometidas aparecen como zonas de reblandecimiento de aspecto destruido, necrótico y hemorrágico extendiéndose dentro de la sustancia gris y blanca; estas zonas son más comunes en el cerebelo, tronco cerebral y ganglios de la base. Las lesiones corticales están llenas con restos de un material pardo oscuro y friable que se extiende por varios centímetros desde la corteza a la materia blanca, algunas de estas áreas no se distinguen de infartos hemorrágicos.¹⁷

Los cambios microscópicos consisten en destrucción y necrosis extensa con hemorragia e infiltrado celular mononuclear y polimorfonuclear en cantidades variables, pero las amebas son lo más sobresaliente de la lesión. En los tejidos viables el hallazgo característico es una inflamación granulomatosa. Los granulomas recientes pueden tener amebas en su centro; mientras que los granulomas viejos, compuestos por algunos histiocitos y células gigantes, engloban a trofozoítos y quistes parasitarios. Los quistes se encuentran en diferentes estados de desintegración y son finalmente destruidos por células macrofágicas. Los parásitos suelen resaltar poco en el tejido necrótico; no así en el tejido viable, donde son más nítidos y numerosos, usualmente siguiendo los espacios de Virchow-Robin y alrededor y dentro de las paredes vasculares de los vasos sanguíneos de tamaño mediano y grande. Algunos vasos sanguíneos pequeños tienen necrosis fibrinoide.¹⁷

Esta entidad no tiene un tratamiento efectivo, sin embargo, de forma anecdótica se han usado tratamiento combinado de ketoconazol, rifampicina y cotrimoxazol.¹⁷

Toxoplasmosis

Es un padecimiento raro con excepción de los inmunosuprimidos. El agente causal es *Toxoplasma gondii* que es un protozoo intracelular obligado, el cual habita en los gatos domésticos y que en mujeres embarazadas puede producir toxoplasmosis congénita. Este protozoo existe en tres formas: taquizoítos, quistes de tejido (con bradizoítos) y ooquistes (con esporozoítos).¹⁸ Los seres humanos pueden ser infectados con *Toxoplasma gondii* por ingestión o manipulación de carne mal cocida o cruda (sobre todo carne de cerdo y cordero) que contienen ooquistes excretados en las heces de los gatos infectados. En pacientes con CD4 inferiores a 100 es más factible la anidación de esta infestación, que se caracteriza por manifestaciones neurológicas diversas desde: cefalea, signos focales, alteraciones el estado mental, crisis epiléptica. En histología la demostración de taquizoítos en secciones de tejido o extendidos de fluidos corporales establece el diagnóstico de infección aguda (es difícil demostrar los taquizoítos en secciones de tejido teñido).¹⁸ Se pueden observar múltiples quistes cerca de un área de inflamación necrótica. La tinción de Wright-Giemsa ayuda a identificar el microorganismo. El tratamiento es con trimetoprim-sulfametoxazol y su alternativa con pirimetamina y sulfadiazina.¹⁸

ABSCESO CEREBRAL

Se define como una colección infecciosa focal en el parénquima cerebral. Las localizaciones intracraneales más frecuentes son: frontal, temporal, fronto-parietal, cerebelar y occipital. La incidencia varía dependiendo de la región, en los países en desarrollo es del 8%.¹⁹

Los principales factores predisponentes son: focos de infección contigua asociada, traumatismo craneoencefálico, diseminación infecciosa hematogena desde un foco distante y criptogénico. También se ha asociado con accidentes cerebrovasculares, inmunosupresión, VIH, traumatismos e infecciones de cabeza y cuello. Puede ocurrir posterior a procedimientos neuroquirúrgicos¹⁹

La etiología más común es bacteriana y puede acceder al parénquima cerebral por diseminación directa que constituye el 40% de los casos, los cuales suelen ser únicos; o por diseminación hematogena que comprende el 60% restante, en esos casos suelen ser abscesos múltiples. El absceso puede aparecer meses a años después del factor precipitante. La etiología microbiológica depende del sitio de infección primaria. Los microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan son anaerobios; Estreptococos

aerobios y microaerofílicos como *Streptococcus anginosus* o el grupo *millieri*. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* y hongos; del 30-60% son polimicrobianos. Los patógenos aeróbicos incluyen posterior a traumatismo los más frecuentes son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp* y *Staphylococcus aureus*. La lesión comienza como un área localizada de cerebritis temprana, durante los días 1-3 se le llama cerebritis temprana, los días 4-9 cerebritis tardía, días 10-13 encapsulación temprana y días 14 en adelante encapsulación tardía, estos dos últimos estadios corresponden al absceso ya conformado con pared.¹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tiene un pródromo inespecífico con cefalea habitualmente del lado del absceso, la cual es insidiosa, pero progresiva en intensidad, persistente y refractaria a tratamiento. Los abscesos de la fosa posterior ocasionan cefalea occipital y se pueden acompañar de síntomas de hipertensión intracraneal. Posteriormente aparecen confusión y crisis convulsivas focales o generalizadas en el 25% de los casos. Días a semanas después se pueden encontrar déficits focales de tipo motor, sensitivo o cognitivo. Fiebre, leucocitosis y meningismo en el 15%.¹⁹

DIAGNÓSTICO

La combinación de cualquiera de estos síntomas; cefalea, fiebre y focalización neurológica deben hacer sospechar en lesión focal. Es indicativo realizar neuroimagen con medio de contraste y posteriormente punción lumbar.¹⁹

TRATAMIENTO

Debe buscarse el origen del foco infeccioso. El tratamiento se divide en 2 grupos; conservador-médico y quirúrgico. Se individualiza cada caso y se consideran factores como la edad, comorbilidades, estado de inmunosupresión, número, localización, tamaño y estadio de las lesiones.¹⁹

