



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Caracterización demográfica, clínica y hallazgos del líquido cefalorraquídeo en infecciones del Sistema Nervioso Central de pacientes con inmunosupresión asociada a tumores sólidos y neoplasias hematolinfoides en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2010 – 2020. Un estudio descriptivo y retrospectivo.

Michael Andrés Ariza Varón

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna

Especialidad en Neurología Clínica

Bogotá, Colombia

Enero de 2022

Caracterización demográfica, clínica y hallazgos del líquido cefalorraquídeo en infecciones del Sistema Nervioso Central de pacientes con inmunosupresión asociada a tumores sólidos y neoplasias hematolinfoides en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2010 – 2020. Un estudio descriptivo y retrospectivo.

Michael Andrés Ariza Varón

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Especialista

en:

Neurología Clínica

Directora:

Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado, MD, MSc
Universidad Nacional de Colombia
Instituto Nacional de Cancerología

Codirectora:

Miriam Saavedra, Neurología
Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Infecciones del sistema nervioso en cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH: Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y
Alteraciones Hematológicas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna
Especialidad en Neurología Clínica
Bogotá, Colombia
Enero de 2022

A mi familia, quienes han entregado lo mejor de sí para que yo alcance lo mejor de mí. A mis docentes, quienes marcaron el fantástico camino a recorrer. A las personas que estuvieron siempre en los momentos más difíciles y aquellos que lamentablemente no pudieron estar, pero inspiraron este camino desde un pasado oscuro. A la mujer que con su luz ha esclarecido las ideas y me ha llevado hasta la meta.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Michael Ariza', with a horizontal line drawn underneath it.

Michael Andrés Ariza Varón

Diciembre 29 de 2021

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia, mi alma mater, la cual me ha permitido cambiar el rumbo de mi vida acogiéndome durante mis años universitarios y dándome las herramientas necesarias para hacer nación. A la Dra. Miriam Saavedra Estupiñán, neuróloga clínica, docente de Neurología de la Universidad Nacional de Colombia y directora del trabajo quien fue mi guía en la elaboración de este proyecto y ha seguido con detenimiento cada uno de mis pasos.

Al Instituto Nacional de Cancerología, institución baluarte del conocimiento y la investigación en nuestro país, quienes me han permitido hacer realidad este gran proyecto, especialmente a la Dra. Sonia Cuervo, infectóloga de la institución y docente de la Universidad Nacional de Colombia, por su paciencia y su guía desde el primer hasta el último día, ha sido una asesora que con trabajo y dedicación ha permitido hacer fácil lo imposible.

Contenido

	Pág.
Resumen	VIII
Abstract.....	IX
Lista de figuras	X
Lista de tablas	XI
Lista de Símbolos y abreviaturas	XII
Introducción	1
1. Marco teórico	5
1.1 Neuroinfección y cáncer.....	5
1.1.1 Epidemiología.....	8
1.1.2 Clínica.....	10
1.1.3 Diagnóstico.....	12
1.1.4 Tratamiento.....	14
1.1.5 Etiología.....	14
1.1.5.1 Bacterias.....	14
1.1.5.2 Micosis.....	15
1.1.5.3 Virus.....	16
1.1.5.4 Parásitos.....	17
1.2 Neuroinfección de pacientes oncológicos quirúrgicos	19
1.2.1 Cirugía del Sistema Nervioso Central	19
1.2.2 Cirugía de trasplante	22
1.2.2.1 Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	23
1.1 Neuroinfección en pacientes oncológicos no quirúrgicos	25
1.1.1 No asociadas al tratamiento antineoplásico	25
1.1.2 Asociadas al tratamiento antineoplásico.....	27
1.1.2.1 Secundarias a Quimioterapia e inmunosupresores	27
1.1.2.2 Secundarias a Radioterapia.....	31
2. Metodología.....	36
2.1 Objetivos.....	37
2.1.1 Objetivo Principal.....	37
2.1.2 Objetivos específicos.....	37
2.2 Sujetos de estudio.....	38
2.2.1 Criterios de inclusión:	38

2.2.2	Criterios de exclusión:	39
2.3	Variables de estudio (Ver Anexo A: Formato de recolección)	39
2.4	Procedimientos.....	40
2.4.1	Caracterización de los pacientes incluidos	40
2.4.2	Generación de una base de datos	41
2.4.3	Análisis de la información.....	41
3.	Resultados	42
3.1	Variables demográficas.....	42
3.2	Variables clínicas oncológicas	44
3.3	Variables clínicas neurológicas.....	48
3.4	Paraclínicos.....	48
3.5	Tratamiento	56
3.6	Desenlaces.....	57
4.	Discusión de Resultados.....	59
5.	Limitaciones.....	66
6.	Consideraciones éticas	70
7.	Financiamiento	71
8.	Conflicto de Intereses.....	71
9.	Conclusiones.....	72
9.1	Conclusiones.....	72
9.2	Recomendaciones	73
Bibliografía		74
10.	Anexo A: Formato de recolección.....	88

Resumen

Caracterización demográfica, clínica y hallazgos del líquido cefalorraquídeo en infecciones del Sistema Nervioso Central de pacientes con inmunosupresión asociada a tumores sólidos y neoplasias hematolinfoides en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2010 – 2020. Un estudio descriptivo y retrospectivo.

Introducción: Las infecciones del Sistema Nervioso Central en pacientes oncológicos no han sido evaluadas en Latinoamérica, sin embargo, revisten una gran importancia dada su morbimortalidad.

Objetivos: Describir las características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer hematolinfoide o de órgano sólido con infección del sistema nervioso central.

Pacientes: Se eligieron pacientes en todos los rangos de edad con diagnóstico confirmado de cáncer sólido o hematolinfoide, con líquido cefalorraquídeo positivo para algún microorganismo. Se excluyeron pacientes en quienes los datos no fueran suficientes o confiables.

Diseño: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de los últimos 11 años en el Instituto Nacional de Cancerología-ESE (2010-2020). Se tomaron los resultados positivos del líquido cefalorraquídeo para buscar las variables de interés, se recolectaron los datos en la base RedCap por dos revisores independientes. El análisis de la información se hizo en STATA 16 para posteriormente generar las medidas estadísticas correspondientes.

Resultados: 85 pacientes, edad media de 37 años, predominio masculino, procedencia más frecuente Cundinamarca. Presentaban neoplasia de órgano sólido (70,6%) o hematolinfoide (29,4%) con predominancia de tumores intracraneales. 50% de pacientes tuvieron manejo neuroquirúrgico, 56% quimioterapia y 34,1% radioterapia. El síndrome clínico más frecuente fue la meningitis (57,6%). El 81,2% tuvieron diagnóstico por cultivo, *Staphylococcus* y entero bacterias fueron los gérmenes más frecuentes. Se detectaron también infecciones virales, micóticas y parasitarias. El 98,8% de los pacientes fue tratado con agentes específicos o empíricos y la mortalidad ocurrió en 41,2% de los pacientes.

Conclusiones: Este es el primer estudio en Latinoamérica que evalúa neuroinfecciones y pacientes oncológicos, además el segundo en incluir solo infecciones con germen confirmado y análisis por subgrupos. El tipo de neoplasia y los gérmenes causales difieren de lo reportado en la literatura. Obtuvimos una mayor mortalidad y un porcentaje de secuelas mayor a lo evaluado en estudios previos.

Palabras clave: *Infecciones del sistema nervioso central; meningoencefalitis, neoplasias, neurocirugía, trasplantes, protocolos de quimioterapia combinada, radioterapia.*

Abstract

Demographic, clinical characterization and detection of cerebrospinal fluid in Central Nervous System infections in patients with immunosuppression associated with solid tumors and hematolymphoid neoplasms at the National Cancer Institute in the period 2010-2020. A descriptive and retrospective study.

Introduction: Central Nervous System infections in cancer patients have not been evaluated in Latin America, however they are of great importance given their morbidity and mortality.

Objectives: To describe the demographic, clinical and microbiological characteristics of patients diagnosed with hematolymphoid or solid organ cancer with central nervous system infection.

Patients: Patients in all age ranges with a confirmed diagnosis of solid or hematolymphoid cancer, with positive cerebrospinal fluid for a microorganism, were chosen. Patients in whom the data were not sufficient or reliable were excluded.

Design: Descriptive, cross-sectional and retrospective study of the last 11 years at the National Cancer Institute-ESE (2010-2020). The positive results of the cerebrospinal fluid were taken to look for the variables of interest, the data were collected in the RedCap database by two independent reviewers. The information analysis was done in STATA 16 to later generate the corresponding statistical measures.

Results: 85 patients, mean age 37 years, male predominance, most frequent origin Cundinamarca. They presented solid organ neoplasia (70.6%) or hematolymphoid (29.4%) with a predominance of intracranial tumors. 50% of patients had neurosurgical management, 56% chemotherapy and 34.1% radiotherapy. The most frequent clinical syndrome was meningitis (57.6%). 81.2% had a diagnosis by culture, Staphylococcus and enterobacteria were the most frequent germs. Viral, fungal and parasitic infections were also detected. 98.8% of the patients were treated with specific or empirical agents and mortality occurred in 41.2% of the patients.

Conclusions: This is the first study in Latin America to evaluate neuroinfections and cancer patients, as well as the second to include only infections with a confirmed germ and subgroups analysis. The type of neoplasm and the causative germs differ from that reported in the literature. We obtained a higher mortality and a higher percentage of sequelae than that evaluated in previous studies.

Keywords: *Central nervous system infections; meningoencephalitis, neoplasms, neurosurgery, transplants, combined chemotherapy protocols, radiotherapy.*

Lista de figuras

	Pág.
FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico en infecciones del sistema nervioso central en pacientes inmunocomprometidos con énfasis en pacientes oncológicos	6
FIGURA 2. Principales agentes infecciosos implicados en patología del SNC según el procedimiento o tratamiento específico recibido como terapéutica antineoplásica	35
FIGURA 3. Neoplasias asociadas a neuroinfección en pacientes del INC	45
FIGURA 4. Intervenciones a las cuales habían sido sometidos los pacientes oncológicos previamente al desarrollo de neuroinfección en el INC	46
FIGURA 5. ECOG de los pacientes oncológicos al ingreso a hospitalización en su episodio de neuroinfección. Expresado en porcentajes.....	47
FIGURA 6. Tipos de neuroinfecciones confirmadas en pacientes oncológicos del INC	49
FIGURA 7. Agentes infecciosos más frecuentemente diagnosticados en la población oncológica con neuroinfección del inc entre 2010-2020.....	51
FIGURA 8. Hallazgos en citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) más relevantes para neuroinfección en el paciente oncológico.....	54
FIGURA 9. Mortalidad, complicaciones y secuelas en porcentajes de los pacientes oncológicos que cursaron con neuroinfección en el inc en el periodo 2010-2020	58

Lista de tablas

	Pág.
TABLA 1. Agentes infecciosos implicados en infecciones del SNC en pacientes con neoplasias según mecanismo de inmunocompromiso	7
TABLA 2. Manifestaciones clínicas y agentes infecciosos implicados	11
TABLA 3. Métodos diagnósticos y tratamiento de elección para los agentes causales más frecuentes de infecciones en el snc de pacientes oncológicos	18
TABLA 4. Variables demográficas y socioeconómicas de los pacientes con neoplasias y neuroinfección en el INC 2010-2020	43
TABLA 5. Variables clínicas neurológicas. Síntomas, signos y síndromes identificados en los pacientes oncológicos con neuroinfección	48
TABLA 6. Hallazgos imagenológicos de los pacientes oncológicos con neuroinfección en diferentes modalidades de imagen del sistema nervioso central	55
TABLA 7. Número y porcentajes correspondientes a pacientes tratados con algún esquema antimicrobiano empírico o dirigido para una infección del SNC confirmada en el INC 2010-2020	57
TABLA 8. Comparativo de estudios de neuroinfección en paciente oncológico	64

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolo	Término	Grupo
ADA	Adenosín Deaminasa	Diagnóstico
BHE	Barrera hematoencefálica	Localización
CMV	Citomegalovirus	Agente infeccioso
EEG	Electroencefalograma	Diagnóstico
EI	Endocarditis infecciosa	Enfermedad
IG	Inmunoglobulina	Tratamiento
LCR	Líquido Cefalorraquídeo	Diagnóstico
LLA	Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad
LLC	Leucemia Linfoide Crónica	Enfermedad
LMA	Leucemia Mieloide Aguda	Enfermedad
LMC	Leucemia Mieloide Crónica	Enfermedad
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Enfermedad
MBA	Meningitis Bacteriana Aguda	Enfermedad
ME	Meningoencefalitis	Enfermedad
MM	Mieloma Múltiple	Enfermedad
NH	Neoplasias hematológicas	Enfermedad
NM	Neoplasias malignas	Enfermedad
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa	Diagnóstico
PL	Punción Lumbar	Procedimiento
QT	Quimioterapia	Tratamiento
RNM	Resonancia Nuclear Magnética	Diagnóstico
RT	Radioterapia	Tratamiento
SIRI	Síndrome de Reconstitución Inmune	Enfermedad
SNC	Sistema Nervioso Central	Localización
TAC	Tomografía Axial Computarizada	Diagnóstico
TBC	Tuberculosis	Enfermedad
TCH	Tumor de células hematopoyéticas	Enfermedad
TOS	Tumor de órgano sólido	Enfermedad
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Tratamiento
TrOS	Trasplante de órgano sólido	Tratamiento
VCML	Virus de la coriomeningitis linfocitaria	Agente infeccioso
VEB	Virus Epstein- Barr	Agente infeccioso
VHS	Virus Herpes Simple	Agente infeccioso
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana	Agente infeccioso
VJC	Virus de John Cunningham	Agente infeccioso
VNO	Virus del Nilo Occidental	Agente infeccioso
VVZ	Virus Varicela Zoster	Agente infeccioso
ZN	Ziehl Neelsen	Diagnóstico

Introducción

Las infecciones del sistema nervioso son patologías de gran importancia epidemiológica y clínica para neurólogos, infectólogos y especialidades afines, dadas sus implicaciones en la morbimortalidad de los pacientes que las padecen y la posibilidad de tratamiento efectivo en muchas de ellas (1). Este grupo de enfermedades puede afectar cualquier segmento del tejido nervioso, tanto a nivel central (encéfalo, meninges y médula espinal) como en la región periférica (raíces nerviosas, nervio periférico, unión neuromuscular o el músculo), siendo las centrales de mayor frecuencia e importancia (2,3,4). La invasión de microorganismos patógenos que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) por diferentes mecanismos, entre los cuales se destacan el paso directo, el paso mediado por proteínas o como “caballo de troya”; desencadena en el encéfalo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) un proceso inflamatorio local o difuso (1,4). Esta respuesta puede comprometer las leptomeninges (aracnoides y piamadre), la duramadre (paquimeningitis), la sustancia gris/blanca (encefalitis) o incluso generar lesiones ocupantes de espacio (abscesos), siendo estos los mecanismos más frecuentemente implicados, aunque no exclusivos (5,6).

Los agentes infecciosos conocidos con potencial de atacar el Sistema Nervioso Central (SNC) son múltiples, incluyendo bacterias, virus, hongos, protozoos y priones (estos procedentes del mal plegamiento proteico y no de un agente específico identificado), su presentación clínica es heterogénea y las posibilidades diagnósticas son amplias (4,5,7). Sin embargo, uno de los eventos determinantes en la posibilidad de adquirir una infección específica es el compromiso del sistema inmunológico (8,9,10,11), la microbiología es muy distante entre un paciente inmunocompetente comparado con aquel que no puede generar una respuesta adecuada ante el reto que supone enfrentar una colonización de un tejido, que en condiciones normales se considera estéril (1,8,9).

Es por lo mismo, que los algoritmos diagnósticos deberían ser completamente diferentes dependiendo de la inmunidad del huésped y esto se debe tener en cuenta a la hora del abordaje clínico de estos pacientes (10,11).

Dentro de las condiciones que suponen inmunodeficiencia adquirida la variabilidad es considerable, debido a que cada tipo de alteración en la inmunidad se asocia con determinados patógenos (1,10). Dentro de dicho grupo se destacan los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (9,12); en quienes ya se han establecido epidemiológicamente los gérmenes más frecuentes incluyendo toxoplasmosis, tuberculosis o criptococosis cerebral como infecciones oportunistas (13,14). Sin embargo, otro grupo importante, con una prevalencia en ascenso y en el cual no hay un conocimiento tan extenso, son los pacientes con neoplasias malignas (NM), tanto hematológicas como de órgano sólido (8,15,16). Este grupo tiene características especiales, pues su proceso patológico en sí mismo puede aumentar el riesgo de adquirir infecciones inusuales, pero las intervenciones quirúrgicas, los medicamentos propuestos para su tratamiento y la posibilidad de trasplante en algunos casos, son factores que implican variables fundamentales ante nuevos patógenos que puedan colonizar el SNC como revisará en las secciones subsecuentes (17,18).

La epidemiología de estas condiciones es difícil de calcular, especialmente teniendo en cuenta la ausencia de estudios en el territorio nacional y que los estudios regionales o mundiales son realmente escasos o con limitaciones metodológicas relevantes (17,19). Los pacientes con neoplasias rara vez son evaluados de manera amplia en busca de las infecciones del SNC más frecuentes, los agentes infecciosos esperables para estas condiciones distan mucho de los que usualmente vemos en la práctica clínica lo cual presupone un reto adicional, el diagnóstico y tratamiento deberían enfocarse en los gérmenes más probables y no se recomienda seguir los mismos esquemas que en los pacientes inmunocompetentes (15,19,20).

La fisiopatología de las condiciones infecciosas que afectan el sistema nervioso de pacientes con Tumores de órgano sólido (TOS) o Tumores de células hematopoyéticas (TCH) incluye el compromiso de la BHE y de los componentes de respuesta humorales

o celulares de la inmunidad, los cuales son arreativos o se ven reducidos por la condición de base o los tratamientos establecidos para su manejo (8,15); es la ausencia de esta respuesta, o la ineficiencia de la misma, la que permite que agentes que en pacientes inmunocompetentes no muestran un alto potencial de invasión o de migración al tejido neuronal lo hagan más fácilmente en este grupo poblacional. (11,17). Los mecanismos de patogenicidad que permiten que estos agentes se establezcan en el tejido nervioso son múltiples y no distan mucho de los identificados en las infecciones del SNC en otros contextos, por tanto, es la respuesta del huésped la que permite la colonización y posterior infección de los tejidos cerebrales (1,8,19).

Dado el pronóstico de estas infecciones es fundamental la sospecha clínica oportuna, no es frecuente que este grupo de pacientes exprese clínicamente un compromiso neurológico al igual que aquellos con una inmunidad indemne, la presencia de fiebre, respuesta inflamatoria sistémica y marcadores serológicos de respuesta aguda son poco frecuentes en esta población, su ausencia, por tanto, no permite descartar con adecuada veracidad dicha posibilidad diagnóstica (6,15); por lo mismo, se debe estar atento a cualquier síntoma en un paciente con antecedente oncológico incluso si no reviste severidad, no es de sorprender además, que los signos meníngeos tampoco se encuentren presentes en la mayoría de estos pacientes. Todo lo previamente mencionado puede desencadenar errores diagnósticos, especialmente en manos de un personal de salud que no esté habituado a convivir con estas patologías (19,20).

Los pacientes con tumores intracraneales o metástasis al SNC llevan consigo características especiales, pues sus infecciones tienen una etiología directamente asociada a la instrumentación quirúrgica y es evidente que los gérmenes son diferentes en este subgrupo (21,22). Además, las infecciones son solo una parte del diagnóstico diferencial, pues en estos pacientes se debe excluir que los síntomas neurológicos estén asociados a su patología de base (efecto de masa, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hidrocefalia, focalización, convulsiones, etc.) y su localización específica dentro del encéfalo, más que a un proceso infeccioso asociado (22,23).

Entre los pacientes oncológicos que no han sido sometidos a un proceso quirúrgico intracraneal la presencia de agentes infecciosos es muy variable y en la mayoría de las poblaciones, como en la nuestra, francamente desconocida. Estos pacientes tampoco tienen una clínica típica y su diagnóstico suele ser complejo (15,19). El uso de quimioterapia, radioterapia e inmunosupresores como parte del manejo actual de las neoplasias, además de uso creciente y cada vez más frecuente de anticuerpos monoclonales añade una inmunosupresión adicional (8,10). El conocimiento de los agentes y las infecciones asociadas a este grupo es un foco importante de investigación en la actualidad (17,19). Condiciones diagnósticas diferenciales a descartar en estos pacientes son la infiltración meníngea y las encefalitis autoinmunes paraneoplásicas como origen del daño del sistema nervioso, dichas patologías pueden generar síntomas y signos muy similares a los de una infección e incluso pueden simular en algunos casos hallazgos citoquímicos del líquido cefalorraquídeo asociados a una invasión patógena (7,16, 23).