PRIONES

Los priones son partículas proteicas mal sintetizadas e infectantes que producen un proceso esponjiforme en el cerebro, denominado encefalopatía esponjiforme. Estas enfermedades suelen surgir como mutaciones esporádicas en seres humanos. Aunque

puede ser hereditaria, también puede adquirirse por ingerir derivados de carne contaminada, o por trasplante de tejidos contaminados. Las enfermedades por priones comparten ciertas características neuropatológicas comunes, como la pérdida neuronal, proliferación de células gliales, ausencia de respuesta inflamatoria, la presencia de pequeñas vacuolas en el neuropilo que da una apariencia esponjiforme y la presencia de proteína priónica resistente a la proteasa.²⁰ La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es considerada la más frecuente de las originadas por priones en seres humanos. Su incidencia se calcula en un caso por cada millón de habitantes; en 80-85% de los casos se adquiere al ingerir una proteína malformada que se transforma en el prion PrP^{sc}, aunque se reconocen de tipo esporádico, genético, iatrogénico y variantes.²⁰

La fisiopatología gira en torno a una proteína mal plegada que posee la capacidad de convertir y conferirle a otras proteínas idénticas propiedades “infectantes”, además de la resistencia a las técnicas habituales de destrucción por calor y esterilización y a las proteasas que se acumulan en los lisosomas y polimerizan estructuras similares al amiloide, dando al cerebro su característico aspecto esponjiforme.²⁰

Casi siempre inicia de forma insidiosa y con manifestaciones inespecíficas, como: trastornos del sueño, fatiga, fallas en la coordinación y deterioro cognitivo que progresa rápidamente postrando al individuo, para entonces tener la triada característica de demencia rápidamente progresiva, sacudidas mioclónicas y complejos de ondas lentas periódicas en el electroencefalograma.²⁰

JUSTIFICACIÓN

- Magnitud del problema

- La incidencia de neuroinfección en los países desarrollados se estimó que era de 0,6-4 casos anuales por cada 100 000 adultos 10 veces mayor en países subdesarrollados o en vías de desarrollo.
 - La mortalidad por neuroinfección varió dependiendo el agente etiológico, y factores como edad, enfermedades concomitantes, diagnóstico oportuno (12,5 -48.7%).
 - El tratamiento de un paciente con neuroinfección tiene mayor cantidad de gastos asistenciales.
 - En el Hospital General «Dr. Miguel Silva» durante el periodo 2004 al 2019 se realizaron 287 autopsias con diagnósticos de defunción de causa infecciosa, de las cuales 52 correspondieron a neuroinfección.
- Trascendencia
 - Este estudio contribuyó a conocer y clasificar a los microorganismos responsables de neuroinfección que se presentaron con mayor frecuencia en casos de autopsia en el Hospital General «Dr. Miguel Silva» para un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Contribución
 - El conocimiento de los agentes causantes de neuroinfección más comunes en el hospital va a ayudar a un diagnóstico anticipado, lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad y puede evitar futuras complicaciones.
- Vulnerabilidad
 - Se amplió la sospecha de los agentes etiológicos.
 - Se determinó cuáles son los microorganismos que más se asocian a neuroinfecciones en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.
- Factibilidad

- En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” existen expedientes, protocolos de autopsia y material (bloques de parafina y laminillas) con diagnóstico de neuroinfección.
- Este estudio no implicó un costo adicional para el hospital.
- Se trató de un estudio de bajo riesgo ya que no implicó ninguna exposición al paciente.
- Existió el personal calificado para llevar a cabo dicho estudio.
- Clasificación ética
 - El riesgo de este estudio fue menor al mínimo dado que se revisaron muestras y resultados de patología

Objetivo general

Identificar los microorganismos por estudio de autopsia en pacientes con neuroinfección.

Objetivos específicos

- 1.- Identificar edad y sexo más afectados en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.
- 2.- Conocer las enfermedades concomitantes en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.
- 3.-Establecer la causa más frecuente por histología y cultivo en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.
- 4.-Catalogar de forma general a los microorganismos encontrados en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.

Hipótesis de trabajo.

Al tratarse de un estudio descriptivo no es necesaria una hipótesis

Material y Métodos

Diseño de estudio

Tipo y clasificación del estudio:

Descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Universo o población

Protocolos de autopsias con muestra a conveniencia con diagnóstico definitivo de neuroinfección del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Muestra

Protocolos de autopsias con diagnóstico definitivo de neuroinfección del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” que cuenten con laminillas con cortes histológicos de encéfalo en el periodo de los años 2004-2019.

Definición de las unidades de observación

Protocolos de autopsias con muestra a conveniencia con diagnóstico definitivo de neuroinfección del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” que cuenten con laminillas de cortes histológicos de encéfalo en el periodo de los años 2004-2019.

Definición del grupo control

No aplica

Criterios de inclusión

- 1.- Protocolos de autopsias de pacientes con neuroinfección en el Hospital General «Dr. Miguel Silva» en el periodo del 2004-2019.
- 2.- Laminillas de cortes histológicos de autopsias.

Criterios de exclusión

- 1.-Protocolos de autopsia incompletos.
- 2.-Ausencia de protocolos de autopsia.
- 3.- Laminillas dañadas.

Criterios de eliminación

No aplicable

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1.- Identificar edad y sexo más afectados en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.	Edad	Variable discreta	Años cumplidos
	Sexo	Variable dicotómica	Femenino Masculino
2.- Conocer las enfermedades concomitantes en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.	Enfermedades preexistentes A) DM2 B) HTA C) Cirrosis hepática D) VIH E) Drogadicción F) Otras_____	Variable cualitativa dicotómica Variable cualitativa dicotómica Variable cualitativa dicotómica Variable cualitativa dicotómica	SI () NO () SI () NO () SI () NO () SI () NO ()

		dicotómica	
		Variable cualitativa discreta	
3.-Establecer la causa más frecuente por histología y cultivo en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.	<p>Clasificación morfológica, histoquímica y por cultivo</p> <p>Patrón histológico compatible o agente causal identificado.</p> <p>Patrón inflamatorio identificado (histología)</p> <p>A) Inflamación aguda</p> <p>B) Inflamación crónica (manguitos perivascular es)</p> <p>C) Inflamación</p>	<p>Variable cualitativa dicotómica</p> <p>Variable cualitativa dicotómica</p> <p>Variable cualitativa dicotómica</p> <p>Variable cualitativa dicotómica</p>	<p>SI () NO ()</p> <p>SI () NO ()</p> <p>SI () NO ()</p>

	granulomatosa	dicotómica	SI () NO ()
	D) Daño endotelial, hemorragia focal aguda	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	E) Necrosis focal	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	F) Ulceración	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	Histoquímica:		
	A) PAS	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	B) Ziehl Neelsen	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	C) Grocott	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	Cultivo microbiológico:		