El tratamiento empírico y dirigido de los grupos poblacionales previamente mencionados se ve muy limitado y en ocasiones es insuficiente dada la escasa información que se tiene de los mismos, usualmente se extrapola del manejo empírico de meningitis bacteriana en inmunocompetentes u otras condiciones neurológicas típicas del paciente inmunosuprimido, pero los perfiles epidemiológicos no son similares y los pocos estudios que existen demuestran que los agentes infecciosos que los afecta tampoco (11,19,24). Con este trabajo se pretende evaluar los gérmenes con mayor impacto en las infecciones del SNC de los pacientes con TCH o TOS que consultan al Instituto Nacional de Cancerología en Colombia procedentes de diferentes partes del país y describir las variables demográficas, clínicas y paraclínicas al igual que los desenlaces más frecuentes de este grupo poblacional. Este trabajo busca además cimentar una base para estudios prospectivos, esperando que de las conclusiones derivadas se puedan plantear nuevas preguntas de investigación.

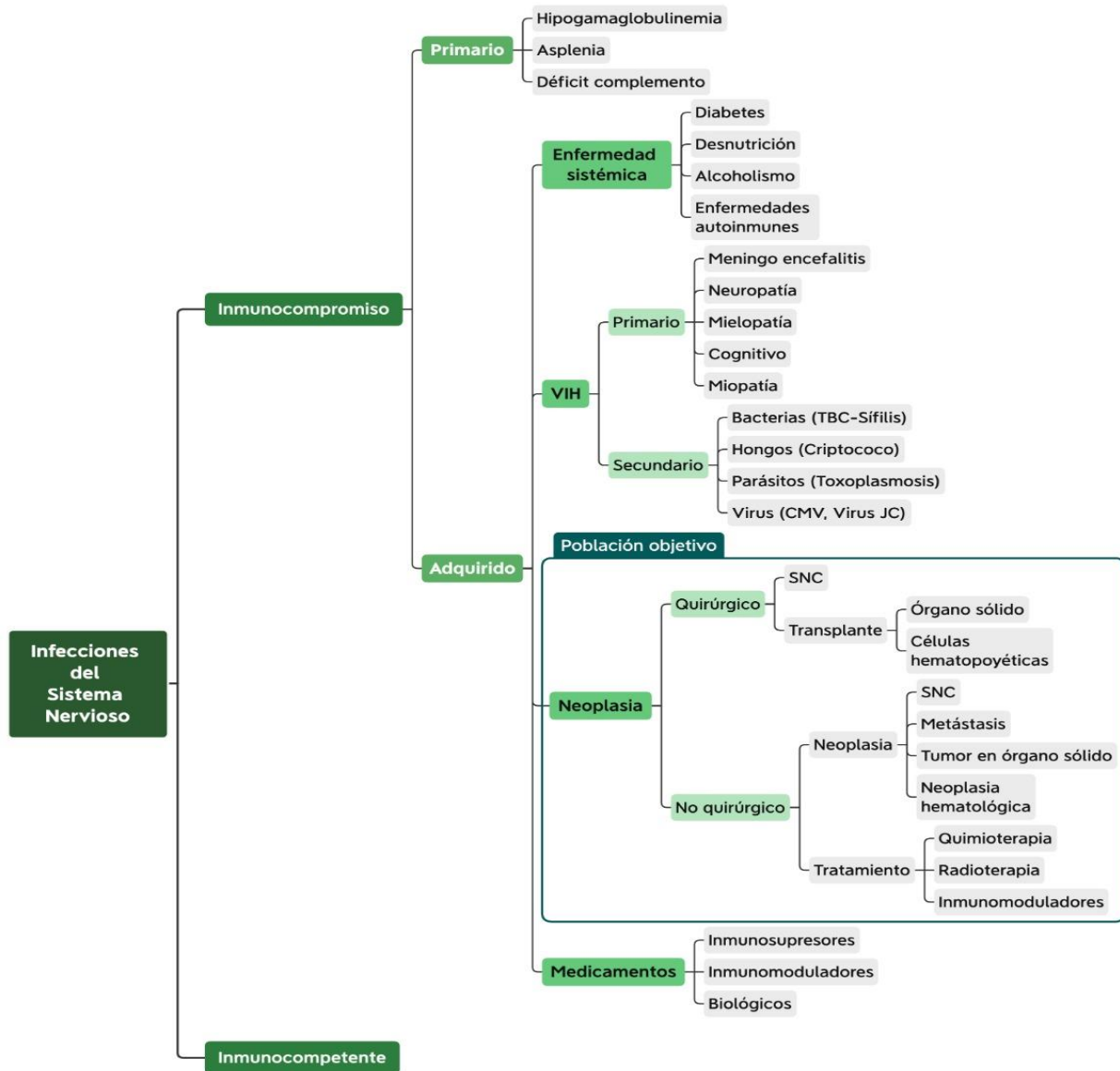
1. Marco teórico

1.1 Neuroinfección y cáncer

Los pacientes con NM pueden cursar con múltiples infecciones debido a su estado de inmunosupresión adquirida, dentro de las menos estudiadas de manera sistemática se encuentran las que comprometen el sistema nervioso central (19,24,25). Se pueden presentar en pacientes con trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), trasplante de órganos sólidos (TrOS), tumores primarios o metastásicos tanto encefálicos como del cordón espinal y también en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas o recibiendo tratamientos complementarios para el manejo de su condición de base como se muestra de manera esquemática en la **Figura 1** (15,25).

Ya desde el siglo pasado hay trabajos que han logrado determinar la asociación de múltiples patógenos en los pacientes con un antecedente oncológico especialmente en linfomas, leucemias y tumores craneocervicales, siendo las bacterias Gram negativas y los hongos agentes importantes en dichos escenarios (26,27). Pueden tener una presentación atípica y simular entidades no infecciosas, especialmente si se tiene en cuenta que se pueden presentar en cualquier momento de la enfermedad, incluso años posteriores a los factores desencadenantes (19,24). Estas condiciones son de carácter prioritario en dichos pacientes, ya que las infecciones en el SNC contribuyen a hospitalizaciones más prolongadas, aumento en los costos, exámenes diagnósticos extensos y un incremento significativo en la mortalidad (28).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en infecciones del sistema nervioso central en pacientes inmunocomprometidos con énfasis en pacientes oncológicos.



Abreviaturas: CMV: Citomegalovirus, SNC: Sistema Nervioso Central, TBC: Tuberculosis, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VJC: Virus John Cunningham.

Dada la heterogeneidad tanto clínica como fisiopatológica de las enfermedades neoplásicas, el grado y tipo de inmunocompromiso de los pacientes suele variar entre las diversas entidades clínicas (más frecuentemente por neutropenia,

alteración de la barrera hematoencefálica, deficiencia de células B/Inmunoglobulinas o compromiso de la inmunidad mediada por Linfocitos T) y así mismo los agentes infecciosos a los que son susceptibles (19,25). A continuación, se describen los agentes que se han visto mayormente implicados en pacientes con cáncer según el tipo de inmunocompromiso que poseen (**Tabla 1**). Se debe tener en cuenta que pueden ocurrir infecciones por patógenos múltiples de manera secuencial o concomitante (15,19,25).

Tabla 1. Agentes infecciosos implicados en infecciones del SNC en pacientes con Neoplasias según mecanismo de inmunocompromiso.

Mecanismo de Inmunocompromiso	Ejemplos	Microorganismos posibles
Alteración de la BHE	Neurocirugía Radiación	<u>Bacterias:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium</i> y Enterobacterias. <u>Virus:</u> VHS, CMV, VZV. <u>Hongos:</u> <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> .
Neutropenia	TPH, TOS Quimioterapia Falla medular	<u>Bacterias:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Gram negativas, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <u>Virus:</u> VHS, CMV, Adenovirus, VNO, Herpes 6 y 7. <u>Hongos:</u> <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Mucor spp.</i>
Linfocitos B	MM, LLC. Esplenectomía Rituximab	<u>Bacterias:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <u>Virus:</u> Sarampión, VNO, Enterovirus.
Linfocitos T	TCH, VIH Linfomas Inmuno supresores	<u>Bacterias:</u> <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia spp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i> . <u>Virus:</u> VZV, CMV, VEB, VJC, Adenovirus, Herpes 6 y Herpes 7. <u>Hongos:</u> <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma spp.</i> , <i>Blastomyces spp.</i> , <i>Candida albicans</i> . <u>Parásitos:</u> <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> .
Linfocitos T	TOS	<u>Virus:</u> Arenavirus, Rabia, VNO, VCML

Adaptado de Pruitt, A. Chapter 14 (2014). *Central Nervous System Infections in Patients Immunocompromised by Antineoplastic and Other Immune-Modulating Therapies*. Garcia-Monco JC (Editor). *CNS Infections. A Clinical Approach*. (1 Ed.273 – 284). Ed. Springer. (15).

Abreviaturas: CMV: Citomegalovirus, LLC: Leucemia Linfocítica Crónica, MM: Mieloma múltiple, TCH: Tumores de células hematopoyéticas, TOS: Tumor de órgano sólido, VCML: Virus de la coriomeningitis linfocitaria, VEB: Virus Epstein-Barr, VJC: Virus de John Cunningham, VHS: Virus Herpes Simple, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. VNO: Virus Nilo Occidental, VVZ: Virus Varicela Zoster.

1.1.1 Epidemiología

Las infecciones del SNC en pacientes oncológicos no son frecuentes, sin embargo, el uso de las terapias para su tratamiento ha hecho este fenómeno mucho más prevalente (29). De los pacientes que se presentan con la asociación descrita, los receptores de TPH y aquellos que reciben tratamiento quirúrgico del SNC son los grupos más comprometidos, usualmente cursan con meningitis bacterianas o micóticas como principales etiologías (19,24). En cuanto a los pacientes no quirúrgicos, las neoplasias hematológicas (NH) constituyen más del 25% de los casos (hasta 50% en algunas descripciones) y hasta 16% de los pacientes que cursan con dichas infecciones tienen tumores primarios neurológicos. El 38% de los pacientes tienen antecedente de cáncer de cabeza y cuello y hasta un 27% otros tumores de órgano sólido como primario (15,29). En los años más recientes el uso de terapias inmunosupresoras como Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab y muchos otros, han cambiado el panorama epidemiológico de estas condiciones (10,19).

Cada uno de los grupos de pacientes son susceptibles a gérmenes específicos, por ejemplo, la toxoplasmosis suele ser el germen más identificado en los sujetos sometidos a TPH (24), mientras que la meningitis bacteriana, no asociada a procedimiento quirúrgico, se ha visto implicada especialmente en Leucemia Linfoide Crónica (LLC), Mieloma múltiple (MM), cáncer de pulmón y linfoma no Hodgkin, seguidos en frecuencia por el cáncer de mama, intestino y tracto urinario, con menor frecuencia de otro tipo de tumores sólidos (29,30). En pacientes pediátricos se han descrito infecciones por múltiples agentes teniendo como factores de riesgo el uso de terapia antitumoral, intervención quirúrgica y el tratamiento intraventricular (31,32).

Los estudios comparativos de largo plazo evidencian que los procedimientos neuroquirúrgicos han tenido un impacto definitivo en la epidemiología de los agentes

infecciosos más frecuentemente hallados, se ha identificado un aumento significativo de los casos asociados a *Staphylococcus* comparado con *Listeria monocytogenes* en un mismo hospital con dos poblaciones similares, teniendo una diferencia cronológica de 30 años entre ambos estudios (33). La mortalidad a 30 días de los pacientes que cursan con infección del sistema nervioso central en el contexto de una neoplasia activa es el del 13%, aunque algunos estudios sugieren que dicha mortalidad puede ser mayor en los pacientes con leucemia (28,29,33). En poblaciones pediátricas los estudios han demostrado un aumento importante de la mortalidad con secuelas severas en los sobrevivientes, a pesar de esto, se han reportado series de casos en las cuales un tratamiento oportuno puede cambiar dichos desenlaces (31,34).

En Colombia se desconocen la frecuencia y los agentes causales de las infecciones que afectan el sistema nervioso en este grupo poblacional específico, en la literatura regional solo los estudios realizados en una institución hospitalaria en Brasil se han centrado en el problema planteado, sin embargo su cantidad de pacientes es limitada y la mayoría de los agentes fueron bacterianos, además de no evaluar a profundidad la relación de las variables clínicas neurológicas y oncológicas de los grupos poblacionales analizados (28,29,30). A nivel mundial son pocos los estudios que abordan la problemática, usualmente son reportes de caso o grupos poblacionales pequeños por lo cual las revisiones de tema al respecto son escasas y la mayoría de sus referencias son anteriores al año 2000 (35,36,37). Los estudios de revisión más recientes encontrados en cualquiera de los motores de búsqueda incluidos en esta investigación, arrojan como resultado predominantemente series de casos, trabajos observacionales pequeños o casos únicos. No se encontraron metaanálisis, guías de práctica clínica o evidencia de mayor calidad en la literatura.

1.1.2 Clínica

Lo más frecuente es que el paciente se presente en dos contextos, el primero, como es de esperar, es la aparición de síntomas sugestivos de meningoencefalitis (ME) o meningitis (cefalea, alteración de la conciencia, signos meníngeos), lo cual es más frecuente en infecciones bacterianas o virales (24,29); sin embargo, solo el 5-8% de los casos presentan la triada consistente en fiebre, rigidez nuchal y alteración del estado de conciencia (29). De manera independiente, la fiebre puede estar presente hasta en 56% de los infectados, 28% de los pacientes pueden tener sólo un síntoma y 14% pueden ser asintomáticos (17,33). En pacientes pediátricos también se presenta una amplia variabilidad desde solo síntomas generales hasta encefalopatía o déficit focal; las MBA y MEV son los cuadros más frecuentes (31,32).

La segunda forma de presentación más común es un proceso parenquimatoso que implica la formación de abscesos, por lo cual la manifestación clínica más prominente en muchos de estos casos es la aparición de focalización neurológica correspondiente a la extensión y localización anatómica de la lesión infecciosa (15,29). Por su parte, la parálisis exclusiva de nervios craneales incluyendo la neuropatía óptica con infección de los senos paranasales contigua, sugiere una etiología fúngica especialmente por *Aspergillus* o bacteriana crónica como Tuberculosis (TBC) (17,25).

Las manifestaciones iniciales y su localización anatómica pueden ser indicativos de infecciones específicas, por ejemplo, el síndrome meníngeo como muestra de un proceso difuso además de las etiologías ya mencionadas se asocia a candidiasis y criptococosis (24,33). El compromiso de la fosa posterior hace sospechar *Listeria monocytogenes* o Virus del Nilo Occidental (VNO), la afectación de la médula espinal suele ser secundaria a enfermedades virales y los núcleos basales se asocian a lesiones por Toxoplasmosis y Encefalitis equina (15,24). La corteza

límbica se ve implicada usualmente en infecciones por Herpes (11,15). Siempre se debe tener en cuenta, dado el tipo de pacientes en cuestión, que el uso de inmunosupresores (Corticoides, Bortezomib, Ciclosporina, Alemtuzumab, Tacrolimus, Micofenolato y otros) genera un impacto en las células inmunes y por ende en las manifestaciones clínicas de los pacientes (10,24,29). Los gérmenes implicados y las manifestaciones clínicas generales más relevantes se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y agentes infecciosos implicados.

Manifestación clínica	Agente infeccioso
Absceso	<i>Nocardia spp, Taenia solium, Mycobacterium tuberculosis.</i>
Meningismo	<i>Candida albicans, Cryptococcus neoformans.</i>
Leucoencefalopatía	Virus de John Cunningham.
Infarto cerebral	Virus Varicela Zoster, Chagas, <i>Aspergillus spp, Mucor spp.</i>
Núcleos basales	Virus del Nilo Occidental, VEB, <i>Toxoplasma gondii.</i>
Cordón espinal	Virus Herpes tipo 2, Virus del Nilo Occidental, Virus Herpes tipo 7, Enterovirus 71, <i>Schistosoma mansoni.</i>
Tallo cerebral	<i>Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans, VVZ, VNO, VJC.</i>
Encefalitis límbica	Virus Herpes Tipo 1, Virus Herpes tipo 2.
Sinusitis	<i>Mucor spp, Aspergillus spp, Pseudomonas aureginosa.</i>

Adaptado de *Pruitt, A. Chapter 14 (2014). Central Nervous System Infections in Patients Immunocompromised by Antineoplastic and Other Immune-Modulating Therapies. Garcia-Monco JC (Editor). CNS Infections. A Clinical Approach. (1 Ed.273 – 284). Ed. Springer. (15).*

Abreviaturas: VEB: Virus Epstein- Barr, VJC: Virus de John Cunningham, VNO: Virus Nilo Occidental, VVZ: Virus Varicela Zoster.

1.1.3 Diagnóstico

Una de las consideraciones que se debe hacer en el estudio de un paciente con cáncer en quién se sospecha una infección del sistema nervioso central, es la variación que se puede obtener en los métodos diagnósticos que se usan en el estudio de las mismas, por ejemplo, la punción lumbar (PL) es una herramienta fundamental, sin embargo, en el análisis de líquido cefalorraquídeo de los pacientes que tienen un factor inmunosupresor, tener una disminución de la reacción inflamatoria configura una menor probabilidad de encontrar pleocitosis (11,24). La aparición de una disminución de la concentración de glucosa en el LCR mayor al 50% con respecto a la glicemia central persiste en estos pacientes y suele sugerir una infección fúngica o bacteriana, aunque puede ser secundaria a una infiltración por el proceso neoplásico (15,28). El lactato puede tener una utilidad importante a la hora de excluir o confirmar una infección de origen bacteriano incluso en población pediátrica con un corte de 3,5 mmol/L (31). Los estudios complementarios a solicitar en búsqueda de una etiología específica en estas condiciones dependen de la neoplasia primaria que tenga el paciente y del agente infeccioso que se sospeche (29,33).

Cabe anotar, además de lo previo, que los manejos terapéuticos que el paciente pueda haber recibido tienen repercusión sobre los recuentos celulares y la proteinorraquia (15,17). De hecho, los estudios comparativos en los cuales se han seleccionado pacientes con meningitis bacteriana e inmunosupresión en el contexto de múltiples terapias, comparados con pacientes sin dicha condición, se han evidenciado que la hiperproteinorraquia e hipogluorraquia pueden aparecer hasta en el 71% de los casos infecciosos, pero no así la pleocitosis (30,33). Finalmente, es de resaltar que hasta un tercio de los pacientes neutropénicos tienen un LCR normal y que en los casos en que hay una terapia antibiótica intraventricular pueden aparecer hallazgos de inflamación como hiperproteinorraquia, pero es inusual que presenten pleocitosis importante asociada a la administración del fármaco (24,25).

Los métodos imagenológicos usualmente son de gran utilidad ya que pueden revelar patrones compatibles con alguna infección específica, a pesar de esto, se deben tener en cuenta otras patologías que pueden simular dichos hallazgos (15,29), el estudio de elección es la Resonancia nuclear magnética (RNM) con contraste, dado que los abscesos son fácilmente identificables por la restricción a la difusión del agua y el realce en anillo (24,31), pero se debe tener en cuenta que pueden tener variaciones dependiendo de los medicamentos administrados, por ejemplo, el uso de corticoide produce la disminución del realce del contraste tanto en tomografía axial computada (TAC) como en RNM (28,29). La angioresonancia solo se recomienda en casos con síndromes vasculares asociados a una infección específica (24). La arteriografía, por su parte, es el test definitivo para excluir infecciones asociadas a la aparición de aneurismas como aspergilosis, tuberculosis o endocarditis infecciosa (EI) (28). La biopsia puede ser determinante en algunas patologías, especialmente en infecciones fúngicas, pero es poco utilizada debido a su complejidad (31). Por último, el electroencefalograma (EEG) es fundamental, especialmente en infecciones virales, se calcula que más del 80% de los casos de encefalitis por Virus Herpes Simple (VHS) tienen algún hallazgo anormal en el EEG con descargas lateralizadas en punta y onda lenta o descargas periódicas y se ha identificado una mayor mortalidad asociada a este hallazgo paraclínico (29,31,32).

Los diagnósticos diferenciales de las neuroinfecciones en pacientes oncológicos son múltiples, incluyendo síndromes paraneoplásicos, enfermedades autoinmunes, toxicidad asociada a los agentes terapéuticos, desmielinización por medicamentos o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) (11,15). Dentro de las patologías no infecciosas que pueden simular el cuadro es importante mencionar también, la pseudoprogresión vista en tumores primarios del SNC durante la radioterapia (RT) o quimioterapia (QT) (25,29,33). Otros diagnósticos a considerar como un diferencial son el Síndrome de Vasoconstricción Reversible (SVCR) y el Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), fundamentalmente en el

contexto de pacientes con microangiopatía y posible alteración de los niveles plaquetarios, sobre todo si reciben quimioterapia (24,29). Los diagnósticos anteriormente mencionados deben ser tenidos en cuenta clínica y paraclínicamente para ofrecer intervenciones terapéuticas oportunas; sin embargo, el planteamiento de dichas patologías está fuera de los objetivos de este trabajo, por lo cual no se profundizará en los mismos.

1.1.4 Tratamiento

Los tratamientos de elección son tan extensos como posibles patógenos causales y se derivan del germen aislado por microbiología (lo cual no siempre es posible), de manera empírica se han establecido pautas de tratamiento con el fin de cubrir los gérmenes más implicados en una infección determinada (24,28). Se debe tener en cuenta que algunos pacientes con antecedente oncológico reciben antibióticos y tratamientos profilácticos por lo cual los cultivos del LCR pueden ser negativos incluso en presencia de meningitis (31,33). Los estudios muestran que una terapia antibiótica, antifúngica, antiparasitaria o antiviral oportuna puede cambiar el rumbo de las infecciones y reducir la mortalidad de las mismas (15,34). En la **Tabla 3** se resumen los procedimientos diagnósticos y las recomendaciones terapéuticas según la literatura actual y ajustada a los fármacos disponibles en nuestro entorno.

1.1.5 Etiología

1.1.5.1 Bacterias

Los microorganismos bacterianos más frecuentemente implicados en infecciones del SNC en pacientes oncológicos son *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Los abscesos generalmente se asocian a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa* y *Proteus*

spp. En meningitis crónica la tuberculosis es el mejor exponente (29). La *Listeria monocytogenes* es una bacteria con factores de riesgo comunes como la desnutrición, la edad avanzada o el alcoholismo, pero también puede comprometer pacientes con patología oncológica (38,39). Su manifestación clínica más frecuente es la meningoencefalitis con fiebre, cefalea y alteración de conciencia como principales síntomas, las convulsiones solo están presentes en 30% de los casos (39,40). Su mortalidad es tan alta como el 50%, siendo mayor en pacientes con malignidad, radioterapia y quimioterapia asociada (38,41).

1.1.5.2 Micosis

Pueden ser los agentes causales hasta en un tercio de los casos de infección en el SNC. Los agentes que causan abscesos de este grupo son *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Mucor*, la criptococosis por otra parte suele generar meningitis o meningoencefalitis (17,29). La aspergilosis se asocia fuertemente con neutropenia y tiene alta incidencia en los pacientes con TPH (42), su diagnóstico suele ser complejo y requiere, en muchos casos, la evidencia histopatológica del hongo o la detección del antígeno de galactomanano, aunque dicho recurso no siempre está disponible (43,44). El tratamiento de elección es voriconazol y como segunda opción anfotericina B, sin embargo, su mortalidad es casi 100% en esta población (45,46).

El género *Mucor* es otro grupo importante, sobre todo las especies *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Absidia spp.* y *Cunninghamella spp.* Tienen como principales factores de riesgo la diabetes y los TPH (42,47), las imágenes y la biopsia de lesiones sugestivas juegan un rol fundamental en su diagnóstico, el tratamiento empírico se da con Anfotericina B (48).

De otra parte, *Cryptococcus neoformans* se presenta predominantemente en pacientes con VIH, pero más del 30% de los casos no VIH se presenta en pacientes con cáncer, especialmente en TCH como los linfomas (49,50), sus manifestaciones clínicas más frecuentes son alteración de la conciencia, fiebre, cefalea,

convulsiones y alteraciones de los nervios craneales. Su diagnóstico se puede realizar bajo los estudios de tinta china o detección de antígeno, el cultivo sigue siendo una herramienta útil sobre todo para evaluar respuesta al tratamiento combinado de 5-Flucitosina y Anfotericina B (51-53).

1.1.5.3 Virus

Los virus asociados a la familia herpes son los más importantes agentes etiológicos de este grupo, entre estos se destacan VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y VHH-6 (54-56), otros virus de este grupo como el CMV se presentan con menor frecuencia, mientras el VNO y el VJC se identifican regularmente, en especial asociados al uso de biológicos y medicamentos inmunomoduladores. (57-60). El Virus Herpes Humano 6 (VHH-6) es relevante en casos de TCH y los trasplantes asociados a dichas condiciones (61,62), su cuadro clínico no difiere de una meningoencefalitis clásica, con evidencia de alteración de la conciencia, convulsiones y compromiso del comportamiento (63,64). Los antivirales con potencial *in vitro* contra este agente incluyen ganciclovir, foscarnet y cidofovir, siendo los dos primeros de elección para el tratamiento médico (63-66).

El VJC es el agente causal de la Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), genera una lisis de los oligodendrocitos llevando a desmielinización con daño astrogliar adicional en el tejido del SNC, su frecuencia en este grupo poblacional es importante y va en ascenso, especialmente en el grupo de TCH (67,68). Su presentación clínica está determinada por las áreas cerebrales comprometidas pudiendo, por tanto, ser muy heterogénea. Hasta el momento no ha sido posible establecer terapias efectivas para el tratamiento de estos pacientes lo cual genera una alta preocupación pues es un proceso que se considera irreversible e incurable a pesar de los múltiples ensayos clínicos de medicamentos que se han probado con el objetivo de detener la enfermedad, reducir su progresión o resolver los daños propios de esta condición (68-70).

1.1.5.4 Parásitos

Son condiciones patológicas de difícil diagnóstico, sin embargo, *Toxoplasma gondii* es el agente que principalmente se describe en este grupo de pacientes, sobre todo en TPH, ocurriendo en 3 a 6 meses posterior al procedimiento (71,72). Su presentación predilecta son abscesos en los núcleos basales y suele cursar con focalización neurológica, convulsiones, cefalea e incluso fiebre (73,74). Su diagnóstico se basa en pruebas serológicas, imágenes, histología y ocasionalmente el uso de PCR en LCR si se cuenta con el recurso (75,76). El tratamiento específico es Trimetropin-Sulfametoxazol (TMS), el cual además en ocasiones puede usarse como profilaxis de pacientes con alto riesgo para desarrollar esta condición en el SNC, sin embargo, la primera elección sigue siendo Pirimetamina y Sulfadiazina en la mayoría de los países, en Colombia no se usa esta última combinación dada su baja disponibilidad (77-79). El resto de condiciones parasitarias son realmente inusuales y no hacen parte de la sospecha diagnóstica de este grupo poblacional a excepción de *Taenia solium* en compromiso parenquimatoso y *Schistosoma mansoni* en compromiso medular (80).

Después del análisis global del impacto que tienen las infecciones del sistema nervioso central en los pacientes inmunocomprometidos y evidenciando la complejidad de estas condiciones en la población propuesta, incluyendo la gran gama de patógenos que pueden generar invasión y patología neurológica se hace necesario describir de manera independiente cada uno de los subgrupos que pueden estar comprometidos y los agentes más frecuentemente hallados según la literatura como se explica a continuación y se resume en la **Figura 2**.

Tabla 3. Métodos diagnósticos y tratamiento de elección para los agentes causales más frecuentes de infecciones en el SNC de pacientes oncológicos. (Obra del autor).

Infección del SNC	Examen de elección	Tratamiento de elección
Infecciones bacterianas		
Meningitis bacteriana comunitaria	Gram, cultivo, lactato.	Ceftriaxona 2 g cada 12 h + Vancomicina 10 mg/kg cada 8 h + Ampicilina 2 g c/4 h.
Meningitis bacteriana nosocomial	Gram, cultivo, lactato.	Vancomicina 10 mg/kg cada 8 h + Meropenem 2 g cada 6 h.
Sospecha de ventriculitis	Imágenes, cultivo, Gram, lactato.	Cefepime o Meropenem 2 g cada 8 horas + Vancomicina 10 mg/kg cada 8 horas.
Absceso cerebral	Imágenes contrastadas, biopsia, cultivo.	Vancomicina 10 mg/kg cada 8 h + Meropenem 2 g cada 6 h + Metronidazol 500 mg cada 6 horas.
Tuberculosis	ZN, ADA, PCR, cultivo.	Isoniacida 5 mg/kg + Rifampicina 10 mg/kg + Etambutol + Pirazinamida (Oral).
Infecciones fúngicas		
Aspergilosis	Imágenes, Biopsia, Galactomanano, PCR.	Voriconazol 6 mg/kg cada 12 h o Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg/día.
Criptococosis	Tinta china, Antígeno (Látex o EFL), cultivo.	Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día + 5-fluorocitosina 25 mg/kg cada 6 h.
Candidiasis	Hemocultivos, imagen, cultivo LCR.	Anfotericina B desoxicolato 0.7mg/kg/día + 5-fluorocitosina 25 mg/kg cada 6 h o Voriconazol 6 mg/kg cada 12 h.
Histoplasmosis	Antígeno en orina, sangre o LCR, biopsia.	Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día x 6 semanas + Itraconazol 200 mg VO cada 8 h x 12 meses.
Infecciones virales (Encefalitis)		
Virus Herpes 1 -2	PCR en LCR	Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas.
Virus Herpes 6	PCR en LCR	Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas o Foscarnet 60 mg/kg cada 8 horas.
Virus Herpes 7	PCR en LCR	Foscarnet 60 mg/kg cada 8 horas.
Virus Varicela Zoster	PCR en LCR	Aciclovir 10 mg/kg IV cada 8 horas o Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas.
Citomegalovirus	PCR en LCR	Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas o Foscarnet 60 mg/kg cada 8 horas.
Virus Epstein Bar	PCR en LCR	Ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas.
Enterovirus	PCR en LCR	Manejo de soporte.
Virus JC	PCR en LCR, Imágenes de resonancia.	No existen tratamientos comprobados.
Infecciones parasitarias		
Toxoplasmosis	Anticuerpos en suero, PCR en LCR, imágenes	Pirimetamina 50 mg/día + sulfadiazina 60 mg/kg/día o Trimetropin 10 mg/kg/día + sulfametoxazol 50 mg/kg/día.
Neurocisticercosis	Antígeno HP-10, imágenes, biopsia.	Albendazol 15 mg/kg/día + Praziquantel 50 mg/kg/día x 10 días.

Abreviaturas: ADA: Adenosín Deaminasa, EFL: Ensayo de Flujo lateral, JC: John Cunningham, LCR: Líquido cefalorraquídeo, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa ZN: Ziehl Neelsen.

1.2 Neuroinfección de pacientes oncológicos quirúrgicos

1.2.1 Cirugía del Sistema Nervioso Central

Corresponden a la mayoría de los pacientes con cáncer que cursan con una complicación infecciosa a nivel del SNC. Dentro del espectro fisiopatológico la meningitis bacteriana es la entidad clínica más importante (24,33), se ha calculado en algunas series que hasta 78% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda (MBA) tienen una historia de procedimiento neuroquirúrgico previo y que se presenta entre el 0.8 y 1.5% de los pacientes sometidos a craniectomía (25,29).

El *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuentemente implicado posterior a las intervenciones craneales (15,17), sin embargo, los *Streptococcus spp.* no son infrecuentes y los microorganismos anaerobios están asociados a intervenciones como cirugía espinal o derivaciones peritoneales. En los reservorios (catéter ventricular o reservorio de Omayá) es más frecuente hallar *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium* (24,25). Se ha encontrado que dichos agentes pueden ser identificados entre 4 y 17% de los pacientes que son llevados a dichas intervenciones, siendo el principal factor de riesgo la colonización en el tiempo quirúrgico (25). Sin embargo, esta condición no es absoluta debido a que en la literatura se encontró un reporte de caso de meningitis por *Staphylococcus epidermidis* sin la asociación a un dispositivo implantable, aunque con antecedente de cirugía craneana por oligodendroglioma anaplásico y posterior aparición de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con necesidad de QT, este caso es atípico y hay pocos reportes similares, la mayoría con desenlace fatal a pesar de un manejo antibiótico adecuado (24,81).

La cirugía también puede generar como complicación abscesos que frecuentemente se dan por cocos Gram positivos, sin embargo, se han reportado infecciones asociadas a *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium*, *Aspergillus fumigatus*, *Listeria monocytogenes*, *Histoplasma spp* y *Nocardia spp* (24,25). Curiosamente, se han descrito casos de aparición de meningitis por Aspergilosis en paciente inmunocompetentes o con inmunosupresión relativa con un mal pronóstico asociado y una mortalidad entre el 66 y el 100%, incluso con el tratamiento de voriconazol usado como terapia recomendada, por lo mismo, su aparición en pacientes inmunocomprometidos por neoplasias genera una menor expectativa de resultados favorables (36,37). Es de resaltar que aproximadamente 2/3 de los pacientes con meningitis aguda postoperatoria son sintomáticos en las primeras 2 semanas, mientras que los abscesos, por el contrario, pueden ocurrir muchos años después del procedimiento inicial (15,17,33).

Además de la meningitis y los procesos parenquimatosos se han reportado casos de infección por *Escherichia coli* que cursan con infartos cerebrales asociados, especialmente en pacientes con leucemia aguda e infiltración meníngea (28). Además, también hay reportes múltiples de casos de *Salmonella enterica*, casi la mitad de ellos asociados a un postoperatorio de cirugía a nivel de la bóveda craneana, especialmente en el contexto de tumores primarios como el glioblastoma, suelen cursar con síntomas de meningismo y tienen riesgo de formar abscesos, el tratamiento usual requiere una terapia dual de Ceftriaxona y Ciprofloxacina por seis semanas con posterior continuación de la última por tres meses con una buena respuesta clínica en la mayoría de los casos (82).

Como es bien sabido, la heterogeneidad de los agentes infecciosos es muy grande, de ahí que incluso hay infecciones intracraneanas que solo cuentan con un reporte en la literatura como es el caso descrito por *Toescu et al.* de una infección por *Weeksella virosa* (una bacteria Gram negativa de predominio urogenital) posterior a múltiples intervenciones neuroquirúrgicas en una paciente con meningioma

anaplásico con respuesta a betalactámicos y cefalosporinas de tercera generación o el diagnóstico de *Caulobacter spp.* (Gram negativo) en un paciente en postoperatorio de resección de glioma parietooccipital con sensibilidad a Meropenem con mejoría clínica y del LCR después de dicho manejo (83,84).

Enfocándose en las técnicas quirúrgicas y la aparición de infecciones del sistema nervioso central se resalta la resección transesfenoidal, dado que tiene menor tasa de complicaciones y menor tiempo de recuperación postoperatoria que otros abordajes (85). Esta técnica quirúrgica se usa frecuentemente en pacientes con masas selares o supraselares, especialmente tumores pituitarios, la incidencia de abscesos secundarios a dicho procedimiento se calcula entre 0,4 y 1.1%, aunque algunas series reportan dicha complicación hasta en 6% de los pacientes (85,86). Los síntomas suelen ser poco específicos de una etiología en particular, el más frecuente es la cefalea seguido de hipofunción pituitaria, diabetes insípida y alteración visual (86).

A pesar de que las infecciones que se presentan con mayor frecuencia en este grupo son de origen bacteriano (25% pueden ser recurrentes) (86), el espectro patológico de las infecciones asociadas a esta intervención es amplio, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, un ejemplo de ello son las infecciones por *Cryptococcus neoformans*, esta micosis se puede presentar también en pacientes inmunocompetentes requiriendo tratamiento antifúngico y ocasionalmente quirúrgico (87). Se han descrito también series de casos de pacientes con manejo transesfenoidal por tumores de base de cráneo quienes posteriormente desarrollaron infección por *Candida*; la mayoría de las lesiones supraselares no suelen ser malignas, sin embargo, un estado de inmunosupresión secundario a cáncer extra craneal es un factor de riesgo para el desarrollo de dicha infección, siendo la *Candida albicans* el germen más frecuente, por lo cual se recomienda la terapia de Anfotericina B y 5-Flucitosina como primera línea de tratamiento (88).

No solo las intervenciones quirúrgicas intracraneales pueden generar una neuroinfección en los pacientes inmunocomprometidos, un ejemplo de esto es la evidencia de osteomielitis con posterior desarrollo de empiema y meningoencefalitis en un paciente debido a la realización de cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento de local de un cáncer de piel invasivo reportado por *Desai et al* (89). Otras patologías dermatológicas que pueden tener asociación con neuroinfección son las Úlceras de Marjolin, los tumores malignos agresivos usualmente carcinomas de células escamosas, al igual que también carcinomas de células basales y melanomas malignos. La infiltración del tumor o la intervención quirúrgica secundaria puede asociarse a la infección del SNC (90).

1.2.2 Cirugía de trasplante

Los pacientes que son sometidos a cualquier tipo de trasplante desarrollan infección en SNC usualmente en los primeros 100 días, momento en el cual se presentan hasta el 69% de las complicaciones neurológicas (24,91). Las etiologías varían según el tiempo siendo diferentes en el periodo postrasplante, temprano (menos de 30 días), medio (1 a 6 meses) y tardío (6 meses) (15,17).

- ❖ Temprano: Son frecuentes infecciones virales y bacterianas adquiridas del donante al igual que la reactivación de enfermedades existentes previamente, además pueden cursar con PALE (Pos-trasplant Acute Limbic Encephalitis) por el Virus Herpes Humano tipo 6 (24,25,92).

- ❖ Medio: Los microorganismos mayormente implicados son *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii*, además pueden emerger infecciones por VVZ y VJC (24,93,94).

- ❖ Tardío: Las infecciones del SNC no suelen ser tan predominantes, las complicaciones más frecuentes de este periodo son reaparición tumoral e infarto cerebral (24,33).

1.2.2.1 Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

En los pacientes con TPH también se han identificado múltiples patógenos asociados a la inmunosupresión generando un pronóstico usualmente poco alentador y una mortalidad alta (29,95,96,97,98). La mayoría de la evidencia de este grupo suele estar basada en revisiones y series de caso, se calcula una incidencia aproximadamente de 4% siendo la toxoplasmosis y la aspergilosis las causas más importantes, seguidas de las infecciones virales, algunas series reportan frecuencia de hasta 15% para infecciones del SNC en este grupo poblacional (28,96,99).

Los virus más frecuentes son el VHH-6, VEB, VHS, VJC, VVZ, CMV y el adenovirus (17,25). El VHH-6, es tal vez el más relevante, con una incidencia variable de hasta el 12% de los pacientes con un promedio de 2 a 6 semanas de aparición, tiene como principales síntomas cambios cognitivos, compromiso del sistema límbico, encefalitis y mielopatía, se ha reportado un mal pronóstico vital y de recuperación (92,99,100). Cabe anotar que los TPH usualmente son medidas ante proliferaciones linfoides anormales hasta el 70% de las cuales se pueden asociar a positividad para el Virus de Epstein Barr, este virus se puede reactivar 5 a 6 meses posterior al procedimiento (24,33). Otros virus que se han identificado en este grupo, aunque con menor frecuencia, son la reactivación del VVZ o la aparición del dengue con encefalitis como manifestación más frecuente (95,101,102). En cuanto a la LMP, es menos frecuente que en los casos de TrOS, pero es muy relevante dado el pronóstico que supone esta condición (103). El promedio de aparición de esta condición es 98 días posterior al trasplante y en ocasiones se asocia al uso de inmunosupresores complementarios como Ciclofosfamida y Rituximab (94,104).

Casos anecdóticos por Virus BK en SNC también se han descrito en este grupo poblacional (105).

En cuanto a las infecciones parasitarias, estas suelen presentarse en forma de absceso siendo la toxoplasmosis la más frecuentemente con una incidencia de 0,2-3% en los pacientes con TPH, con un promedio de tiempo de aparición 84 días posterior al trasplante y localización usual en sustancia blanca o núcleos basales (94); en muchos casos está asociado a edema vasogénico importante y se le calcula una mortalidad promedio de 66 a 71%, la mayoría de las veces no se logra un diagnóstico pre-mortem aunque está probada la utilidad de la PCR para su diagnóstico. Tener patologías asociadas suele ser el principal factor de mal pronóstico (74,106). Otra de las infecciones parasitarias que se ha descrito es la presencia de Neurocisticercosis por *Taenia solium*, aunque su diagnóstico se resume a un reporte de caso y pudo ser un hallazgo incidental (107).

En los casos fúngicos se han reportado casos de *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus spp*, *Mucor spp*, *Pseudallescheria spp*, *Fusarium spp*, *Histoplasma capsullatum* y *Coccidioides immitis* (28,94,108), de hecho, *Aspergillus fumigatus* es de los patógenos más comunes en LMA o síndrome mielodisplásico durante la inducción de QT en pacientes que han sido sometidos al trasplante de médula ósea y más frecuentemente en el contexto de una enfermedad injerto contra hospedero, este patógeno suele estar asociado a lesiones corticales, núcleos basales y cerebelo (28,95). Casos fúngicos se han encontrado en trasplantes de células madre de cordón umbilical por patógenos poco frecuentes como *Hormographiella aspergillata* o en TPH por *Trichosporon spp*. (109). Los abscesos cerebrales son raros con una incidencia de 3% mientras la meningitis se presenta en 1% de los pacientes (29,94).