	Se realizó cultivo	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	Resultado positivo	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	Microorganismo identificado: _____		
4.-Catalogar de forma general a los microorganismos encontrados en autopsias de pacientes con diagnóstico de neuroinfección.	A) Bacterias	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	B) Virus	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	C) Hongos	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	D) Parásitos	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()
	E) Priones	Variable cualitativa dicotómica	SI () NO ()

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información:

- Se buscaron todos los protocolos de autopsias con diagnóstico de neuroinfección en los registros del Departamento de Anatomía Patológica.
- Se respetaron todos los criterios de inclusión y exclusión en los protocolos recabados.
- Se recabaron todos los protocolos de autopsias la edad, sexo, comorbilidades, los resultados de cultivos y la descripción histológica de las laminillas correspondientes a encéfalo, tanto las teñidas con hematoxilina y eosina como las teñidas técnicas de histoquímica especiales para la identificación de agentes infecciosos.
- Se solicitaron todas las laminillas de los casos de autopsias por neuroinfección del área de archivo del Departamento de Anatomía Patológica, tanto las teñidas con hematoxilina y eosina como las teñidas con técnicas de histoquímica especiales para identificación de agentes infecciosos.
- Se ordenaron laminillas de casos seleccionados.
- Se revisaron las laminillas y protocolos de autopsia por el médico residente y asesor clínico.
- Se hizo una búsqueda intencionada de patrón histológico y microorganismos por microscopía.
- Se recolectaron todos los datos (tipo de microorganismo, edad, sexo, enfermedades concomitantes, registro de cultivos en caso de ser existentes) Anexo 1.
- Se tabularon los datos.
- Se analizaron e interpretaron los datos.
- Se reviso la tesis con los asesores.
- Impresión y presentación.

Prueba piloto

No aplicó

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se utilizó estadística descriptiva para variables cuantitativas: 1) medidas de tendencia central (media, mediana y moda); 2) medidas de dispersión (rango, desviación estándar, coeficiente de variación); 3) para variables cualitativas frecuencias y porcentajes. La información se presentó en gráficas y tablas.

Aspectos éticos:

Este estudio se realizó de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, según fue definido en la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios Éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud. Conforme a dicho reglamento, esta investigación se clasificó como: intervención sin riesgo “Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (página 424, capítulo 1, artículo 17)” y se ajustó a los principios científicos y éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para realizar estudios de investigación en Humanos.

En el presente estudio no se realizó ningún procedimiento que atente contra la integridad física y/o moral de las personas que se involucrarán en él. El investigador principal que realizó este estudio es un personal calificado y capacitado con experiencia para realizar dicha tarea. La identificación de los pacientes se mantendrá salvaguardada en el principio de confidencialidad.

Se respetaron cabalmente las encomiendas de la declaración Helsinki de 1964, revisado por última vez en el 2004, los principios contenidos en el Código Núremberg, y el Informe Belmont, y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Comité de Ética en Investigación

Este protocolo de investigación se sometió a consideración y fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2019 se analizaron 52 protocolos de autopsia, de los cuales 46 cumplieron con criterios de inclusión en el estudio y fueron analizados en el laboratorio de Anatomía patológica del hospital general Dr. Miguel Silva, los pacientes presentaron una media de edad de 34 años (DE 16.71) con una edad mínima de 14 años y edad máxima de 82 años. De los cuales 9 eran mujeres (19.6%) y hombres eran 37 (80.4%). En el que se observa que los hombres presentaron un mayor porcentaje de neuroinfección. (Tabla 1)

Tabla 1. Grupo etario de los pacientes sometidos a autopsia por neuroinfección.

	GRUPO ETARIO						
	14-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	76-85
Cantidad de casos	19	11	4	6	4	0	2

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dentro de las comorbilidades más frecuentes, en la población estudiada, se encontraron: 23 (50.0 %) que cursaron con algún tipo de toxicomanías y 7 (15.2%) con Diabetes Mellitus. (Tabla 2).

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con neuroinfección sometidos a autopsia según su frecuencia.

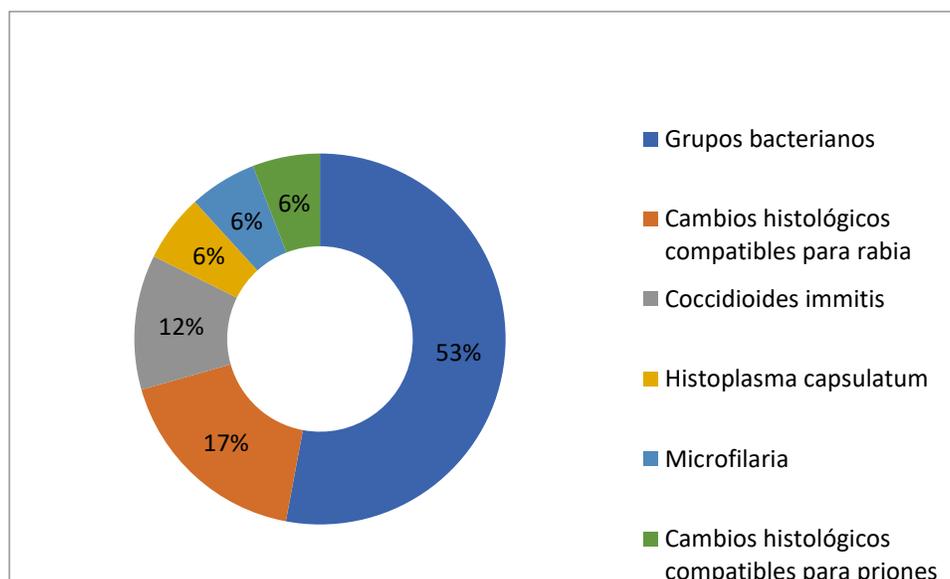
COMORBILIDADES	PORCENTAJE
Toxicomanías	23(50.0%)
Diabetes Mellitus tipo 2	7 (15.2%)
Hipertensión arterial sistémica	4 (8.7%)
VIH	3(6.5%)
Cirrosis hepática	3(6.5%)
Otras	10(21.7%)