1.1 Neuroinfección en pacientes oncológicos no quirúrgicos

1.1.1 No asociadas al tratamiento antineoplásico

Los pacientes oncológicos sin intervención quirúrgica del SNC también están expuestos a múltiples infecciones del sistema nervioso, dentro de estas la MBA es una entidad clínica de relevancia, los reportes de meningitis adquirida en la comunidad han evidenciado que hasta el 15% de los pacientes pueden cursar con una neoplasia asociada, cifra que ha ido en aumento a lo largo del tiempo (33,110). Según los estudios epidemiológicos, el cáncer puede estar activo en el 5% de los pacientes siendo este un factor independiente de riesgo para desenlaces no favorables y hasta el 6% tiene un antecedente patológico de cáncer, de hecho, la incidencia anual de meningitis bacteriana es mayor en dichos pacientes como lo demostraron *Costerus et al* (30).

En cuanto a la etiología la frecuencia de infección por *Staphylococcus* es menor a los pacientes oncológicos sometidos a procedimientos quirúrgicos y puede ser asociada a coco-bacilos Gram positivos como se ha evidenciado en pacientes inmunocompetentes (24), sin embargo, los análisis multivariados han demostrado que la *Listeria monocytogenes* es el patógeno más frecuentemente encontrado en pacientes con cáncer sin tener un predominio por los tumores sólidos o los de origen hematológico con una disminución en la incidencia de infección meningocócica en dicho grupo poblacional (30,111) De hecho, los pacientes con tumores malignos de origen digestivo que usualmente reciben inhibidores de la bomba de protones se han identificado como un grupo de riesgo para adquirir esta infección (28,29).

Típicamente los pacientes con MBA asociadas a inmunosupresión no tienen una presentación clínica típica y su perfil de LCR no es similar al de la población general

(17,33). En pacientes con meningitis bacteriana en grupos comparativos se encontró que dentro de los paraclínicos, fue más frecuente el hallazgo de una tinción de Gram positiva en los pacientes no inmunocomprometidos por neoplasias que en aquellos que sí tenían el diagnóstico de cáncer, no hubo otros hallazgos relevantes que diferenciaron los dos grupos, sin embargo la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo inmunocomprometido, especialmente asociado al retraso en la terapia antibiótica empírica adecuada y la discapacidad fue más alta también (111).

En pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas es frecuente encontrar infecciones secundarias a bacteriemias por *Candida spp.* y *Strongyloides stercoralis*, los cuales se pueden diseminar durante la inmunosupresión favoreciendo el crecimiento de otros patógenos como el *Streptococcus bovis* o gérmenes Gram negativos que generen infección meníngea (28,29). Dentro del espectro fúngico se destaca el *Aspergillus spp.* como principal agente, este hongo produce típicamente invasión vascular llevando a abscesos asociados a infartos (15,24); por otra parte, la infección por *Candida albicans* se encuentra más asociadas a una encefalopatía difusa y las infecciones por Mucorales, suelen presentar parálisis de nervios craneales, además de las lesiones vasculares (25,33).

En cuanto a los agentes virales, los pacientes con cursos largos de esteroides son el principal grupo de riesgo para adquirir meningoencefalitis por VVZ generando como complicaciones infarto cerebral, necrosis retiniana, mielitis pónica y neuropatías craneales, dado esto los pacientes no deben recibir vacunas vivas atenuadas de varicela (17,24). La LMP ha sido identificada en este grupo de pacientes, los tratamientos propuestos hasta el momento se basan en la reducción de la actividad inmune con poca efectividad (24,29). Toxoplasmosis, Neurocisticercosis, babesiosis, Chagas (*Trypanosoma cruzi*), encefalitis por VEB o CMV y enfermedades por priones también han sido identificadas como infecciones oportunistas el sistema nervioso central en estos pacientes (25,28,33).

Dentro del tratamiento antibiótico establecido en los pacientes con meningitis de manera empírica se recomienda el uso de Vancomicina en combinación con Cefepime, Ceftazidima o Meropenem, sin embargo, dado que muchos pacientes tienen riesgo de *Staphylococcus* resistentes a Meticilina/Oxacilina, el uso de Linezolid y Daptomicina son una excelente opción teniendo en cuenta su eficacia y penetración al SNC (17,25). En el caso de los pacientes que cursan con infecciones fúngicas la pobre penetración de los medicamentos es un problema, se ha identificado que el Fluconazol, el Voriconazol y la 5-Flucitosina alcanzan concentraciones no mayores al 50% de las que se obtienen en suero (28).

El uso de Aciclovir está recomendado para aquellos pacientes que cursan con infecciones asociadas al grupo de herpes a excepción de aquellos que cursan con una falla renal (28,33). Los pacientes VIH negativos con neoplasias activas tienen como factores de mal pronóstico en MBA: bajo nivel de conciencia, aumento de la presión intracraneana, purulencia de LCR y el inicio tardío de corticoide (3,15), por lo mismo, el uso de la dexametasona previo a la terapia antibiótica empírica a dosis de 10 mg cada 6 horas por 4 días se ha extrapolado y es recomendable en los pacientes con cáncer que cursen con MBA por neumococo (24).

1.1.2 Asociadas al tratamiento antineoplásico

1.1.2.1 Secundarias a Quimioterapia e inmunosupresores

Muchos de los agentes terapéuticos son citotóxicos y otros generan inmunosupresión importante, las dos condiciones han sido asociadas a la aparición de enfermedades infecciosas incluyendo compromiso del SNC (112,113,114). Se tratan en este apartado las condiciones neuroinfecciosas asociadas a los tratamientos quimioterapéuticos clásicos y los inmunosupresores que se han venido desarrollando con el tiempo para el manejo concomitante o adyuvante de los

pacientes con cáncer, es inusual que se administre a estos pacientes inmunosupresores o inmunomoduladores de manera aislada por lo cual se decidió analizar ambos grupos en un mismo segmento.

Los virus son los agentes más estudiados en esta parte de la población, aunque se pueden encontrar todo tipo de infecciones reportadas. Entre los virus más relevantes se encuentran el VHS y el Virus JC (112,115). Este último se ha visto asociado con múltiples fármacos y terapias, el tratamiento con Rituximab, por ejemplo, se asocia con alta frecuencia a la presentación de esta condición al igual que lo descrito en otras condiciones neurológicas como la Esclerosis Múltiple con medicamentos como son Natalizumab o Alemtuzumab (10,17,116). Los casos de LMP se pueden presentar cuando se usa de manera única o combinada este anticuerpo monoclonal con otros agentes quimioterapéuticos como el esquema R-CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona) (117,118) o en conjunto con Bendamsutine produciendo una depleción de los niveles totales de CD4 (119,120,121).

La Fludarabina es otro de los agentes más frecuentemente asociados a la LMP, su combinación con Ciclofosfamida y Rituximab se ha reportado en un caso anecdótico de infección dual concomitante entre Virus JC y Toxoplasmosis (122). Algunos reportes complementarios han asociado la LMP con Lenalidomida y Elotuzumab, manejos usualmente administrados para el control del MM (123,125) y con agentes más novedosos como el Ibrutinib o el Obinutuzumab, ambos agentes usados en el tratamiento de la LLC (126,127). Recientemente el Nivolumab, un inhibidor de la proteína PD1 se ha descrito como otro agente posiblemente causal de esta patología infecciosa (128). También se han visto implicados Ciclofosfamida, Metotrexato, Micofenolato y corticoesteroides (28,122).

La neutropenia prolongada en los pacientes tratados con inmunosupresores con recuentos menores de 500/ μ L es el factor de riesgo más importante y el recuento

de CD4 y CD8 con control de las inmunoglobulinas (IG) es fundamental para disminuir el riesgo de desarrollar los síntomas (116,118). La LMP también se ha asociado a otro tipo de esquemas quimioterapéuticos fuera del uso de anticuerpos monoclonales como el uso de Capecitabina y Oxiplatino, como se relata en el caso de *Heine et al.* donde se describe dicha condición en un timoma con progresión a pesar de otros manejos o el descrito por *Menone et al.* ante el uso de Carboplatino y Placitaxel para carcinoma de ovario (129,130). En los casos de la infección por VJC el tiempo medio de la aparición de los síntomas con el uso de Rituximab es de aproximadamente 5.5 meses y se presenta con una gran variabilidad clínica, desde alteraciones cognitivas hasta parálisis de nervios craneales, ataxia o compromiso piramidal (33,117).

El segundo grupo viral importante son los virus herpes, estos son los causantes de episodios febriles en hasta 10% de los pacientes con leucemia y puede estar presente hasta en el 50% de los casos de mucositis por quimioterapia, especialmente en la población pediátrica. La presentación clínica más relevante es la meningoencefalitis (115,131). Esta infección no es exclusiva de los VHS tipo 1 ya que VHS-2 han sido también descritos asociados a ciclos de BEP (Bleomicina, fosfato de etopósido y cisplatino) en reporte de casos incluyendo clínica atípica con necrosis retiniana aguda bilateral (131,132). Estos pacientes se han reportado en TOS y TPH con hallazgos de LCR y tratamiento similar al establecido en otras poblaciones con Aciclovir como principal agente farmacológico (115,132).

Otros virus herpes como varicela zoster pueden tener un riesgo de reactivación de hasta en 22% de pacientes tratados con Bortezomib en los primeros ciclos del tratamiento o CMV con el uso de quimioterapia con Temozolamida (15,28), el Alemtuzumab por su parte (se ha usado para inducción de terapia de TPH) ha mostrado asociación con mielitis por virus del herpes zoster o VVH-7 (25,33). Mención especial merecen el grupo de los enterovirus, los cuales, a pesar de su pronóstico usualmente bueno en pacientes inmunocompetentes, pueden tener

desenlaces poco alentadores en pacientes inmunosuprimidos por el uso de Rituximab (133,134), entre estos el Coxsackievirus A16 ha sido identificado como causante de un proceso encefalítico asociado a Obinutuzimab (135). Virus también identificados fuera de los mencionados incluyen el VNO y el Virus Cache Valley, los cuales se han descrito asociados a la terapia con el Anti-CD20, Rituximab, estos pacientes se presentan con fiebre y alteración del nivel de conciencia como síntomas predominantes, su pronóstico usualmente es mortal (136,137). Estudios en población pediátrica han demostrado que con respecto a la mayoría de los patógenos para los cuales existe una vacuna (polio, rubeola, tétanos) los niños tienen la misma tasa de infección después de recibir esquemas de quimioterapia con respecto a otros niños de su misma edad, excepto para la Hepatitis B (138).

El segundo grupo de infecciones más relevante son las infecciones fúngicas, especialmente asociadas a Fludarabina, Bortezomib, Ibrutinib, Infliximab y Alemtuzumab (15,17,28,113,139). Condiciones invasivas por *Aspergillus spp.* han sido identificados en múltiples escenarios clínicos, hasta en un 39,2% de los casos puede haber un compromiso extrapulmonar, siendo los abscesos cerebrales una de las manifestaciones más comunes, algunos casos de compromiso medular han sido descritos en estos pacientes (140-142), en la mayoría de los casos hay asociación a Ibrutinib en el contexto de LLC como tratamiento de rescate (143-145). Otro de los hongos con identificación frecuente asociado a los tratamientos sistémicos incluye al *Cryptococcus spp.* (146), entre los tratamientos farmacológicos más asociados están, por ejemplo, el Alemtuzumab en el manejo de linfoma (113), la combinación de Rituximab, Fludarabina y Ciclofosfamida en LLC (147) o el uso del esquema de PEP-C (Prednisona, etopósido, procarbazona y Ciclofosfamida) en pacientes con linfoma (138). Los *Zygomycetos*, *Cladophialophora bantiana*, *Candida tropicalis* y *Fusarium* son otros patógenos fúngicos que se encuentran descritos en la literatura (148-151).

En los casos bacterianos la gran mayoría de los estudios se limitan a casos únicos o anecdóticos, los casos de tuberculosis son realmente inusuales y se encuentran asociados a los regímenes R-CHOP y R-MPV (Rituximab, Metotrexato, procarbazona y Vincristina) o al uso de Cladribina y Bortezomib (114,152-154). Otros agentes propios de meningitis crónicas como *Borrelia spp.* en un paciente con tratamiento FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab y Prednisona y otro paciente sometido a Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab han sido descritos como posibles neuroinfecciones oportunistas (155,156). En cuanto a meningitis bacterianas agudas casos de listeriosis en SNC han sido encontrados en pacientes con LLA y abscesos asociados a *Bacillus cereus* se han descrito en pacientes con la misma patología (157-159). También se han identificado casos de *Staphylococcus* en linfomas asociados al tratamiento con Ibrutinib (160). Casos anecdóticos de infecciones del SNC por *Nocardia spp.*, *Gordona terrae* y *Leuconostoc spp.* También han sido reportados (161,162,163). Un único caso parasitario asociado a Neurocisticercosis fue identificado en este grupo específico (164).

1.1.2.2 Secundarias a Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento adyuvante en muchas neoplasias, sin embargo, sus efectos adversos y complicaciones son múltiples y en su mayoría bien conocidos, entre los más importantes se destaca el daño parenquimatoso directo por la radiación a la que es expuesto el paciente, entre los efectos más dramáticos están la radio necrosis y las complicaciones medulares asociadas (165). A diferencia de esto, la neuroinfección no suele ser un fenómeno frecuente en estas personas y la mayoría de las veces se presenta en esquemas combinados con quimioterapia o inmunosupresores adicionales, a pesar de eso existen múltiples reportes de casos en los cuales se ha encontrado una asociación directa (166-168).

Por ejemplo, el uso de la radioterapia ha sido expuesto como factor de riesgo para la reactivación del virus de herpes simple llevando al desarrollo de encefalitis, siendo esta la patología infecciosa con una mayor asociación (168-170), el tiempo promedio para la reactivación del virus posterior al inicio de la terapia se calcula entre 2 y 4 semanas (171), los casos se han presentado en pacientes tanto adultos como pediátricos con diagnóstico usualmente por PCR y necesidad de tratamientos simples o duales con pobre pronóstico y mortalidad elevada (166,169,172), la presentación clínica en los casos descritos usualmente tiene un componente ictal y alteración del nivel de la conciencia con fiebre de frecuencia variable (169,172,173). A pesar de la utilidad del LCR se debe ser prudente, pues puede ser normal y en algunos casos el diagnóstico solo puede llegar a través de los estudios histopatológicos (170,174). El tratamiento radioterapéutico usualmente se debe suspender, falta información acerca de la recurrencia y el tiempo para reiniciar el abordaje de la neoplasia correspondiente (175). Los tumores que más frecuentemente se asocian con esta condición son los pulmonares (168,171,176).

Otros agentes del grupo *Herpesviridae* también han sido descritos, como el caso de la mielitis por VVZ de la cual se puede observar un ejemplo en el caso reportado por *Prelack et al.* en un paciente con carcinoma de células escamosas oro faríngeo sometido a radioterapia quien desarrolló parestesias, disfagia, debilidad descendente y signos piramidales, con un abordaje inicial de mielitis por radiación con posterior evidencia de síntesis de IgG e IgM intratecal del microorganismo en cuestión (33,35). Los pacientes llevados a radioterapia pueden tener mayor riesgo de neuroinfección si hay un uso concomitante de Inhibidores de la angiogénesis, inmunomoduladores y si han sido llevados a cirugía previamente, como en el caso expuesto donde hubo exposición a Cetuximab (15,17,35).

Además de las infecciones virales hay otro tipo de compromisos del sistema nervioso que deben tenerse en cuenta. Los abscesos post radioterapia son considerados raros, de hecho, a pesar de que la incidencia de los mismos asociada

a enfermedades orales o maxilofaciales es variable (entre el 3,2 y 28,6%) (177). Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo y oro faríngeo tienen una alta incidencia de osteonecrosis asociada a la radiación y esto se ha encontrado en relación con la infección del SNC, dichos casos son usualmente secundarios a otitis media o infección nasal previa y frecuentemente se localizan en regiones temporales, frontoparietales y de núcleos basales (133,278).

Entre las descripciones de esta asociación se ha evidenciado que tanto el efecto de la radiación como el efecto tumoral son generadores de la destrucción ósea y por lo mismo del crecimiento bacteriano, es así como la necrosis del lóbulo temporal, el defecto óseo del seno esfenoidal y la fosa medial son factores de riesgo importantes en la fisiopatología de la enfermedad (111,177). Comparativamente, los pacientes con carcinoma nasofaríngeo que han desarrollado la infección recibieron mayor dosis y más sesiones de radioterapia como factores independientes estadísticamente significativos, que aquellos que no desarrollaron dicha complicación (36,179). El periodo de latencia de la exposición de la radiación y el desarrollo del proceso infeccioso es variable entre 1 mes y 36 años posterior al evento (111,177).

Se han descrito abscesos cerebrales, epidurales y casos de meningitis bacteriana generados principalmente por gérmenes Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* y *Corynebacterium*), Gram Negativos (*Proteus mirabilis*) y Anaerobios (36,177,178), otros microorganismos descritos con menor frecuencia son *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas aureginosa* y *Fusobacterium* (111,178), incluso se han logrado aislar gérmenes como *Neisseria meningitidis* en estos pacientes (177). Los abscesos post radiación también se han encontrado asociados a neuroblastoma olfatorio y plasmocitoma nasal, aunque en menor proporción, más inusuales aún son los abscesos medulares o la presencia de espondilodiscitis, las cual muchas veces pueden requerir un manejo quirúrgico y antibiótico dirigido (111,167). Algunos

pacientes no presentan abscesos, pero si meningitis bacteriana, asociadas especialmente a un tratamiento quimioterapéutico complementario y otros presentan abscesos con asociación con intervenciones quirúrgicas previas lo cual hace difícil hacer una asociación directa exclusiva (180,181).

Los múltiples estudios son conclusivos en que esta infección en los pacientes en cuestión está asociada con un aumento importante de la mortalidad y por lo mismo el manejo es necesario de manera oportuna con opciones tanto quirúrgicas como de antibioticoterapia, siendo de primera elección el uso de cefalosporinas de tercera generación y Metronidazol (36,111). Algunos pacientes se benefician de ampliar el espectro de manejo antibiótico incluyendo medicamentos complementarios como la vancomicina, especialmente dependiendo del aislamiento microbiológico (177).

El *Aspergillus fumigatus* es, dentro de la búsqueda bibliográfica realizada, el hongo con mayor probabilidad de infección del sistema nervioso en los pacientes que han recibido radioterapia, aunque también se resume a casos clínicos su identificación. Se da en el contexto de una aspergilosis invasiva y su pronóstico usualmente es muy desalentador con necesidad de cambios en el esquema terapéutico convencional llegando incluso a usar voriconazol durante periodos muy prolongados de tiempo (179). Hay que tener en cuenta que muchos de estos diagnósticos requieren de pericia clínica y excluir siempre un efecto directo de la radioterapia o complicaciones asociadas a la misma, que puedan simular un proceso infeccioso del sistema nervioso, como pueden ser la lesión directa del parénquima cerebral o medular, la enfermedad de la neurona motora inferior radio génica, las malformaciones cavernosas o las fistulas espinales (182-184).

Figura 2. Principales agentes infecciosos implicados en patología del SNC según el procedimiento o tratamiento específico recibido como terapéutica antineoplásica. (Obra del autor).

Cirugía del SNC

Bacterias: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Nocardia*, *Listeria*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp.

Hongos: *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Candida*.

Parásitos: *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium*.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Parásitos: *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium*.

Hongos: *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Fusarium*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Trichosporon*.

Virus: VVH-6, VEB, VHS, VVZ, VJC, CMV, dengue, adenovirus.

Infecciones del SNC y Cáncer por subgrupos

Quimioterapia e inmunosupresores

Virus: VHS, VVZ, VJC, CMV, VVH-7, Enterovirus, VNO.

Hongos: *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Zygomycota*, *Candida*, *Fusarium*, *Cladophialophora*

Bacterias: *Mycobacterium Tuberculosis*, *Nocardia*, *Borrellia*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus*.

Parásitos: *Taenia Solium*

Radioterapia

Virus: VHS-1, VVZ.

Bacterias: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Pseudomona*.

Hongos: *Aspergillus fumigatus*.

Abreviaturas: CMV Citomegalovirus, VCML: Virus de la coriomeningitis linfocitaria, VJC: Virus John Cunningham VNO: Virus del Nilo Occidental, VHS: Virus Herpes Simple, VVH-6: Virus Herpes Humano 6 VVH-7: Virus Herpes Humano 7, VVZ: Virus varicela Zoster.

2. Metodología

Este es un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de los últimos once años (2010-2020) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC-ESE), tomando como población todos los pacientes con un diagnóstico de tumor sólido o neoplasia hematolinfoide confirmada, con o sin tratamiento oncoespecífico, quirúrgico o no quirúrgicos, atendidos en la institución, quienes contaban con líquido cefalorraquídeo positivo y un microorganismo identificado por cualquier método diagnóstico confirmatorio incluyendo cultivo, coloración de Gram, antígenos, Film array o hemocultivos para infecciones bacterianas agudas; tinta china, antígenos por látex, ensayo de flujo lateral o cultivo para infecciones micóticas; PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para virus; VDRL para *Treponema pallidum* y resultados de Ziehl-Neelsen, cultivo o PCR para *Mycobacterium tuberculosis* (disponible recientemente); También se consideró incluir pacientes con LCR anormal e identificación imagenológica de una infección exclusivamente si esta no puede ser demostrada en LCR como toxoplasmosis y LMP (No se cuenta con los métodos específicos en LCR).