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Al examen histopatológico, en el 63% de los casos no se identificaron microorganismos y 37% fueron identificados, y de estos últimos, los de mayor frecuencia corresponden a

grupos bacterianos en un 53%, seguido por cambios histológicos compatibles para rabia en un 17 %. (Figura 1)

Figura 1. Microorganismos o patrón histológico identificado por histología



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Se realizaron tinciones especiales al 39.1% de los casos que corresponde a 18 casos, de los cuales 8 (44.44%) resultaron positivos a microorganismos. Las tinciones especiales que fueron realizadas en estos casos corresponden a PAS, ZN y Grocott, cuyos resultados se mencionan en la tabla 4.

Tabla 4. Tinciones especiales utilizadas para la identificación de microorganismos

Tinción especial	Realizadas	Positivas
PAS	10	4
Ziehl Neelsen	4	3
Grocott	4	1

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

En cuanto a los patrones inflamatorios observados con mayor frecuencia, corresponden al siguiente orden; en primer lugar, la inflamación crónica/manguitos perivasculares (Figura

2) en 46 casos (100%), en segundo lugar, la inflamación aguda (Figura 3) en 28 casos (60.8%), en tercer lugar, la inflamación granulomatosa (Figura 4) en 8 casos (17.4%), en último lugar el daño endotelial, necrosis focal y ulceración, con 0 casos (0%) el 0% de los casos. (Tabla 5)

Tabla 5. Patrón inflamatorio en las autopsias por neuroinfección según su frecuencia.

Inflamación aguda	28 (60.8%)
Inflamación crónica (manguitos perivasculares)	46 (100%)
Inflamación granulomatosa	8 (17.4%)
Daño endotelial	0%
Necrosis focal	0%
Ulceración	0%

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

De los 46 casos a 12 (26.1%) se les realizó cultivo y de estos 7 fueron positivos (15.2%). Los microorganismos encontrados en estos 7 cultivos fueron: *Staphylococcus sp.coagulasa negativo*, *streptococcus beta hemolítico del grupo B*, *Streptococcus pneumoniae*, *Coccidioides immitis*, *Staphylococcus aureus*.

En la clasificación histopatológica general de microorganismos, el 56.5% de los casos resulto inespecífica, el 23.9% a bacterias (Figura 5), el 6.5% a virus (Figura 6), el 8.7 % a hongos (Figura 7, Figura 8,), el 2.2% a parásitos (Figura 9) y el 2.2% a priones (Figura 10).

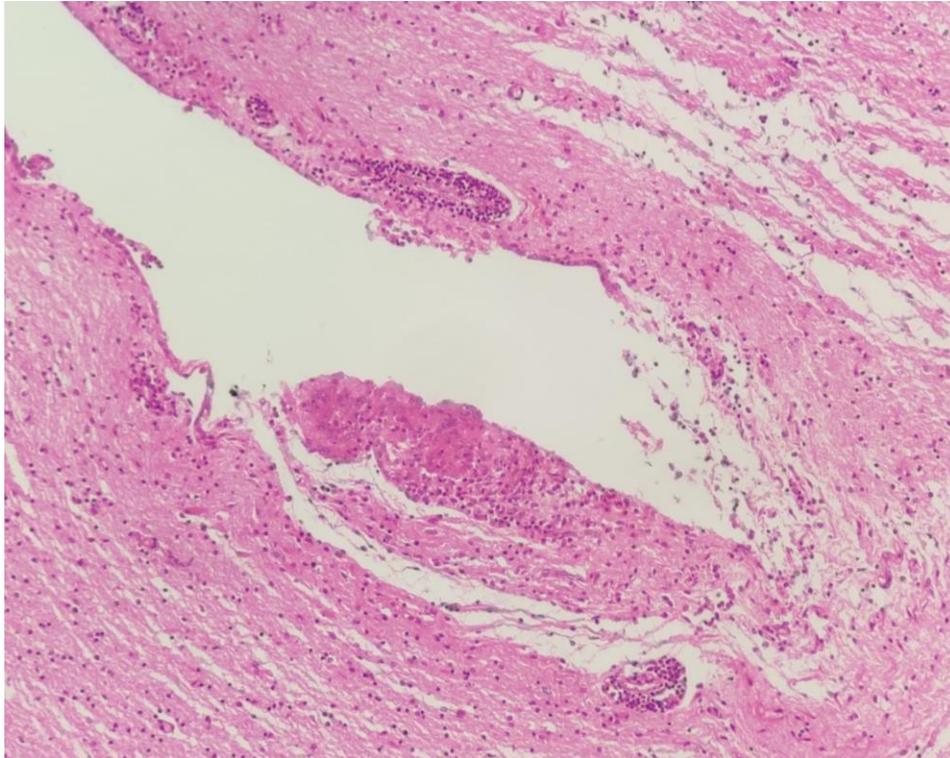
Tabla 6. Clasificación general de los microorganismos

Inespecífica	26 (56,5 %)
Bacterias	11 (23,9 %)
Hongos	4 (8,7 %)
Virus	3 (6,5 %)
Parásitos	1 (2,2 %)
Priones	1 (2,2 %)