A partir de esta identificación, realizada desde el laboratorio, se buscaron en las historias clínicas de los pacientes seleccionados y se describieron las variables de interés demográfico, clínico oncológico, clínico neuroinfectológico, hallazgos de LCR, agente microbiológico identificado, tratamiento empírico o específico y los desenlaces de los pacientes.

Se realizó un análisis estadístico univariado mediante el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y se presentarán frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Se implementarán

análisis bivariados utilizando las pruebas de Ji cuadrado y Fisher para las variables categóricas y las pruebas T o de Wilcoxon en el caso de variables continuas de acuerdo con la distribución de probabilidad de los datos. El nivel de confianza para todos los cálculos será de 95%.

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo Principal

Identificar las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes oncológicos de cualquier edad con confirmación de una infección del sistema nervioso central mediante líquido cefalorraquídeo positivo con identificación para un microorganismo determinado entre 2010 y 2020.

2.1.2 Objetivos específicos

- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de infección del sistema nervioso central atendidos en el INC entre 2010 y 2020.
- Describir los tumores sólidos y las neoplasias hematolinfoides más frecuentes de los pacientes con infecciones del sistema nervioso central atendidos en el INC-ESE entre 2010 y 2020.
- Identificar el agente etiológico, las manifestaciones clínicas, los hallazgos del LCR y los hallazgos de la neuroimagen, tomografía y/o resonancia de los pacientes (si está disponible) de los pacientes con infección del sistema nervioso central teniendo en cuenta si hay o no antecedente quirúrgico.

- Describir cuáles son las infecciones del SNC en pacientes con diagnósticos de cáncer de órgano sólido y cuáles son las que presentan los pacientes con neoplasia hematolinfoides.
- Especificar los agentes etiológicos de las infecciones de SNC de los pacientes sometidos a tratamientos quimioterapéuticos convencionales, radioterapia e inmunoterapia.
- Definir la mortalidad a 30 días de los pacientes oncológicos diagnosticados con infecciones del sistema nervioso central en el grupo de estudio.

2.2 Sujetos de estudio

La población a estudio son pacientes de cualquier edad atendidos en el INC-ESE que hayan tenido cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo (por punción lumbar u otros métodos de obtención) o un examen confirmatorio de neuroinfección para cualquier microorganismo entre los años 2010 - 2020 y que tengan diagnóstico confirmado de un tumor de órgano sólido o una neoplasia de células hematolinfoides.

2.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.
- Diagnóstico de tumor de órgano sólido o neoplasia de células hematolinfoides confirmado.
- Líquido cefalorraquídeo obtenido y procesado en la institución positivo para cualquier agente infeccioso, obtenido con o sin intervención neuroquirúrgica.
- Evidencia en LCR analizado compatible con infección del sistema nervioso central por método confirmatorio.

- Imagen sugestiva de una patología infecciosa del sistema nervioso central incluyendo abscesos o lesiones de la sustancia blanca y que no puedan ser confirmados por LCR.
- Necesidad de tratamiento antibiótico, antiviral o específico para el germen en cuestión.
- Seguimiento intrainstitucional de la patología infecciosa.

2.2.2 Criterios de exclusión:

- Otro diagnóstico es más probable que una infección del SNC en el paciente.
- Líquido cefalorraquídeo no procesado en la institución.
- Historia clínica ausente o incompleta.

2.3 Variables de estudio (Ver Anexo A: Formato de recolección)

- **Demográficas:** Edad, Sexo, Estado Civil, Escolaridad, Departamento de Procedencia, Municipio de Procedencia, Estrato socioeconómico.
- **Clínicas Oncológicas:** Diagnóstico oncológico, fecha del diagnóstico oncológico, tipo de neoplasia, estadio oncológico al diagnóstico, neoplasia intracraneal primaria, metástasis intracraneal, intervención Neuroquirúrgica, trasplante de órgano sólido o trasplante de células hematopoyéticas, uso de quimioterapia, tipo de quimioterapia, fecha de última quimioterapia, uso de radioterapia, fecha de última radioterapia, uso de inmunosupresores, tipo de inmunosupresor.
- **Clínicas Neurológicas:** Síndrome Clínico (meningitis, meningoencefalitis, absceso o asintomático), síntomas de neuroinfección (cefalea, fiebre,

alteración de la conciencia, convulsiones, focalización), signos de neuroinfección (Fotofobia, signos meníngeos, rigidez nuchal).

- **Paraclínicos:** Fecha del diagnóstico de neuroinfección. Cultivo (Positivo o Negativo). Examen diagnóstico diferente al cultivo (coloración de Gram, antígenos, Film array o hemocultivos para infecciones bacterianas agudas; tinta china, antígenos, flujo lateral o cultivo para infecciones micóticas; PCR para virus; VDRL para *Treponema pallidum* y resultados de Ziehl-Neelsen, cultivo o PCR para *Mycobacterium tuberculosis*). Agente infeccioso, tipo de Neuroinfección, hallazgos de LCR incluyendo leucocitos, neutrófilos, linfocitos, proteínas, glucosa, relación glucosa sérica/glucosa en LCR, lactato, resonancia cerebral y tomografía cerebral.
- **Tratamiento:** Inicio de terapia específica para el agente infeccioso posible, determinado o probable. Nombre del tratamiento empírico o específico. Fecha de inicio del antimicrobiano. Fecha de finalización del antimicrobiano. Tiempo de administración total del antimicrobiano.
- **Desenlaces:** Fecha de ingreso, Fecha de egreso, seguimiento al día 30 (Vivo o muerto), mortalidad en el evento, complicaciones asociadas (hidrocefalia, absceso, ventriculitis, trombosis venosa), secuelas (físicas, cognitivas, lenguaje, epilepsia).

2.4 Procedimientos

2.4.1 Caracterización de los pacientes incluidos

- Obtención de los reportes de LCR compatibles con infección del sistema nervioso central en los pacientes atendidos entre 2010 y 2020 en el INC-ESE.

- Revisión de cada uno de los pacientes incluidos en la base de datos a quienes les fueron aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, para identificar los pacientes que serían tenidos en cuenta en el protocolo.
- Ingreso a las historias clínicas de cada uno de los pacientes seleccionados mediante el sistema SAP institucional para realizar la extracción de la información general de cada uno de ellos.

2.4.2 Generación de una base de datos

- Diligenciamiento de instrumento de captura generado en RedCap (variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, tratamiento y desenlaces).
- Generación de una base que recopile la información de los pacientes que fueron seleccionados.
- Revisión y validación de la base de datos generada, con visto bueno de la oficina de monitoria y del Data Manager (Grupo Área Análisis de Datos).

2.4.3 Análisis de la información

Una vez la información fue recolectada, validada su calidad, y verificada contra la fuente, se generó una base de datos definitiva, sobre la cual se realizaron los análisis estadísticos correspondientes en el programa STAT 16 y se hizo el análisis cualitativo y cuantitativo de los datos para generar los resultados que se muestran en la sección subsecuente.

3. Resultados

3.1 Variables demográficas

Durante el tiempo evaluado se encontraron 85 pacientes que cumplían a cabalidad los criterios de inclusión, la mediana de edad de presentación de infección en el SNC de pacientes oncológicos de la institución fueron los 37 años (1-80 años), solo el 31,8% fueron mujeres, la mayoría de los pacientes eran solteros al momento del diagnóstico (35,3%), los pacientes casados correspondieron al 25,9% de los casos, mientras el 14,1% se encontraban en unión libre, el estado civil no se pudo obtener en 20 de los evaluados. En 45,9% de los casos no se obtuvo el dato de escolaridad y de quienes se obtuvo un alto porcentaje registraba como analfabeta (29,4%), seguido de primaria o secundaria completa en 7,1% para cada grupo, mientras solo el 4,7% de los pacientes contaba con estudios universitarios.

Los departamentos más comunes de procedencia fueron Cundinamarca (49,4%), seguido por Tolima (12,9%) y en tercer lugar Boyacá (8,2%); en total se atendieron pacientes de 13 departamentos diferentes. La capital del país (Bogotá) fue el municipio con más cantidad de pacientes dentro del estudio (36,4%), seguido de Ibagué (5,88%), Tunja, Yopal y Villavicencio aportaron el 3,53% cada uno mientras Facatativá y Puerto Salgar el 2,35%. De 28 municipios se reportaron casos únicos por lo que se agruparon, en 8 casos no se pudo obtener el dato específico del municipio de residencia. En la mayoría de las historias no fue identificable el estrato socioeconómico de los pacientes (61,18%) eran estrato 1 el 34,12% y 2 el 4,71%.

En la **Tabla 4** se resumen las características demográficas más relevantes de nuestro grupo poblacional.

Tabla 4. Variables demográficas y socioeconómicas de los pacientes con neoplasias y neuroinfección en el INC 2010-2020.

Parámetro	Resultado n (%)
Edad	37 años (1-80)
Sexo	Hombres: 58 (68,2%) Mujeres: 27 (31,8%)
Estado Civil	Soltero: 30 (35,3%) Casado: 22 (25,9%) Sin dato: 20 (23,5%) Unión libre: 12 (14,1%) Viudo o divorciado: 1 (1,2%)
Escolaridad	Sin dato: 39 (45,9%) Analfabeta: 25 (29,4%) Primaria Completa: 6 (7,1%) Primaria incompleta: 4 (4,7%) Secundaria completa: 6 (7,1%) Secundaria incompleta: 1 (1,2%) Universidad: 4 (4,7%).
Departamento de procedencia	Cundinamarca: 42 (49,4%) Tolima: 11 (12,9%) Boyacá: 7 (8,2%) Otros departamentos (29,5%) (a) Sin dato: 1 (1,18%)
Municipio de Procedencia	Bogotá: 31 (36,4%) Ibagué: 5 (5,88%) Tunja: 3 (3,53%) Yopal: 3 (3,53%) Villavicencio: 3 (3,53%) Facatativá: 2 (2,35%) Puerto Salgar: 2 (2,35%) Otros: 28 (33%) (b) Sin dato: 8 (9,41%)
Estrato Socioeconómico	Sin dato: 52 (61,18%) Estrato 1: 29 (34,12%) Estrato 2: 4 (4,71%)

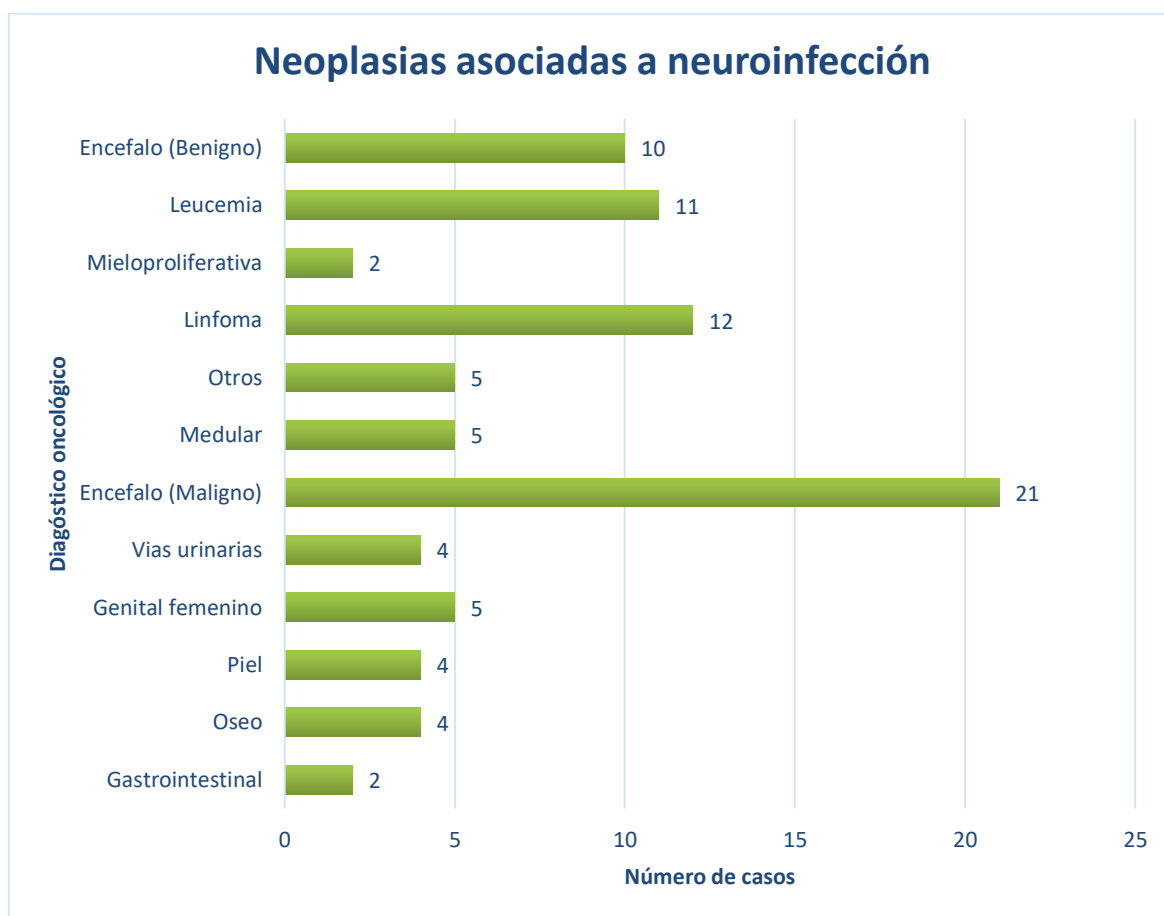
(a). Otros departamentos: Antioquia, Arauca, Atlántico, Casanare, Cesar, Huila, Magdalena, Meta, Nariño.

(b). Otros municipios: Anolaima, Barbosa, Barraquilla, Cabrera, Casablanca, Chaparral, Combita, Coyaima, Garzón, Ipiales, La Uvita, Lérída, Madrid, Mosquera, Neiva, Orocue, Ortega, Puerto Boyacá, San Carlos, San Miguel, Santa Marta, Saravena, Simijaca, Soacha, Urrao, Valledupar, Zipaquirá.

3.2 Variables clínicas oncológicas

Las neoplasias malignas más frecuentemente encontradas en el grupo estudiado fueron de órgano sólido en 60 casos (70,6%) vs tumores de células hematopoyéticas en 25 casos (29,4%). Dentro de las neoplasias de órgano sólido las más frecuentes fueron los tumores del encéfalo, 21 de ellos malignos y 10 benignos, incluyendo meninges, hipófisis, nervios craneales y otras zonas del parénquima correspondiendo en conjunto al 51,7% de este grupo y el 36,5% de los casos totales en los sujetos estudiados, seguido por los tumores medulares que fueron el 8,33% del grupo de TOS y el 5,88% del global, mismo porcentaje representaron los tumores combinados de aparato reproductor femenino (mama: 2 casos, útero: 3 casos); los tumores de piel, hueso y vías urinarias se presentaron en cuatro pacientes cada uno (6,66% de los TOS y 4,7% del total), mientras los tumores gastrointestinales se presentaron solo en el 3,33% de los casos. Un grupo de tumores infrecuentes, que incluyen hemangioma, glándula salival, pulmón, timo y paladar contaron con un caso cada uno y en conjunto representan el 8,33% de los TOS. La estratificación más común fue el estadio I con 23,33% de los casos, seguido por el estadio IV en 18,33% y el estadio IIA (13,33%), sin embargo, en 15 de los pacientes no hubo dato de estadificación (25%). Ninguno de los pacientes había sido sometido a trasplante de órgano sólido.

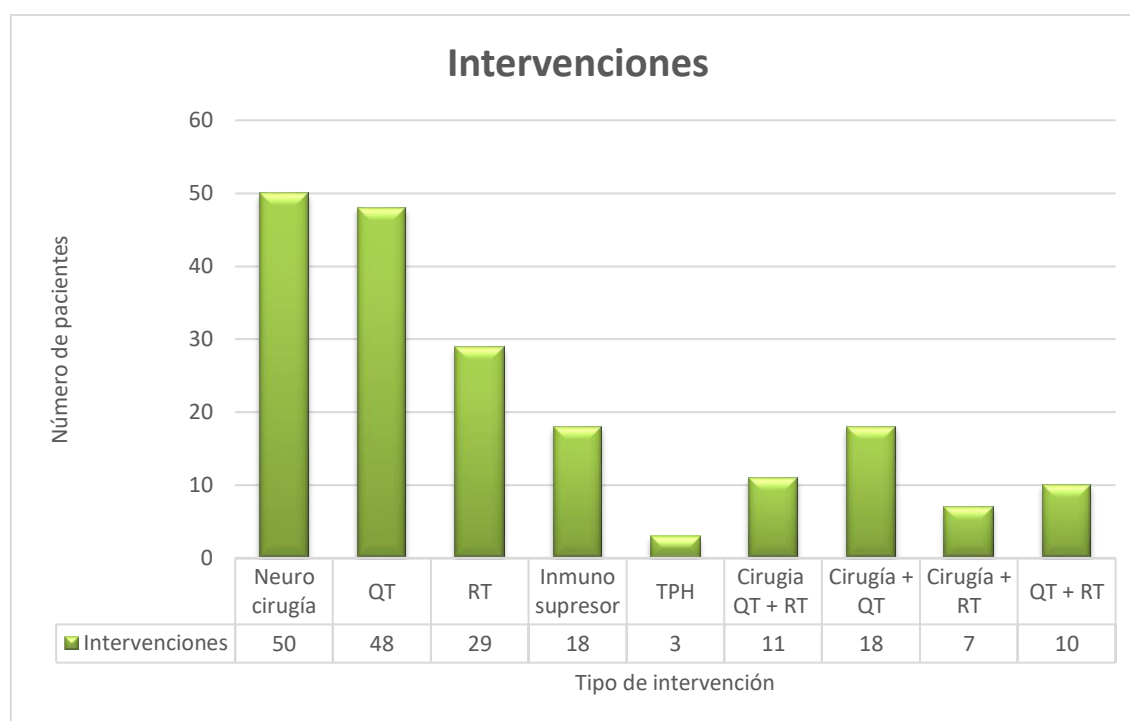
Por otra parte, entre los diagnósticos oncológicos de tumores de células hematopoyéticas el tipo más frecuente fue el linfoma representando el 48% de estos casos y el 14,1% del total, las leucemias (incluyendo linfoides y mieloides tanto en presentaciones agudas como crónicas) representaron el 44% del grupo de TCH y el 12,9% de todos los casos, otros tipos como Mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico solo corresponden al 8% de los casos y el 2,35% del total. Los pacientes presentaron el evento infeccioso estando en diferentes estadios de su NH, progresión (32%), recaída (32%) y de novo (24%), solo 3 de los pacientes habían sido clasificados como remisión. Se realizaron 3 TPH, dos pacientes con LLA y uno con LMA. Las frecuencias de los tumores se muestran en la **Figura 3**.

Figura 3. Neoplasias asociadas a neuroinfección en pacientes del INC.

Se encontró que 40 (47,06%) de los pacientes tuvieron neoplasia por compromiso del Sistema Nervioso Central primaria o por extensión de contigüidad, 31 casos primarios de encéfalo (77,5%), 5 medulares (12,5%), 2 tumores óseos de cráneo (5%), un linfoma y un hemangioma (2,5% cada uno). Además de esto, se encontró metástasis al SNC en 16 personas (18,82%), esto incluye infiltración meníngea por tumores de células hematopoyéticas, 8 pacientes (50%) tuvieron metástasis con un TOS como primario y 8 (50%) por TCH. Un total de 50 personas (58,82%) fueron llevadas a manejo neuroquirúrgico bajo múltiples indicaciones, mientras 48 (56,4%) recibieron algún esquema de quimioterapia y 29 (34,12%) sesiones de radioterapia previo al episodio neuroinfeccioso documentado. En contraste, la mayoría de los pacientes no recibía inmunosupresores como manejo unimodal, solo 18 de los 85

(21,2%) habían recibido previo al evento algún tipo de inmunomodulación diferente a QT o RT. Solo un paciente recibió los cuatro abordajes de tratamiento mencionados, 11 (12,9%) recibieron cirugía + QT + RT, 18 (21,2%) cirugía + QT, 7 (8,2%) cirugía + RT y 10 (11,8%) QT + RT sin cirugía. Los casos con intervenciones previas a la neuroinfección se evidencian en la **Figura 4**

Figura 4. Intervenciones a las cuales habían sido sometidos los pacientes oncológicos previamente al desarrollo de neuroinfección en el INC.



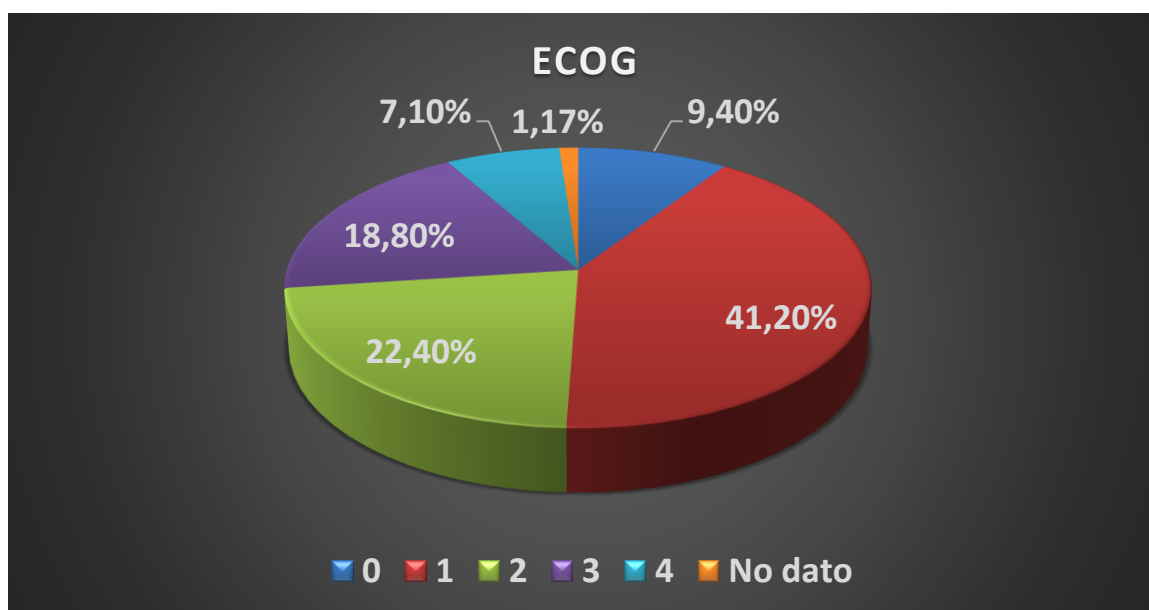
Abreviaturas: QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia, TPH: Trasplante de progenitores Hematopoyéticos.

Los protocolos de quimioterapia usados fueron variables con uso de esquemas combinados en 28 personas (58,3%) y de monoterapia en solo en 18 (37,5%), además, en 2 pacientes (4,2%) no se encontró este dato. Según el tipo de agentes usados, se clasificaron en uso de agentes alquilantes (Carboplatino, Cisplatino, Ifosfamida, Temozolamida, Ciclofosfamida) 26 pacientes (54,2%), Antimetabolitos (Mercaptopurina, Capecitabina, Cladribina, Citarabina, Metotrexate, Tioguanina, Premetrexed, Hidroxiurea) en 21 (43,8%); Inhibidores de la mitosis (Docetaxel,

Placitaxel, Vincristina) en 15 (31,2%), las Antraciclinas (Doxorubicina, idarubicina), los Inhibidores de la topoisomerasa (Etopósido) y el Rituximab, 8 pacientes cada grupo (16,6%). Otros medicamentos adyuvantes se administraron en porcentajes inferiores como Filgastrim (10,42%), Imatinib (6,25%), Acetato de Leuprolide (4,1%), Bortezomib, Dazatinib, Trastuzumab y Bendamustine en 2,1% respectivamente.

En cuanto a los inmunosupresores los más comunes fueron Dexametasona, Metotrexato o esquemas combinados de dos o más inmunosupresores en cuatro pacientes cada uno (22,22%), la prednisolona fue usada en 3 (16,6%). Otros inmunomoduladores como Rituximab, Ciclofosfamida o Ruloxitinib se usaron de manera independiente a un esquema de QT en 1 paciente cada uno (5,55%). Los esquemas combinados identificados fueron Ciclosporina + Tacrolimus, Metotrexato + Ciclofosfamida, Metotrexato + prednisolona y Tacrolimus + Prednisolona. La escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al ingreso fue ECOG 1 en 35 sujetos (41,2%), ECOG 2 en 19 (22,4%) y ECOG 3 en 16 (18,8%) (**Figura 5**).

Figura 5. ECOG de los pacientes oncológicos al ingreso a hospitalización en su episodio de neuroinfección. Expresado en porcentajes.



3.3 Variables clínicas neurológicas

Los síndromes clínicos con los cuales se presentaron los pacientes fueron variables correspondiendo en su mayoría a meningitis en 49 pacientes (57,65%), meningoencefalitis en 25 (29,41%), absceso cerebral en 8 (9,41%) y compromiso medular en 1 (1,18%), 2 personas (2,35%) fueron asintomáticas al momento del diagnóstico de neuroinfección. Entre los síntomas, la fiebre y la alteración del estado de conciencia se presentaron en 57 sujetos cada uno (67%), la cefalea se presentó en 36 (42,4%), mientras que las convulsiones y la focalización se identificaron en 20 (23,5%) y 18 personas (21,17%) respectivamente. Dentro de los signos clínicos evaluados solo 7 personas (8,2%) presentaron Kerning o Brudzinsky, 2 fotofobia (2,4%) y la rigidez nuchal se encontró en 20 personas (23,5%). Los hallazgos más relevantes se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Variables clínicas neurológicas. Síntomas, signos y Síndromes identificados en los pacientes oncológicos con neuroinfección.

Síntomas n (%)		Signos n (%)		Síndromes n (%)	
Fiebre	57 (67%)	Kerning	6 (7%)	Meningitis	49 (57,6%)
Alteración de conciencia	57 (67%)	Brudzinsky	6 (7%)	Meningoencefalitis	25 (29,4%)
Cefalea	36 (42,4%)	Fotofobia	2 (2,4%)	Absceso	8 (9,4%)
Convulsión	20 (23,5%)	Rigidez nuchal	20 (23,5%)	Medular	1 (1,18%)
Focalización	18 (21,2%)			Asintomático	2 (2,4%)

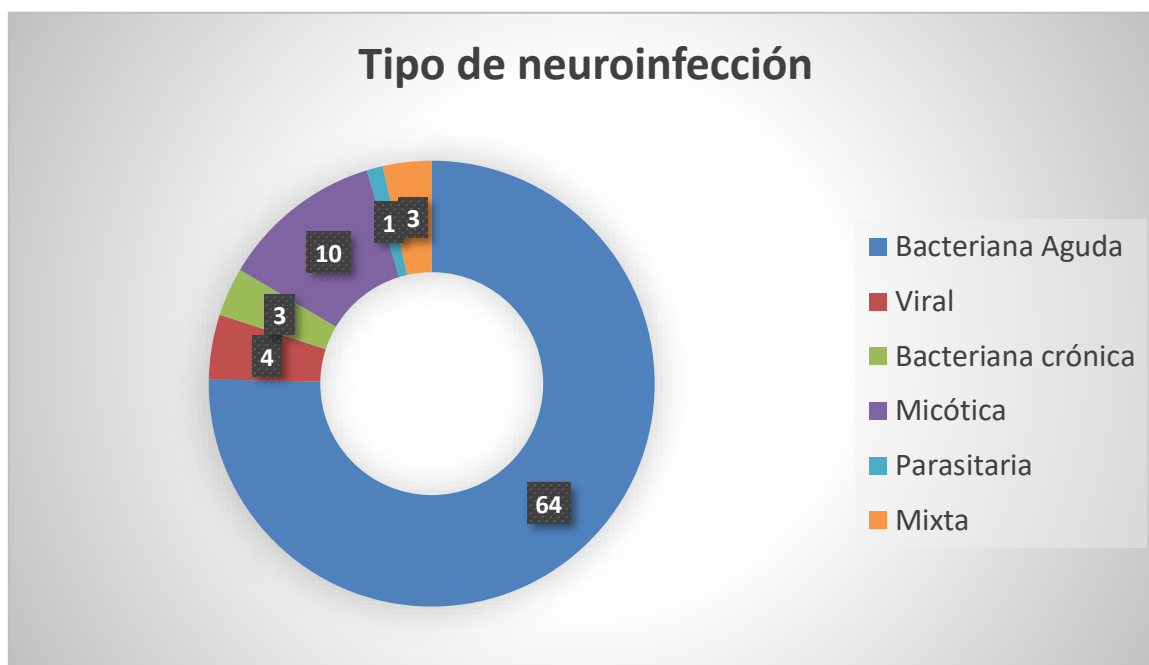
3.4 Paraclínicos

El cultivo fue la herramienta diagnóstica definitiva en 69 casos (81,2%), los otros 16 (18,8%) fueron confirmados por algún otro medio diagnóstico, 22 pacientes (25,8%), de hecho, tienen cultivo y otro método diagnóstico confirmatorio. En 38 personas (44,7%) se contó con un método confirmatorio diferente al cultivo, siendo en 17 muestras (44,7%) coloración de Gram positiva, 8 resultados positivos de antígeno

y/o tinta china para *Cryptococcus* en 7 pacientes (21,1%); 6 resultados positivos para PCR y/o Film Array en 4 pacientes (15,8%), imágenes positivas para una infección específica (toxoplasmosis, LMP) en 5 casos (13,2%); cuatro registros de PCR, ADA y/o ZN para TBC en 3 personas (10,5%) y hemocultivos positivos en 3 sujetos (7,9%). En 6 casos (7% del total) se obtuvieron más de dos exámenes confirmatorios excluyendo el cultivo.

Según los hallazgos paraclínicos se clasificó a los pacientes según el tipo de agente infeccioso que se había identificado (**Figura 6**), encontrando que 64 personas (75,3%) presentaron infección bacteriana aguda, 10 (11,7%) presentaron infección micótica, mientras en 4 (4,7%) se confirmó una infección viral. Las infecciones bacterianas crónicas (de las cuales solo tuberculosis fue identificada) correspondieron a 3 personas (3,53%) y hubo un caso (1,18%) de infección parasitaria por toxoplasmosis; 3 sujetos (3,5%) tuvieron infecciones mixtas.

Figura 6. Tipos de neuroinfecciones confirmadas en pacientes oncológicos del INC.



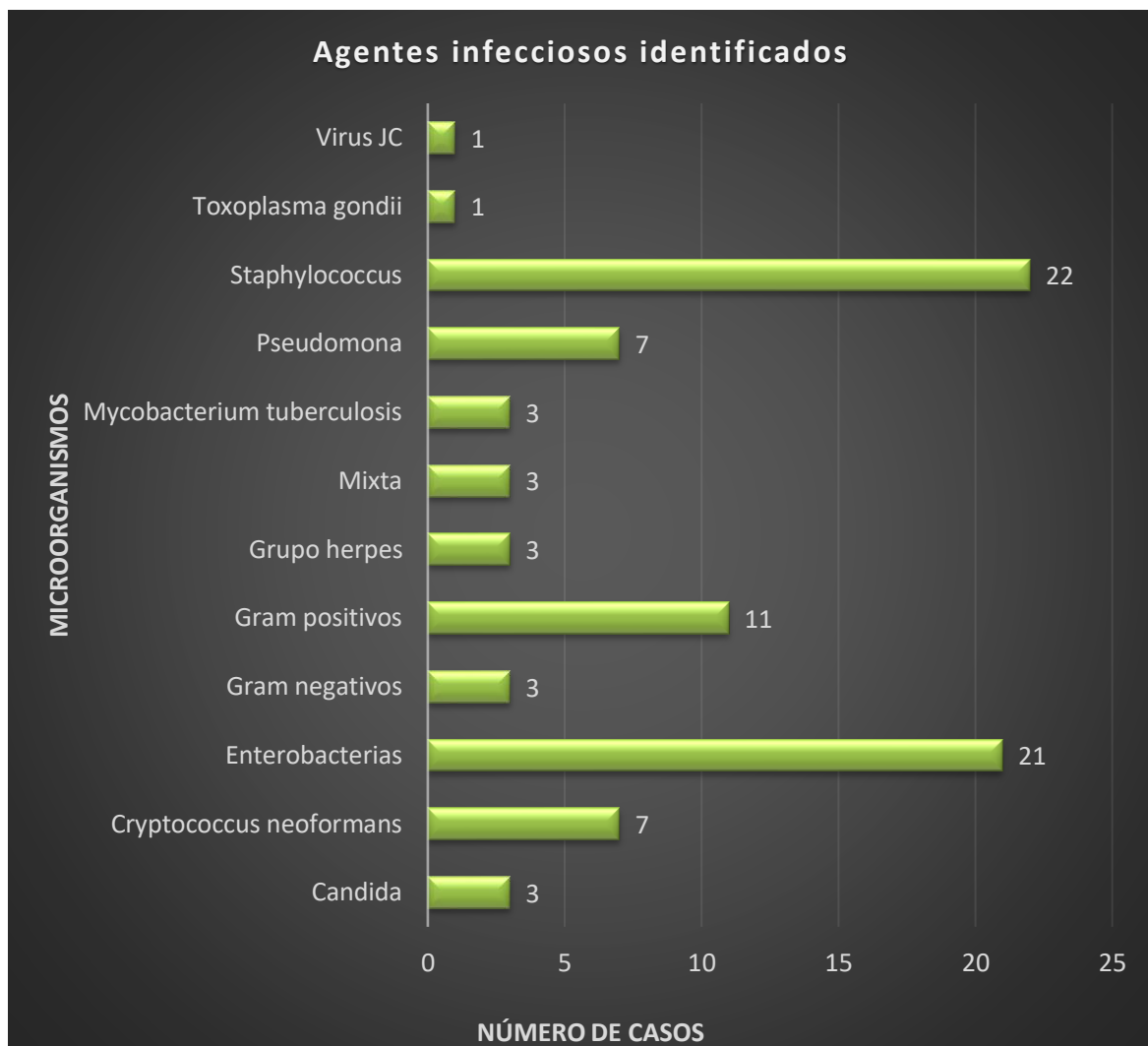
Los agentes infecciosos identificados durante el estudio fueron variados, la principal causa fue bacteriana, *Staphylococcus* en 22 personas (25,8%), seguido de Enterobacterias en 21 (24,7%), *Pseudomonas* en 7 (9,41%), el resto de Gram positivos aportaron 11 casos incluyendo 4 casos por *Streptococcus pneumoniae* (5,9%), dos por *Listeria monocytogenes*, dos por *Corynebacterium*, dos por *Enterococcus faecium* (2,36% cada uno) y uno sin aislamiento definitivo (1,18%); mientras que los otros Gram negativos, hallados en 3 pacientes, fueron (3,53%) *Acinetobacter* en 2 (2,36%) y otro sin tipificación específica más allá de Gram (1,18%). Los casos de Enterobacterias incluyeron *Klebsiella pneumoniae* con 13 casos (62%), *Enterobacter cloacae* con 3 (14,3%), *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella entérica* y *Serratia marcescens* aportaron un caso cada una (4,76%).

El segundo tipo de infección fue la micótica, principalmente *Cryptococcus neoformans*, en 7 casos (8,23%), seguido de *Candida* en 3 (3,5%). Las infecciones virales identificadas incluyeron 3 (75%) agentes del grupo Herpes (CMV: 1 caso, VZV: 1 caso, VHS: 1 caso) y 1 caso (25%) de VJC (LMP). Finalmente, se confirmaron tres casos de *Mycobacterium tuberculosis* y un caso de Toxoplasmosis cerebral. Se debe anotar que dos pacientes tuvieron infección mixta dual (*Candida* + *Pseudomonas* / *CMV* + *Streptococcus pneumoniae*) y un paciente tuvo aislamiento de tres gérmenes en el estudio de LCR (*Haemophilus influenzae*, *VHH-6* y *Escherichia coli*). El resumen de los gérmenes que más frecuentemente se identificaron se puede visualizar en la **Figura 7**.

En el análisis por subgrupos los gérmenes más frecuentes en pacientes con TCH fueron *Staphylococcus*, *Cryptococcus* y Gram positivos con 5 casos cada uno (20%), en TOS Enterobacterias en 31,7%, *Staphylococcus* en 28,3% y *Pseudomonas* en 11,6; en sometidos a neurocirugía 36% fueron Enterobacterias, 30% *Staphylococcus* y 14% *Pseudomonas*, en pacientes con QT previa *Staphylococcus* fue el más frecuente (29,2%), seguido de enterobacterias (20,8%), Gram positivos y *Cryptococcus* (12,5% cada uno). Las enterobacterias fueron

predominantes en pacientes con RT (36%) y los *Staphylococcus* en el grupo de inmunosupresores (33,3%). Los pacientes que fueron sometidos a TPH presentaron en dos de los casos infecciones por *Staphylococcus* y en el otro caso infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Figura 7. Agentes infecciosos más frecuentemente diagnosticados en la población oncológica con neuroinfección del INC entre 2010-2020.



En el estudio de LCR, 76 personas (89,4%) contaban con dato disponible de leucocitos, sin embargo, solo 48 (56%) contaban con un resultado anormal (mayor de 5 células) en el citoquímico; la mediana fue de 30 células. El resultado del

citoquímico mostró predominio de polimorfonucleares en 28 sujetos (58,3%) y de linfocíticos en 17 (35,4%), en 3 personas (6,2%) no se realizó diferenciación celular a pesar de tener un recuento leucocitario, todos tenían recuentos menores a 10 células. Además de esto, en el análisis por tipo de infección, se encontró que en infecciones bacterianas 26 tuvieron predominio neutrofílico (40,6% de las MBA), 13 (20%) mostraron un predominio linfocítico y en 16 casos (25%) el recuento fue normal, mientras que en 10 muestras (15,6%) no se registró el resultado del predominio celular.

En las infecciones virales ningún líquido mostró pleocitosis, en infecciones micóticas el citoquímico no mostró hallazgos relevantes en 5 muestras (50%), en 3 (30%) hubo predominio linfocítico y en 1 (10%) predominio de PMN. En los casos bacterianos crónicos hubo predominio de PMN en un caso y de linfocitos en otro, el otro mostraba un recuento celular normal, 33,3% cada uno respectivamente. El caso parasitario no tuvo diferenciación por el bajo recuento celular. Las infecciones mixtas en dos casos no contaban con recuentos celulares mayores a 5 células y en uno no se procesó citoquímico.

Las proteínas fueron registradas en 77 sujetos (90,6%) con una mediana de 161 mg/dL, sin embargo, fueron anormales, encima de 45 mg/dL, en 59 (69,4%), mientras en 18 (21%) fueron normales y en 8 (9,4%) no pudieron ser medidas. Por otra parte, la glucosa fue registrada en 76 personas (89,4%) con una mediana de 37,5 mg/dL. Se encontró hipoglucorraquia (menos de 60 mg/dL) en 63 personas (74,1%), 13 (15,3%) mostraron glucosa normal y en 9 (10,6%) no se obtuvo el dato. Solo en 30 casos (35,5%), se midió una correlación entre la glucosa del LCR y la glucosa sérica con una mediana de 0,32, en 27 sujetos (90%) la correlación fue menor de 0,6. El lactato solo se midió en 6 pacientes (7,6%) con una mediana de 17,4 siendo anormal en el 100% de los casos. Los hallazgos más relevantes en el LCR se resumen en la **Figura 8**.

En cuanto a las imágenes 45 pacientes (52,9%) tenían resonancia magnética (RM) y 78 (91,76%) tomografía axial computarizada (TAC); solo dos pacientes no tuvieron imagen cerebral o medular y se encontró que 40 (47%) tuvieron ambas imágenes. En la RM los cambios más frecuentemente encontrados fueron residuo tumoral o lesiones metastásicas en 11 pacientes (24,4%), realce meníngeo en 9 (20%), edema, abscesos y cambios postquirúrgicos o fistulas de LCR en 8 personas (17,8% cada uno), hidrocefalia o hemorragia en 5 (11,1%) y 4 (8,8%) presentaron eventos isquémicos asociados, ninguno con evidencia de trombosis venosa. La ventriculitis se identificó en 2 personas (4,4%), en solo un paciente se evidenció compromiso medular asociado y otro mostró hallazgos sugestivos de LMP (2,2% cada uno). En dos pacientes la resonancia fue normal y en 10 (22,2%) se observaron otros hallazgos inespecíficos no asociados a la infección propia del SNC como leucoencefalopatía, gliosis, sinusitis, mastoiditis o cambios atróficos; en 29 (64,4%) se encontró un único hallazgo mientras el resto tuvo dos o más hallazgos en la misma imagen.