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

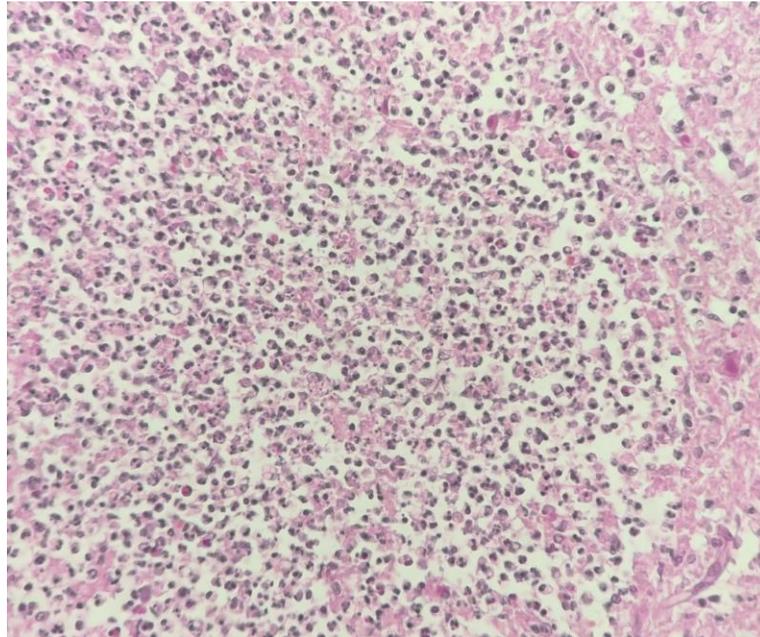
FOTOMICROGRAFIAS DE MICROORGANISMOS Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN CORTES HISTOLÓGICOS

Figura 2. Patrón inflamatorio crónico “manguitos perivasculares”. (Tinción
hematoxilina y eosina. 40x)



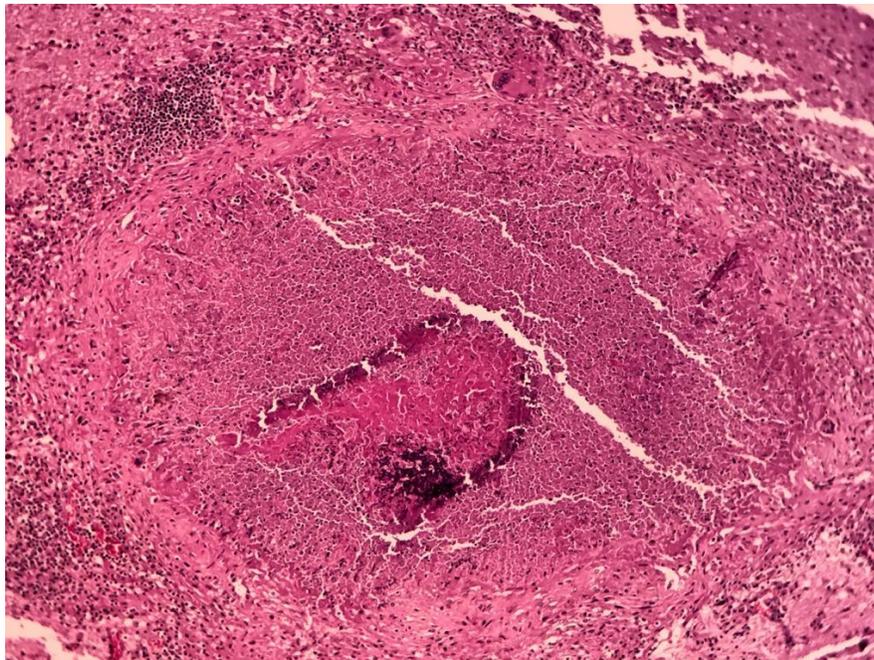
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel
Silva”

Figura 3. Patrón inflamatorio agudo. (Tinción hematoxilina y eosina. 40x)



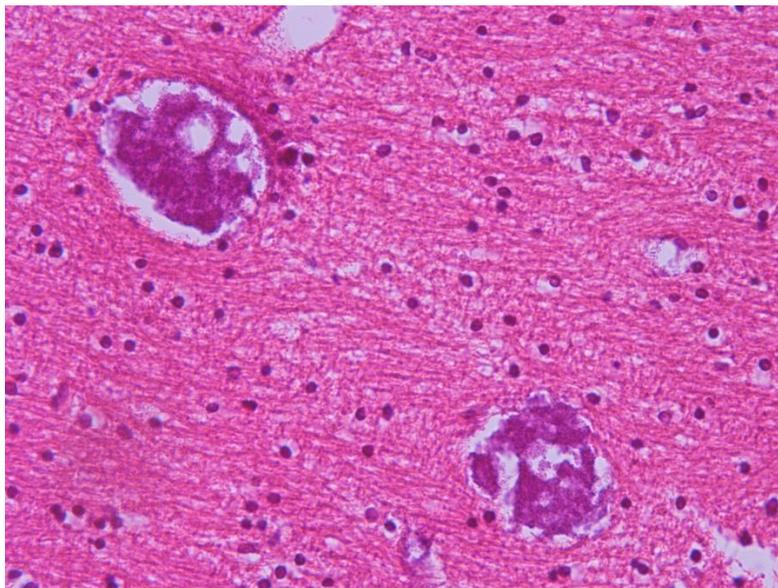
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 4. Patrón inflamatorio granulomatoso (Tinción hematoxilina y eosina. 40x)



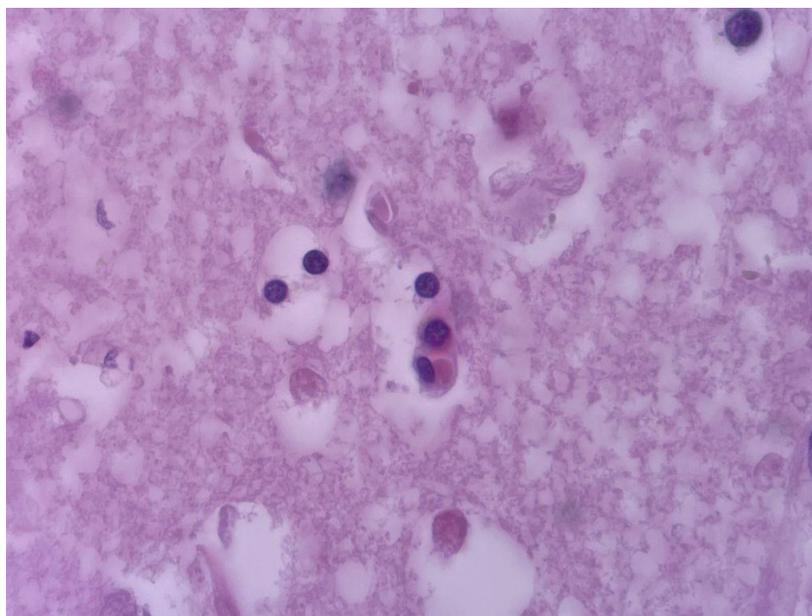
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 5. Colonias bacterianas. (Tinción hematoxilina y eosina. 40x)



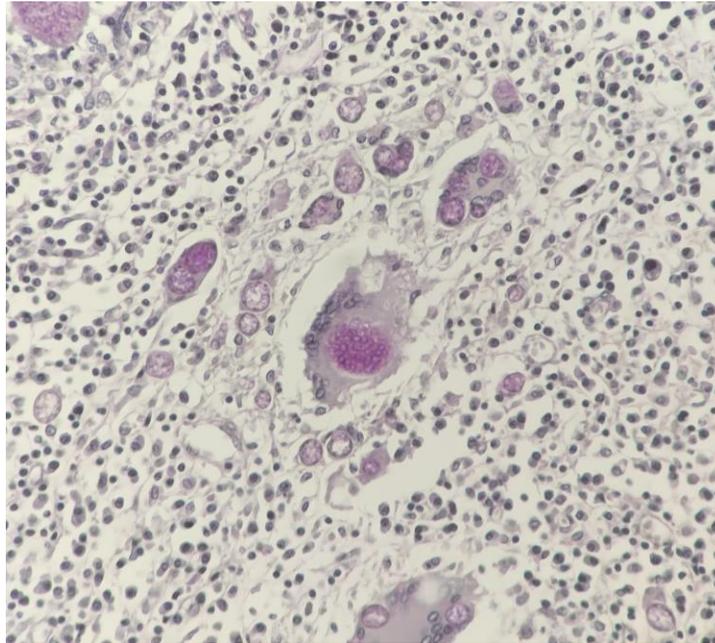
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 6. Rabia. Cuerpo de Negri. (Tinción hematoxilina y eosina. 100x)



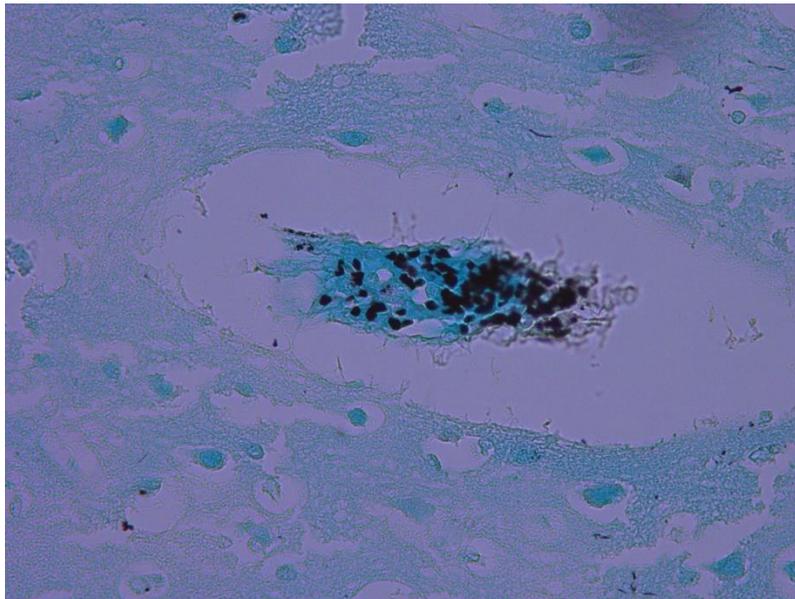
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 7. Hongo. *Coccidioides immitis*. (Tinción hematoxilina y eosina. 100x)



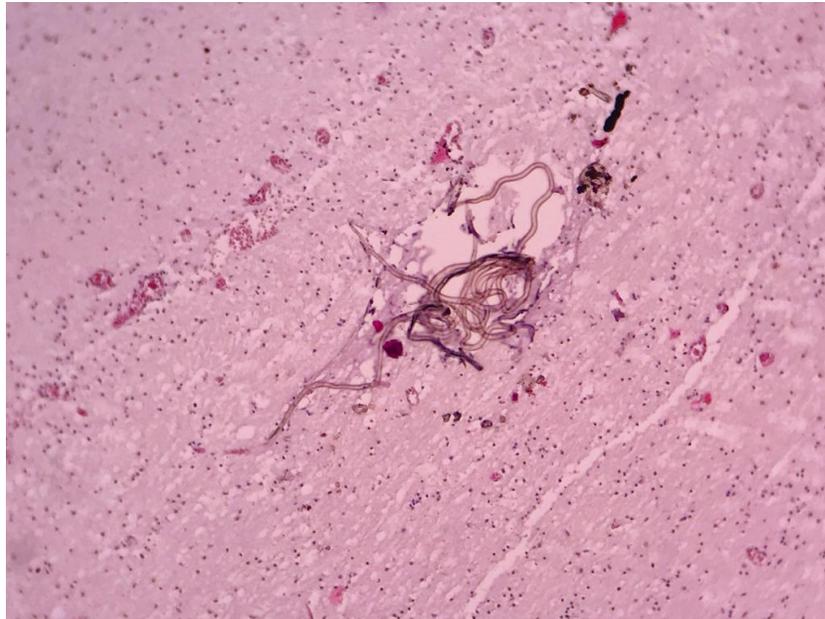
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 8. Hongos. *Histoplasma Capsulatum*. (Tinción grocott. 100x)