En la tomografía la hidrocefalia fue el hallazgo más relevante, se presentó en 22 imágenes (28,2%), además se identificó edema en 18 (23,1%), cambios posquirúrgicos incluyendo fistulas o neumoencefalo en 16 (20,5%), residuo tumoral o metástasis en 12 (15,4%), hemorragia y abscesos en 9 casos (8,9% cada uno), infartos en 5 (6,4%), signos de herniación en 4 (5,1%), ventriculitis en 2 (2,5%), realce meníngeo y signos sugestivos de PRES en 1 paciente cada uno (1,28%). Hallazgos inespecíficos como los mencionados en la sección de resonancia se encontraron hasta en 17 casos (21,8%) y la tomografía fue interpretada como normal en 11 pacientes (14,1%); 42 sujetos (53,8%) tuvieron dos o más hallazgos en la misma imagen. Los hallazgos imagenológicos se resumen en la **Tabla 6**.

Figura 8. Hallazgos en citoquímico del Líquido cefalorraquídeo (LCR) más relevantes para neuroinfección en el paciente oncológico.

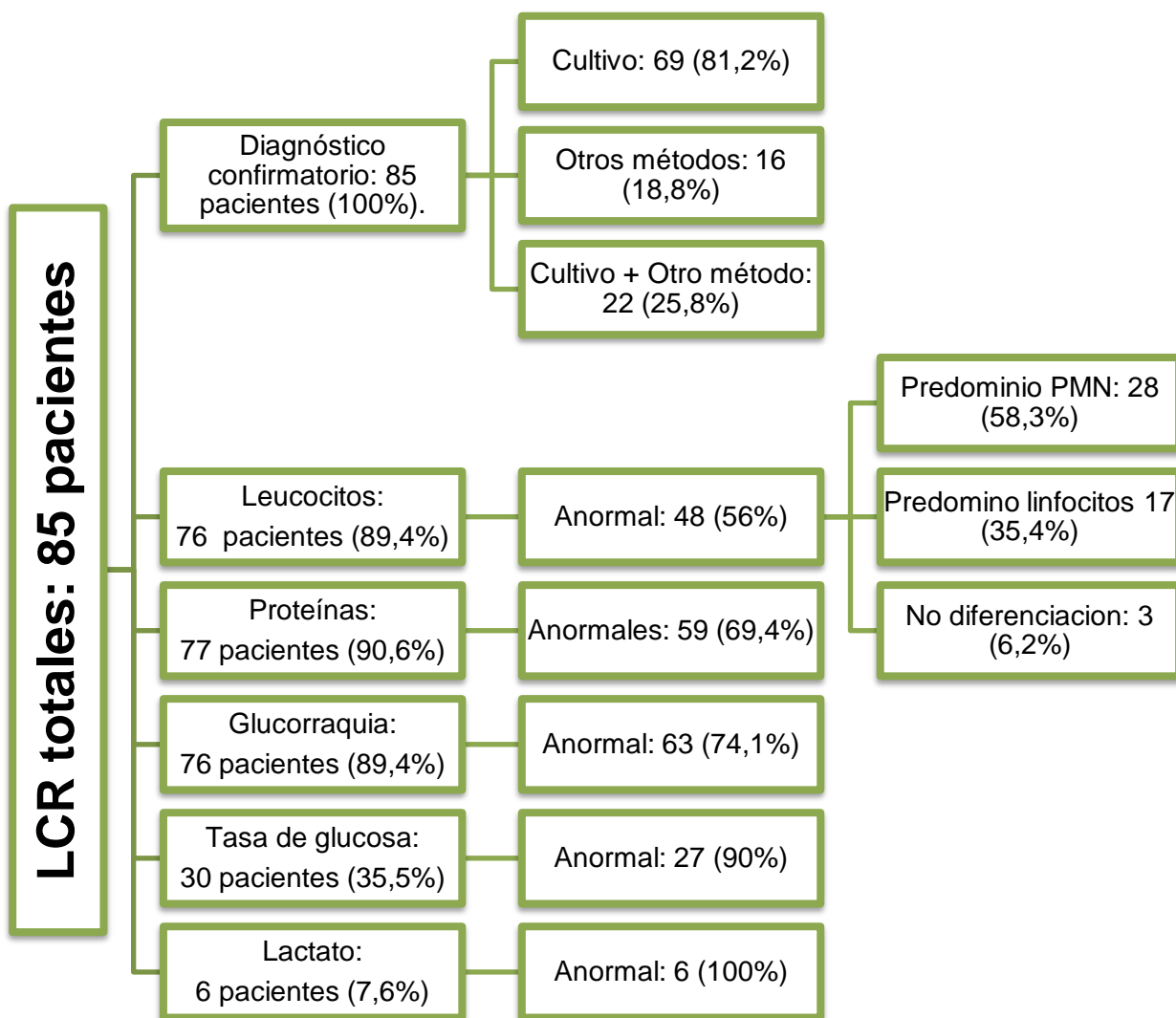


Tabla 6. Hallazgos imagenológicos de los pacientes oncológicos con neuroinfección en diferentes modalidades de imagen del sistema nervioso central.

Hallazgos imagenológicos	Resonancia Magnética	Tomografía Computarizada
Realizada	45 (52,9%)	78 (91,76%)
Residuo Tumoral o metástasis	11 (24,4%)	12 (15,4%)
Realce meníngeo	9 (20%)	1 (1,28%)
Edema	8 (17,8%)	18 (23,1%)
Absceso	8 (17,8%)	9 (8,9%)
Cambios Postquirúrgicos (a)	8 (17,8%)	16 (20,5%)
Hidrocefalia	5 (11,1%)	22 (28,2%)
Hemorragia	5 (11,1%)	9 (8,9%)
Isquemia	4 (8,8%)	5 (6,4%)
Ventriculitis	2 (4,4%)	2 (2,5%)
Daño medular	1 (2,2%)	0 (0%)
LMP	1 (2,2%)	0 (0%)
Herniación	0 (0%)	4 (5,1%)
PRES	0 (0%)	1 (1,28%)
Normal	2 (4,4%)	11 (14,1%)
Otros (b)	10 (22,2%)	17 (21,8%)
Múltiples hallazgos	16 (35,6%)	42 (53,8%)

(a) Incluye Fistulas y neuroencefalopatía

(b) Otros: leucoencefalopatía, gliosis, sinusitis, mastoiditis o atrofia

Abreviaturas: LMP: Leucoencefalopatía Multifocal progresiva. PRES: Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

3.5 Tratamiento

84 pacientes, el 98,8%, recibieron el tratamiento correspondiente, uno de los pacientes no recibió tratamiento dado su diagnóstico de LMP, para el cual no hay un manejo estándar. La mediana de duración del tratamiento fue de 18 días; 69 casos (81,1%) recibieron algún esquema antibiótico; monoterapia en 16 personas (23,2%) y terapia combinada en 56 (76,8%). Los antimicrobianos más usados fueron Vancomicina en 52 sujetos (75,4%), Meropenem en 27 (39,1%), Cefepime en 23 (33,3%), Ceftriaxona en 22 (31,8%), Ampicilina y Metronidazol en 4 (5,8% cada uno). Otros menos usados fueron Piperacilina Tazobactam, Ampicilina Sulbactam y Colistina en 3 casos (4,3% cada uno) y Amikacina en 2 (2,9%). Se administraron Penicilina Cristalina, Oxacilina, Polimixina, Fosfomicina, Ceftazidima/Avibactam, Cefoperazona, y Linezolid en seis pacientes usualmente en combinación o como segunda línea de tratamiento (8,6%).

En cuanto a los Antifúngicos se administraron en 11 pacientes (12,9%) siendo la Anfotericina B la más usada, 7 casos (63,3%), seguido de Fluconazol en 5 (45,4%) y más infrecuente Caspofungina en 2 (18,2%), por otra parte, un paciente con infección fúngica se había interpretado como MBA y no recibió antifúngico. Recibieron antivirales 4 personas (4,7%), Aciclovir en tres pacientes y Ganciclovir en uno, dos pacientes no recibieron el tratamiento específico, el primero con una infección medular viral y el segundo con una LMP. El Tetra conjugado (Rifampicina + Isoniacida + Etambutol + Pirazinamida) se ofreció a los tres pacientes con diagnóstico de TBC y el Trimetropin-Sulfametoxazol se administró al paciente con diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Solo un paciente requirió un manejo quirúrgico adicional. 9 personas (10,58%) recibieron concomitantemente dos o más manejos antimicrobianos de manera simultánea. De las 3 neuroinfecciones consideradas como mixtas se inició antibiótico en dos de ellas en esquema combinado y antibiótico + antifúngico en la otra, ninguna de estas recibió antiviral a pesar de su aislamiento. Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de las infecciones identificadas se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Número y porcentajes correspondientes a pacientes tratados con algún esquema antimicrobiano empírico o dirigido para una infección del SNC confirmada en el INC 2010-2020.

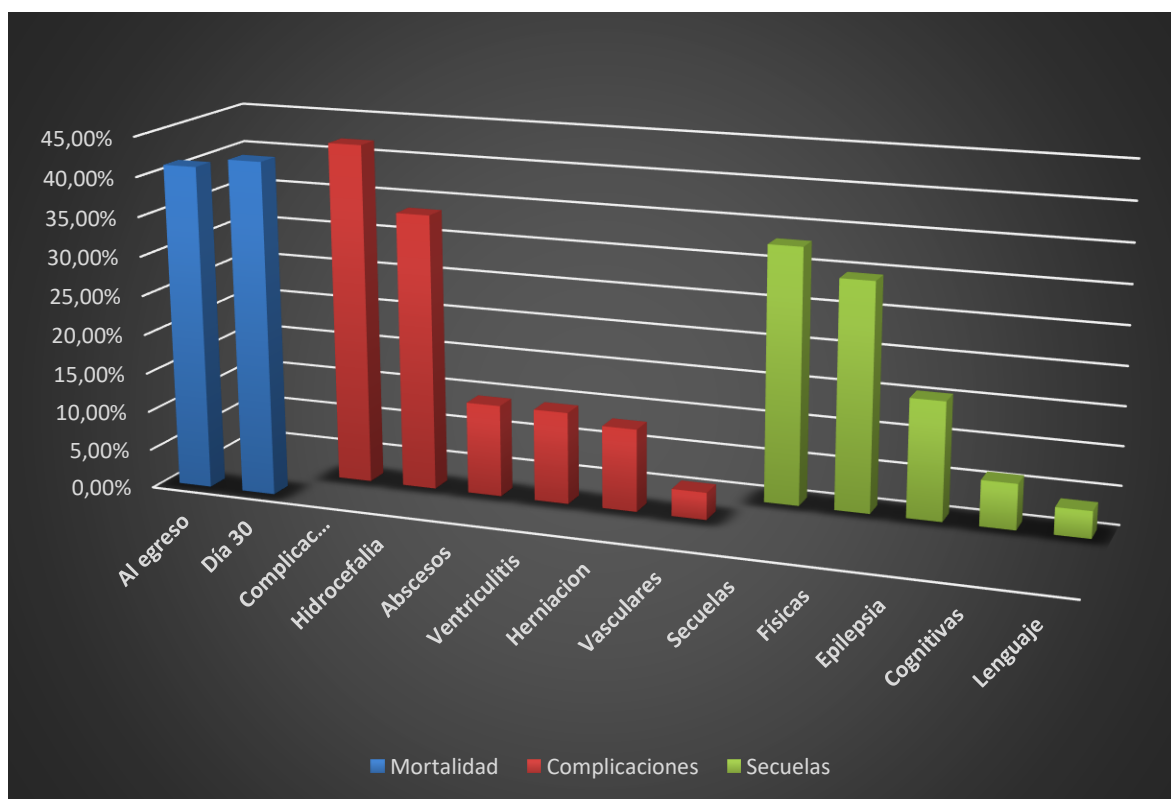
Tratamientos antimicrobianos de elección			
Antibióticos		Antifúngicos	
Si	69 (81,1%)	Si	11 (12,9%)
Vancomicina	52 (76,8%)	Anfotericina B	7 (63,3%)
Meropenem	27 (39,1%)	Fluconazol	5 (45,4%)
Cefepime	23 (33,3%)	Caspofungina	2 (18,2%)
Ceftriaxona	22 (31,8%)	Antivirales	
Ampicilina	4 (5,8%)	Si	4 (4,7%)
Metronidazol	4 (5,8%)	Aciclovir	3 (75%)
Piperacilina Tazobactam	3 (4,3%)	Ganciclovir	1 (25%)
Ampicilina Sulbactam	3 (4,3%)	Tetra conjugado	
Colistina	3 (4,3%)	Si	3 (3,52%)
Amikacina	2 (2,9%)	Trimetropin Sulfametoxazol	
Otros	6 (8,6%)	Si	1 (1,17%)
Poli terapia antibiótica	56 (76,8%)	Poli terapia antimicrobiana	9 (10,58%)
Monoterapia antibiótica	16 (23,2%)		

3.6 Desenlaces

La mortalidad ocurrió en 35 pacientes (41,18%) durante el evento de neuroinfección, sin embargo, la mortalidad a 30 días aumento a 42,35% por un caso adicional, en cinco personas no se pudo hacer este seguimiento. Las complicaciones se presentaron en 37 sujetos (43,5%), la hidrocefalia fue la más común, 30 personas

(81,1%), seguido por abscesos y ventriculitis en 10 pacientes (28,6% cada uno), se identificaron signos de herniación en 9 (25,7%) y compromisos vasculares en 3 (8,57%). Las secuelas a largo plazo se presentaron en 28 personas (32,9%), la discapacidad fue física en 25 pacientes siendo la más frecuente (89%), seguida de epilepsia en 13 sujetos (15,3% del total y 46% de los pacientes con secuelas). Las discapacidades cognitivas se presentaron en 5 sujetos (5,8% del total) y las del lenguaje en 3 (3,5% del total de pacientes). No se evidenciaron desenlaces complementarios. El resumen se puede observar en la **Figura 9**.

Figura 9. Mortalidad, complicaciones y secuelas en porcentajes de los pacientes oncológicos que cursaron con neuroinfección en el INC en el periodo 2010-2020.



4. Discusión de Resultados

Son pocos los estudios similares al nuestro dónde se recojan poblaciones específicas con neoplasias y se evalúen para infecciones propias del sistema nervioso central (30,33,110), la mayoría de la información es proveniente de series de casos, casos únicos y revisiones de la literatura (17,19,29), la ausencia de literatura al respecto hace que comparar nuestros resultados con estudios similares aporte nuevas herramientas a la hora de abordar estos pacientes.

En el presente estudio todos los pacientes tenían diagnóstico oncológico clasificado y confirmado, además de una neuroinfección diagnosticada en el sistema nervioso central por métodos que nos permitieran dar claridad del agente infeccioso específico, incluyendo todo tipo de infecciones. Entre los estudios mencionados saltan a la vista diferencias desde la metodología, la población objetivo y el tipo de infecciones que se pretenden estudiar (30.33.110). Además de esto cabe mencionar que dentro de la búsqueda de la literatura no hay ningún estudio similar en Latinoamérica, siendo este el primer estudio clínico de este tipo en la región. Estudios previos con algunas características similares se han llevado a cabo en Estados Unidos, Holanda y España.

Este estudio es retrospectivo y descriptivo, en el trabajo de *Pomar et al.* (110) el diseño se hizo de manera prospectiva con un periodo de tiempo mucho más largo (31 años), además incluyó pacientes control sin neoplasias diagnosticadas y busco predominantemente meningitis bacteriana en adultos de manera exclusiva sin incluir otro tipo de infecciones del sistema nervioso, el estudio de *Costerus et al.* (30) también mostró una cohorte prospectiva con un tiempo total cercano al nuestro (12 años), sin embargo, se limitó a las MBA y tuvo un grupo control de pacientes

sin neoplasias. Finalmente, el estudio más similar al nuestro, fue desarrollado hace más de una década en Nueva York (33), es de carácter retrospectivo de 10 años de duración, estudios similares se habían reportado por este mismo grupo décadas previas, de hecho, incluye un análisis del cambio que han sufrido los resultados en el tiempo, en este incluyen también infecciones fúngicas pero no infecciones virales, meningitis crónicas o infecciones parasitarias, además de esto es similar en cuanto a los datos buscados, usando casos confirmados por cultivo u otros métodos diagnósticos y las variables evaluadas.

Nuestra muestra incluyó 85 pacientes, estudios previos han mostrado muestras variables pero similares al nuestro dado el rango de tiempo evaluado (79, 97 y 168 pacientes), la edad de media de presentación de la neuroinfección en nuestro trabajo fue de 37 años, menor que la reportada en la literatura donde se informan edades medias entre la quinta y séptima década de la vida (33,110). La predominancia en hombres fue una constante en los estudios previos al igual que en nuestros resultados (30,33). El estado civil, la escolaridad, la procedencia y los datos socioeconómicos no se encontraron en los artículos revisados previamente. En nuestro país no hay datos recolectados al respecto.

En todos los artículos previamente mencionados se incluyeron pacientes con TCH y TOS, sin embargo, solo en uno se especificaron los tipos de tumores de cada grupo (33), de igual manera, la frecuencia de los tumores reportados dista de nuestros resultados, por ejemplo, según nuestros resultados los tumores propios del SNC comprenden el 36,5% del global mientras en el estudio realizado en Barcelona (110), los tumores intracraneales corresponden únicamente al 24%, además, los TCH son ligeramente mayores en su cohorte (29,4% vs 37%). *Costerus et al.* (30), por su parte, encontraron que los tumores sólidos más frecuentemente implicados fueron mama y pulmón mientras en nuestro análisis estos hacen parte de un porcentaje relativamente bajo y en cuanto a los TCH el mieloma múltiple fue uno de los principales TCH implicado en dicho estudio, mientras en nuestro trabajo solo se reportó un caso. Se debe aclarar que en el

primer trabajo mencionado se excluyeron pacientes neuroquirúrgicos lo cual podría modificar el resultado esperado. Finalmente, en el estudio estadounidense (33), que incluyó todo tipo de tumores, 38% fueron tumores intracraneales, 36% TCH y 29% otros TOS, siendo resultados cercanos a los encontrados en nuestros datos, sin embargo, nosotros encontramos una mayor variedad de tumores implicados. Otros artículos no mostraron la estratificación clínica del tumor al momento del diagnóstico a diferencia de los hallazgos aquí presentados. En ninguna serie se encontraron pacientes con TrOS mientras el 12% en nuestra serie y entre el 8% y el 11% en otras, fueron sometidos de TPH (30,33).

Los pacientes neuroquirúrgicos fueron excluidos de los estudios dirigidos por *Pomar y Costerus* por lo que este grupo solo puede ser comparado con el artículo de *Safdieh et al.* (33) que reporta un porcentaje mayor de este subgrupo poblacional (78% vs 58,8%). La quimioterapia como antecedente fue evaluada en dos de los estudios siendo de solo en 11% en uno y del 62% en otro, este último dato más cercano a nuestros hallazgos de 56% (33,110), la radioterapia no había sido evaluada en ningún estudio hasta el momento, tampoco se describe en ninguno de los artículos previamente mencionados el esquema o el tipo de quimioterapéuticos/inmunosupresores que se han usado o la necesidad de abordajes con múltiples modalidades de tratamiento, estos datos fueron incluidos en nuestro trabajo. Otros estudios han usado escalas como la Escala de Coma de Glasgow o la Escala Charlson Comorbidity Index como evaluadores principales, nosotros usamos la escala ECOG que se encuentra validada en este grupo poblacional.

Las manifestaciones clínicas tienen reportes variables en la literatura, la fiebre por ejemplo se ha documentado entre 56 y 90%, la cefalea entre 47% y 78%, la alteración de la conciencia entre 35% y 72%, la focalización neurológica 15-22% y las convulsiones en 8,2% de los casos (30,33,110). La mayoría de los datos encontrados en la investigación están dentro de los rangos previamente mencionados. El único estudio que evaluó pacientes asintomáticos evidenció una

frecuencia del 14%, mucho mayor al 2,35% reportado en nuestros hallazgos (110). La rigidez nuchal se identificó de manera más infrecuente en nuestro grupo que en los reportes realizados por *Pomar et al.* y *Costerus et al.* Otros signos meníngeos como fotofobia, Brudzinsky y Kerning no son evaluados en dichos estudios y tuvieron bajo rendimiento en nuestra población.

El cultivo permitió el diagnóstico en la gran mayoría de nuestros pacientes, sin embargo se usaron otras múltiples herramientas diagnósticas, en otros estudios se incluyeron pacientes sin necesidad de una prueba confirmatoria del agente y se clasificaron como infecciones sospechosas, esto genera que la mayoría de estudios tengan un número mayor de neuroinfección sin documentación de agente causal, el nuestro solo cuenta con casos confirmados, lo cual genera mayor confiabilidad en los resultados, la mayoría de los estudios evaluaron los resultados del citoquímico del LCR como criterio de inclusión (30,33), en nuestro trabajo se incluyeron solo aquellos con un microorganismo confirmado por cualquier paraclínico definitorio, teniendo en cuenta las imágenes y los hemocultivos sin darle valor diagnóstico definitivo a los signos inflamatorios del LCR.