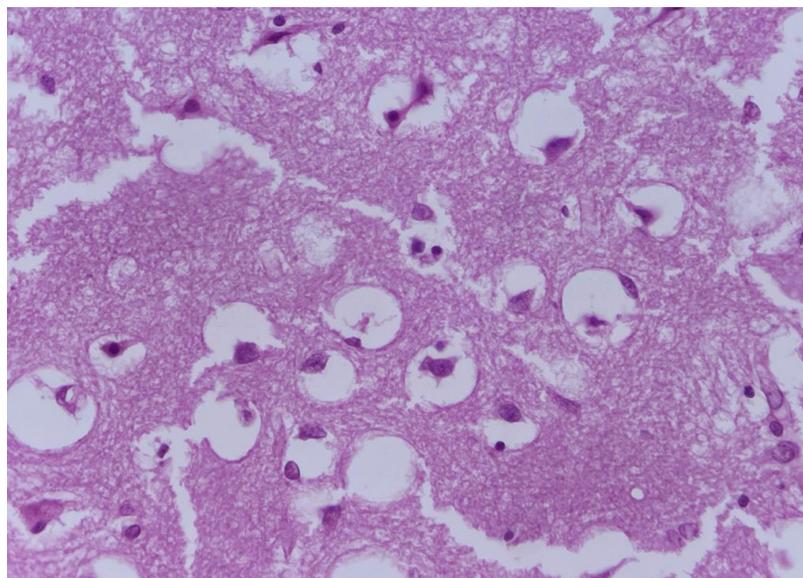
Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 9. Parásito. *Larva migrans*. (Tinción hematoxilina y eosina. 40x)



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Figura 10. Priones. Espongiosis. (Tinción hematoxilina y eosina. 40x)



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DISCUSIÓN

En el grupo de pacientes estudiados se encontró que el rango de edad en el que con mayor frecuencia se presentó neuroinfección fue entre los 14 y 25 años de edad afectando más a los hombres que a las mujeres, esto último coincide con lo reportado en los artículos revisados, pero en lo correspondiente a la edad, García A, y cols en el 2015 menciona que la edad en la que se presentan con mayor frecuencia las defunciones por neuroinfección corresponde a una edad media de $59 \pm 17,3$.²¹

Las enfermedades concomitantes que se encontraron en los casos estudiados fueron: toxicomanías, diabetes mellitus tipo II, infección por virus de inmunodeficiencia humana y cirrosis hepática, a nivel internacional estas enfermedades se relacionan con la presencia de neuroinfección por lo que cabe destacar que en la población estudiada podemos decir que las toxicomanías representaron el 50% de factor de riesgo frente a las otras enfermedades preexistentes, para presentar dicha complicación neurológica. Si bien algunos autores hacen referencia a estos factores de riesgo, en sus estudios se refieren con distinto porcentaje de frecuencia en comparación con el presente estudio, tal es el caso de Laínez J, y cols en el 2018.²²

Al evaluar las laminillas, en el 37% de los casos se logró identificar el agente etiológico o cambios histológicos muy sugestivos. De este porcentaje, el 6% corresponde a cambios histológicos compatibles con priones, el 6% a *microfilarias*, el 6% a *Histoplasma Capsulatum*, el 12% a *Coccidioides Immitis*, así como cambios histológicos compatibles con rabia en un 17%, diferentes grupos bacterianos en un 53%. El porcentaje faltante que corresponde al 63% se categorizó como inespecífico, en estos no se observó agente causal por histología, pero en la totalidad de los casos estudiados se identificó alguno de los patrones inflamatorios que fueron investigados de forma intencionada, en algunos de los casos incluso fue posible identificar más de un patrón inflamatorio; cabe mencionar que dentro de los patrones inflamatorios, el que se presentó en todos los casos corresponde al de “inflamación crónica (manguitos perivasculares)”; seguido de la “inflamación aguda”, el cual se identificó en 28 (60.8%) casos y por último el patrón de “inflamación granulomatosa”, el cual se encontró en 8 (17.4%) casos. Sin embargo, a pesar de tener los componentes histológicos correspondientes a un proceso inflamatorio, en la mayoría de ellos no fue posible identificar el agente etiológico causal o los cambios citopáticos orientadores para algún agente infeccioso específico. En la literatura revisada

no se encontraron estudios en los que se pretendiera clasificar a los microorganismos de casos de autopsia por neuroinfección agrupando las características histológicas propias del microorganismo, su efecto sobre tejido encefálico, patrones inflamatorios y cultivo en conjunto.

Tomando en cuenta las características antes mencionadas, se estableció una clasificación general de los microorganismos encontrados. Un caso correspondió a cambios histológicos compatibles por priones, un caso a parásitos, tres casos a virus, 4 casos a hongos, 11 casos a bacterias y 26 casos fueron inespecíficos. Los datos encontrados en la literatura referentes a esta clasificación son limitados, y en la mayoría hacen referencia a cada agente etiológico por separado. El estudio que tuvo mayor similitud al nuestro, ya que hace mención de varios agentes etiológicos, fue el realizado Regla I y cols, sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio no concuerdan con los nuestros ya que no corresponden totalmente a los microorganismos que encontramos, pero si en relación a que la mayoría de sus casos están relacionados a infecciones de origen bacteriano.²⁵

En términos generales se puede exponer que es poca la experiencia que se tiene entre los cambios morfológicos correlacionados con cultivos postmortem.

Conclusiones.

- 1.- Se concluye que el rango de edad de 14-25 años fue el más afectado en los casos de autopsias por neuroinfección analizados, predominando el sexo masculino.
- 2.- Las enfermedades concomitantes que se identificaron con más frecuencia corresponden a toxicomanías y Diabetes Mellitus tipo 2.
- 3.- El agente etiológico más frecuentemente identificado por histología y cultivo corresponde a grupos bacterianos, pero la caracterización específica de estos grupos bacterianos no pudo ser determinada, ya que, de la totalidad de los casos estudiados, el porcentaje de cultivos y tinciones especiales realizadas corresponde a 26.1% y 39.1%, esto corresponde a una cantidad poco significativa para ser evaluada para los fines requeridos de este estudio.
- 4.- Se realizó una clasificación general de los microorganismos, en la cual se concluyó que la categoría de inespecífica representa el mayor porcentaje con un 56.5%.

Recomendaciones

Dados los resultados de este estudio nos vemos en la imperiosa necesidad de la implementación de métodos rápidos de apoyo interdisciplinario dentro de Hospital General “Dr. Miguel Silva” que consisten en realización de cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo en pacientes con diagnóstico de neuroinfección, ya sea durante su estancia hospitalaria o postmortem en la sala de autopsias, esto en el caso de que el desenlace sea fatal y no se realizaran los cultivos durante su estancia hospitalaria. Esto con la finalidad de hacer una determinación certera de los agentes infecciosos más frecuentemente encontrados en pacientes con diagnóstico con neuroinfección, ya que aunque la determinación puede ser tardía por el tiempo requerido para la obtención de resultados por medio de cultivo, y a que el estudio histopatológico suele ser realizado postmortem, por la naturaleza de este tipo infecciones, las cuales suelen progresar hacia el deterioro con rapidez, por lo que tener información sobre los microorganismos más frecuentemente encontrados en este hospital es ayuda para establecer un estudio epidemiológico y de la misma manera un tratamiento temprano, cuando aún se esté en la espera de resultados definitivos por cultivo, que guíen el tratamiento de forma más específica.

Se recomienda la realización de estudios posteriores, donde se pretenda determinar con certeza los agentes de neuroinfección más frecuentes en el hospital “Dr. Miguel Silva”, donde previamente se hayan implementado el uso estandarizado de cultivo de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo en pacientes finados o no finados con diagnóstico de neuroinfección, y en los primeros la realización de autopsia para la realización del estudio histopatológico, ya que con posterioridad, se contribuiría de manera determinante en la morbimortalidad de pacientes con diagnóstico de neuroinfección, pues se contaría con la información sobre cuales agentes infecciosos son los que se esperaría encontrar, y así guiar el tratamiento de forma temprana, cuando aún se está a la espera de los resultados del cultivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valle-Murillo M, Carrillo Amparo. Infecciones del Sistema Nervioso Central, parte 1: Meningitis, Encefalitis y Absceso cerebral. *Rev Mex Neuroci.* 2017; 18: 51-65.
2. García S, Sauri-Suarez S, Meza E, Arrazola-Cortes E, et al. Procesos infecciosos del sistema nervioso central en el preludio del siglo XXI; Una revisión analítica. *Med Int Mex;* 2013; 29: 276-287.
3. Robertson F, Lepard, Mekary R, Davis M, Yunusa I, et al; Epidemiology of central nervous system infectious diseases: a meta-analysis and systematic review with implications for neurosurgeons worldwide. *J Neurosurg.* 2018; 15: 1-20.
4. Pokor M. Patogénesis and clasificación of central nervous system infection. *EJIFCC.* 2004; 15, 2004: 68-71.
5. Beltrán P J, Pérez J, Fernández-Rodríguez A. Muerte súbita por sepsis meningocócica: diagnóstico post mortem. *Cuad Med Forense.* 2014; 20: 201-205.
6. Fernandez-Rodriguez A, Moretin-Campillo B. Protocolo de actuación forense ante la sospecha de meningitis bacteriana y shock séptico fulminante. *Cuad Med Forense.* 2004; 37: 07-19.
7. Vargas-Sanabria M, Guzmán-Cervantes R. Meningitis Aguda por streptococcus constellatus: a propósito de un caso fatal. *Med Leg Costa Rica.* 2011; 28: 83-87.
8. Morell-Úbeda C, Cebrián-García I, et al. Meningitis por *Listeria monocytogenes* en paciente inmunocompetente. *Pediatría atención primaria.* 2016; 18: 15-18.
9. Engelen-Lee J Y, Koopmans M, Brouwer M, et al. Histopathology of *Listeria* Meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018; 77: 950-957.
10. Morales-Aguirre J J. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. *Boi Med Hosp Infant Mex.* 2006; 63: 332-346.
11. Mantilla J C, Buitrago C A, Arocha J, Pradilla G, et al. Correlación clinicopatológica en pacientes inmunocompetentes con Meningitis Tuberculosa, reporte de casos de autopsia en el Hospital Universitario de Santander-Colombia. *Rev Univ Ind Santander.* 2012; 44: 57-66.
12. Bahi S, Lyons J. *Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical.* Springer Science. 2015; 17: 1-6.
13. Gavito-Higuera J, Birgit-Mullins C, Ramos-Duran L, et al. Fungal infection of the central nervous system: a pictorial review. *J Clin Imaging Sci.* 2016; 6: 1-6.

14. Ptaszynska-Sarosiek I, Dunaj J, Zajkowska A, et al. Post-mortem detection of six human herpesviruses (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6) in trigeminal and facial nerve ganglia by PCR. *PeerJ*. 2019; 20: 01-16.
15. Kumar B, Manuja A, et al. Zoonotic viral Diseases of equines and their impact in humans and animal health. *Open Virol J*. 2018; 12: 80-98.
16. Llamas-López L, Orozco-Plascencia E. Rabia; infección viral del sistema nervioso central. *Revista mexicana de neurociencias*. 2009; 10,2009: 212-219.
17. Oddo D. infecciones por amebas de vida libre Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anatomoclínicos. *Rev Chil Infect*. 2006; 23 (3): 200-214.
18. Velastegui-Mendoza M, Touriz-Bonifaz M A, et al. Estudio retrospectivo de toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Revista científica de investigación, actualización de mundo de las ciencias*. 2017; 1: 566-567.
19. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017; 38: 8-12.
20. Will R, Ironside J. Sporadic and Infectious Human Prion Diseases. *CSH Perspect Med*. 2017; 7: 1-21.
21. García Gómez A, Amador Carpio M, Pradere Pensado JC, Nistal Mena J, Gutiérrez Gutiérrez L. Pacientes con infección del sistema nervioso central. *Rev Cub Med Mil*. 2015 Mar.
22. Laínez J, Lázaro J, Yamileth B. Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de la meningitis bacteriana en un hospital escuela. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2018; 19(5):19-26.
23. Arranz E, Trillo G, Ruiz A, Ares S. Prionopatías: las encefalopatías por priones. *SEMERGEN*. 2010;36(8):443-448.
24. Schut E, Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Practical Neurology*. 2008; 8: 8-23.
25. Regla I, Gómez N, Ruiz D, Riol J. Caracterización clínica de pacientes con infecciones del sistema nervioso central en un centro de atención terciaria. *Revista Cubana de Medicina*. 2020;59(3).

Clasificación de los agentes causales encontrados

- A) Bacterias () Sí () No
- B) Virus () Sí () No
- C) Hongos () Sí () No
- D) Parásitos () Sí () No
- E) Priones () Sí () No