Se encontró una amplia variabilidad en los agentes más frecuentemente encontrados, en parte por la exclusión de pacientes neuroquirúrgicos en algunos de los estudios y por la ausencia de inclusión de otros grupos microbiológicos adicionales a las bacterias (30,33,110). Los gérmenes más frecuentes en otros grupos con respecto a MBA incluyeron *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes* en dos de los casos (30,110) y en el otro fueron los *Staphylococcus* (33), al igual que en el nuestro los gérmenes más importantes, sin embargo, comparado con este último en nuestro grupo poblacional las entero bacterias fueron mucho más frecuentes. La descripción de TBC, toxoplasmosis o infecciones virales no están documentadas en los ensayos clínicos revisados. La listeria en un estudio previo mostró significancia estadística para el paciente oncológico, sin embargo, en nuestros hallazgos su porcentaje fue bajo con respecto a otras etiologías (110).

Los hallazgos de LCR comparativamente mostraron que los leucocitos son menores en pacientes con cáncer que en pacientes sin este antecedente quienes usualmente cursan con predominio de PMN, solo un artículo no reportó diferencias de pleocitosis con un grupo control sin neoplasia activa (110). Las proteínas elevadas y la glucosa baja fueron menos frecuentes en nuestros datos con respecto a los evidenciados en cohortes previas (110) pero muy similares al estudio retrospectivo llevado a cabo por Safdieh et al. (33). La relación de glucosa y el lactato fueron medidos en un bajo porcentaje de nuestros pacientes, este último no ha sido evaluado en ninguno de los trabajos previamente mencionados pero dados nuestros resultados con positividad en el 100% de los pacientes debería considerarse en este grupo poblacional.

Las imágenes fueron obtenidas en un alto porcentaje de nuestros pacientes, no así en otros estudios (30,33), solo en el estudio de *Costerus et al.* se mencionan los hallazgos específicos de las imágenes (metástasis, hidrocefalia, abscesos, compromiso vascular), adicionalmente en nuestro estudio se consideró este como un método diagnóstico si no habían pruebas disponibles en LCR para una confirmación etiológica, también, en cada tipo de imagen se han descrito los hallazgos más relevantes que se pueden documentar en esta población.

El tratamiento en nuestro trabajo fue clasificado según el tipo de antimicrobiano y posteriormente según el esquema utilizado, en otros artículos fue evaluado solo para meningitis bacteriana en dos de ellos y para agentes micóticos en uno. La terapia antimicrobiana combinada fue registrada en el artículo escrito por *Costerus et al.* con similitud a nuestros hallazgos en el subgrupo de MBA, sin embargo, el uso de vancomicina y Meropenem fue claramente más frecuente que los antibióticos usados en dicho escrito.

Para los desenlaces es fundamental analizar la alta mortalidad que se ha documentado en nuestro estudio comparativamente con lo reportado en la literatura que varía desde un 13% hasta 31%, sin embargo, nuestros pacientes fallecieron

en 42,4% de los casos, no se pudieron establecer los motivos de este aumento en la mortalidad, probablemente un estudio prospectivo puede darnos una mejor idea de los factores pronóstico de dicho desenlace. Es claro en los estudios previos (30,33) que comparativamente con los pacientes sin cáncer la mortalidad se ve aumentada en el grupo poblacional estudiado, no se midió en nuestro trabajo el tiempo al inicio de la terapia que podría ser uno de los factores que impacte este desenlace. En cuanto a las secuelas se ha encontrado ausencia de diferencias entre pacientes con una enfermedad neoplásica y los que no la padecían (30,110), en nuestro trabajo encontramos que más de un tercio de la población presentó secuelas de algún tipo mientras en otros estudios este porcentaje es mucho más bajo. Una tabla comparativa de nuestro estudio con los reportados previamente se presenta a continuación (**Tabla 8**).

Tabla 8. Comparativo de estudios de neuroinfección en paciente oncológico

	<i>Safdieh et al.</i>	<i>Costerus et al.</i>	<i>Pomar et al.</i>	<i>Ariza-Varón et al.</i>
País	Estados Unidos	Holanda	España	Colombia
Año	2008	2016	2017	2021
Tipo de estudio	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
Tiempo de estudio	12 años	8 años	31 Años	11 Años
Muestra	79	168	97	85
Edad media	46 Años (3-76)	67 Años (60-74)	63 Años	37 Años (1-80)
Sexo	Hombres 62%	Hombres 69%	Hombres 61%	Hombres 68,2%
Agentes bacterianos	Si	Si	Si	Si
Otros agentes	Hongos	No	No	Hongos, Parásitos, Virus.
TOS	27%	55,5% (Mama pulmón)	36% (Urinario, pulmón, mama)	70,6% (SNC, Genital, Urinario, hueso, piel)
TCH	36%	39,9% (MM 30%, Linfoma 30%, leucemia 22%)	37% (MM, linfoma, leucemia)	29,4% (Linfoma 48%, leucemia 44%, MM 8%)
Tumor intra-SNC	38%	0,6%	24%	47,1%
Metástasis	53%	5,95%	-	18,8%
Neuroquirúrgicos	78%	Excluidos	-	58,8%
Quimioterapia	49%	11,3%	-	56,4%
Radioterapia	-	-	-	34,1%
Inmunomoduladores	-	9,52%	-	21,2%
TPH	8%	6,54%	-	12%

Fiebre	56%	75%	91%	67%
Alteración conciencia	35%	72%	64%	67%
Cefalea	47%	78%	63%	42,4%
Convulsiones	10%	-	8,2%	23,5%
Focalización	15%	-	23%	21,2%
Asintomáticos	14%	-	-	2,4%
Rigidez nuchal	14%	69%	57%	23,5%
Otros signos meníngeos	-	-	-	7%
Cultivo	Obligatorio	No obligatorio	No obligatorio	No obligatorio
Otros métodos	Si	Citoquímico	Citoquímico	Si (Gram, Antígenos, ZN, ADA, etc.)
Solo casos confirmados	Si	No	No	Si
Agentes más frecuentes	<i>Staphylococcus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Entero bacterias</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> Desconocido <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Entero bacterias</i> Gram positivos <i>Pseudomonas</i> <i>Cryptococcus</i>
Agentes por subgrupos	Si	No	No	Si
Pleocitosis (media)	75% (74 células)	80%	91%	56%
Predominio PMN	73%	-	Si	58,3%
Hiperproteinorraquia	71%	95,6%	94%	69,4%
Hipogluorraquia	71%	92,6%	86%	74,1%
Lactato	-	-	-	7,6% (100% positivo)
Hallazgos en resonancia	-	-	-	52,9% Tumor, realce meníngeo, edema.
Hallazgos en TAC	-	46% Metástasis, hidrocefalia, absceso	50,5%	91,76%. Hidrocefalia, edema, tumor.
Tratamiento	-	Si	Si	Si
Tratamiento específico	-	Penicilina 15%, Cefalosporina 13%. Combinado 54%	-	Antibiótico 81,1%, Antifúngico 12,9%, Antiviral 4,7%, Tetra conjugado 3,52%, TMS 1,17%
Mortalidad	13%	26%	31%	41,2%
Complicaciones	-	Si	26,8%	43,5%
Secuelas	-	Si	6,2%	32,9%

5. Limitaciones

La principal fortaleza de este estudio y de acuerdo al conocimiento del grupo de investigación es que este es el primer registro en Colombia y en Latinoamérica sobre el tema, de hecho, solo se han encontrado tres estudios que abordan de manera sistemática las infecciones del sistema nervioso central en los pacientes oncológicos ya que la mayoría de los estudios se limitan a reportes de casos. Otra fortaleza es la inclusión de pacientes a quienes se les confirmó por el laboratorio la presencia de un agente infeccioso en el LCR y la inclusión de otros grupos microbiológicos adicionales a los bacterianos.

La principal limitación es la naturaleza retrospectiva del trabajo pudiendo obtener resultados más confiables con el uso de estudios prospectivos. Otra de las limitaciones metodológicas es el tamaño de la muestra, el cual se ve claramente reducido por la necesidad de incluir solamente a los pacientes que tuvieran identificado un agente infeccioso; por esta razón se excluyeron pacientes sin confirmación de algún agente infeccioso, aunque la clínica fuera sugestiva de infección del sistema nervioso central, tuvieran hallazgos patológicos en el citoquímico del LCR e incluso que en algunos casos hubieran recibido tratamiento antimicrobiano.

Se debe tener en cuenta, como parte del análisis de los resultados y las limitaciones del presente trabajo que no todos los agentes infecciosos que pueden afectar el sistema nervioso central pueden ser detectados de manera confiable o certera en el líquido cefalorraquídeo, de hecho, algunos no tienen métodos específicos o si los tienen, no están disponibles en el mercado, están en fase de investigación o

validación e incluso en algunos casos ya están disponibles pero dado su costo y la situación socioeconómica de nuestro país no se han podido implementar de manera masiva. Lo anterior incluye casos en los cuales otros métodos serológicos o de otras muestras (medición de IgG o IgM, galactomanano, antígeno para Histoplasma, etc.) son herramientas necesarias para llegar a identificar la etiología dado en bajo rendimiento de los estudios en LCR disponibles en el país. De igual manera, hasta 30% de los casos de infecciones en el sistema nervioso central, incluso con todos los recursos y exámenes disponibles, se mantienen sin determinación de agente específico. Ante esto es fundamental considerar que puede haber pacientes que se hayan escapado al diagnóstico microbiológico y que otras pruebas, no incluidas en el protocolo, usualmente por no disponibilidad, pudieran haber diagnosticado alguna neuroinfección logrando su inclusión dentro del estudio.

Además, cabe mencionar que incluso en patologías que usualmente se identifican con estudios en LCR esto no ocurre en el 100% de los pacientes por el rendimiento de las pruebas en sí mismo, de hecho, pueden existir pacientes con líquidos completamente normales a pesar de cursar con una infección en el sistema nervioso, aunque esto es realmente infrecuente. También es necesario hacer hincapié en que el resultado puede variar si el líquido se ha visto afectado por el inicio de terapia antibiótica, antifúngica o antiviral de manera empírica, la negativización de los parámetros citoquímicos y de los estudios de etiología específica mencionados, se presenta rápidamente con la instauración de la terapia y es variable según el agente etiológico en cuestión, disminuyendo así el rendimiento de los exámenes y la posibilidad de encontrar el agente causal. Todas las razones descritas previamente han generado como efecto que algunos pacientes no pudieran ser incluidos dentro del estudio.

La muestra de nuestro estudio puede parecer limitada pero dado lo expuesto en los párrafos anteriores se considera que es la necesaria para poder hacer los

análisis estadísticos presentados y dar resultados confiables logrando los objetivos que se habían propuesto inicialmente en el trabajo, además, la muestra es similar a estudios previamente publicados al respecto, es de resaltar que los pacientes analizados pertenecen a un grupo poblacional especial con una condición patológica de base y encontrar una muestra mayor se hace complejo dada la distribución de los pacientes dentro del sistema de salud y su atención en múltiples centros lo cual complica la recolección de datos y la fiabilidad de los mismos. Asociado a esto y aunque los estudios previos al respecto se han hecho en otros países con una población mucho mayor, las diferencias no son grandes en cuanto al reclutamiento final como se estableció en la sección de discusión.

La realización del estudio en una única institución genera limitaciones ampliamente reconocibles, entre estas, al ser el Instituto Nacional de Cancerología un centro nacional especializado donde se pueden ver pacientes de todas las regiones del país y ser un centro de referencia se puede observar una muestra representativa nacional con pacientes que son muy complejos por la patología de base como el cáncer, porque han recibido tratamientos antimicrobianos en otras instituciones, tienen mayor probabilidad de complicación. Además de esto, dada la estructura del sistema de salud de nuestro país los pacientes evaluados pertenecen preferentemente al régimen subsidiado que es la mayor parte de la población que se atiende en la institución y por tanto no cubre a todos los sectores de la sociedad colombiana. Por esta razón, la validez externa, la aplicabilidad y la reproducibilidad de los resultados que aquí se presentan debe hacerse manera cuidadosa teniendo en cuenta estos aspectos y la variabilidad propia de las enfermedades neoplásicas dentro del territorio nacional y fuera del mismo.

Un estudio multicéntrico podría haber generado mayor información con la participación de otros centros oncológicos en varias regiones del país, sin embargo, por ser este un estudio retrospectivo es logísticamente complejo, además se debe considerar que no hay instituciones de tan amplia trayectoria y experiencia como lo

es el Instituto Nacional de Cancerología en el manejo de las enfermedades neoplásicas en el país, por estas razones la implementación de este protocolo en otras instituciones podría haberse visto limitado de manera importante, ya sea por el tiempo establecido a estudiar, la cantidad de pacientes que se podrían haber incluido, la posibilidad de contar con las herramientas adecuadas para el diagnóstico de todo tipo de neuroinfección o la dificultad para la recolección de datos en estos lugares. Dadas estas razones se consideró que el protocolo sería de mejor manera aplicado en una institución única, se recomienda el uso de un estudio multicéntrico prospectivo para solventar las deficiencias de nuestro protocolo.

Las limitaciones hasta el momento mencionadas consideramos que deben ser analizadas dentro del contexto socioeconómico, político y estructural propio de nuestra nación, lo cual conlleva a que muchas de estas no sean evitables o por lo menos muy difícilmente controlables, esto incluye el sistema de salud, la población propia de la institución y los recursos de los cuales se dispone para el estudio etiológico de las infecciones neurológicas en los pacientes con antecedentes oncológicos. Estudios de mayor envergadura con un planteamiento prospectivo y con múltiples centros participantes en los cuales la muestra pueda ser aún mayor y nos permita tener mayor validez externa, reproducibilidad, confiabilidad de los resultados a otros sectores sociales y otras regiones fuera de la evaluada serán necesarios cuando algunos de estos aspectos de fondo permitan su realización, siendo un proyecto a largo plazo que requeriría una financiación importante con un trabajo conjunto multidisciplinario y multinstitucional.

6. Consideraciones éticas

Según la declaración de Helsinki y las pautas éticas establecidas que reglamentan la investigación biomédica según el Consejo de Organizaciones Internacionales y Ciencias Médicas además del Artículo 11 de la Resolución N.º 8430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia) y la Resolución 2378 de 2008, este estudio no implica un riesgo de daño de los pacientes en cuestión dado que no hay intervenciones directas en el diagnóstico o tratamiento, no se evidencian limitaciones éticas para la realización del mismo. En cuanto a la necesidad o no de consentimiento informado se considera el presente estudio cumple con los criterios para solicitud de exención de este por parte del comité de ética, de acuerdo con lo expresado en las pautas número 4 y 10 del CIOMS, esto debido a que se trata de una investigación de carácter retrospectivo y no tener riesgo para los sujetos incluidos en el estudio.

Se da confidencialidad total a los datos manejados por los investigadores, no se hizo publicación de los nombres o datos específicos de los pacientes incluidos en el estudio clínico, no se mencionarán los resultados o hallazgos previos a su publicación, los resultados solo podrán ser usados por el investigador y la institución implicada en la investigación sin generar lucro de esta ni violación de otras consideraciones éticas de reserva de la información. Este proyecto ha sido aprobado por el comité de ética de la institución en desarrollo, el Instituto Nacional de Cancerología con la referencia: R01765-20.

7. Financiamiento

El financiamiento para la realización de este proyecto ha provenido de las instituciones implicadas en el mismo, la Universidad Nacional de Colombia y el Instituto Nacional de Cancerología son quienes han dado los aportes económicos necesarios dentro de sus programas de investigación para el planteamiento, desarrollo y producción de este trabajo. No hubo intervención de patrocinadores externos a las instituciones oficiales, no existió de ninguna manera implicación de la industria farmacéutica o de particulares en ninguno de los pasos que constituyeron este proyecto. Se declara que el financiamiento ha sido aprobado y es de conocimiento de los órganos regulatorios de cada una de las instituciones comprometidas. No existió financiamiento para la publicación de este proyecto.

8. Conflicto de Intereses

El autor principal y el grupo de investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés al momento de la presentación de este trabajo.

9. Conclusiones

9.1 Conclusiones

Las infecciones del sistema nervioso central en los pacientes con historia de neoplasia activa son relativamente infrecuentes pero de alto impacto en los pacientes, por lo cual su conocimiento es fundamental, se ha revisado en este texto todo lo referente a las características demográficas, clínicas y de laboratorio en un grupo poblacional con diagnóstico oncológico en un centro de referencia del país encontrando una predominancia en hombres en la cuarta década de la vida, provenientes de más de trece departamentos del país con un nivel socioeconómico y académico bajos.

Los tumores más asociados a infecciones del SNC fueron los sólidos con alta predominancia de los intracraneales, mientras en los TCH los linfomas y las leucemias cubrieron la gran mayoría de los pacientes. Las manifestaciones clínicas se han clasificado según el síndrome encontrado (meníngeo, meningoencefalítico, absceso o medular). Los agentes etiológicos más relevantes fueron los *Staphylococcus* y las Enterobacterias, sin embargo, no son despreciables otras etiologías bacterianas menos comunes o etiologías virales, bacterianas crónicas, fúngicas e incluso parasitarias. Los pacientes presentan variaciones en los agentes infecciosos que comprometen el SNC dependiendo de su tipo de inmunosupresión, el tipo de neoplasia de base y los esquemas de tratamiento a los cuales han sido sometidos.

Las imágenes y el LCR son útiles para el diagnóstico etiológico, el cultivo no es la única herramienta de utilidad a la hora del abordaje y actualmente se cuentan con métodos diagnósticos que mejoran el rendimiento para cada patógeno específico, su

implementación y uso deben ser una prioridad. La mortalidad de estos pacientes es elevada y su discapacidad importante, un tratamiento oportuno con regímenes de tratamiento adecuados, sea de manera empírica o dirigida para el agente infeccioso más probable, puede resultar en la reducción de la tasa de mortalidad y discapacidad actual.

9.2 Recomendaciones

- Se debe hacer uso de otras herramientas diagnósticas además del cultivo para llegar al agente etiológico específico y poder dar un tratamiento dirigido. El uso de lactato, por ejemplo, es de utilidad diagnóstica y su frecuencia de uso podría aumentar al igual que el uso de la relación de glucosa sérica/LCR.
- Un protocolo de investigación prospectivo que incluya las variables expuestas en este trabajo con el fin de establecer relaciones causales es una recomendación al futuro. Continuar con esta línea de investigación permitirá establecer protocolos institucionales y nacionales para el manejo de estas condiciones en pacientes con neoplasia activa además de poder establecer con mayor efectividad tratamientos empíricos que permitan reducir la mortalidad.
- Se hace necesario un aumento de la muestra recolectada por medio de ampliación del tiempo o la inscripción de otros centros participantes con un volumen adecuado de pacientes oncológicos y que tengan los medios diagnósticos para realizar los estudios.

Bibliografía

- 1) Berkowitz AL. Approach to Neurologic Infections. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1; 27(4):818-835. Doi: 10.1212/CON.0000000000000984. PMID: 34623094.
- 2) LoRusso S. Infections of the Peripheral Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):921-942. doi: 10.1212/CON.0000000000000981. PMID: 34623098.
- 3) Bhattacharyya S, Bradshaw MJ. Infections of the Spine and Spinal Cord. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):887-920. doi: 10.1212/CON.0000000000001031. PMID: 34623097.
- 4) McEntire CRS, Anand P, Cervantes-Arslanian AM. Neuroinfectious Disease Emergencies. *Neurol Clin*. 2021 May;39(2):565-588. doi: 10.1016/j.ncl.2021.02.003. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33896533.
- 5) Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):855-886. doi: 10.1212/CON.0000000000001006. PMID: 34623096.
- 6) Aksamit AJ Jr, Berkowitz AL. Meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):836-854. doi: 10.1212/CON.0000000000001016. PMID: 34623095.
- 7) Ramachandra, P. S. Wilson, M. R (2020). An approach to pathogen discovery for viral infections of the nervous system. Nath A. and Beerger J.R., *Clinical Neurovirology* (2° Ed., Pags. 27-34). Ed. Taylor and Francis Group.
- 8) Anand P. Neurologic Infections in Patients on Immunomodulatory and Immunosuppressive Therapies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):1066-1104. doi: 10.1212/CON.0000000000000985. PMID: 34623105.
- 9) Grill MF. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):963-991. doi: 10.1212/CON.0000000000001035. PMID: 34623100.
- 10) Casallas Vanegas A, Zuluaga Rodas M.I, Álvarez Gómez F. et al. Evaluación de riesgo de infecciones e inmunización en pacientes inmunosuprimidos por enfermedad neurológica. *Acta Neurológica Colombiana*, 2021; Vol. 37 Supl. 1. <https://doi.org/10.22379/24224022351>
- 11) Stephens RJ, Liang SY. Central Nervous System Infections in the Immunocompromised Adult Presenting to the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2021 Feb;39(1):101-121. doi: 10.1016/j.emc.2020.09.006. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33218652.
- 12) Fois, A. and Brew, B. (2020). HIV neurological complications. Nath A. and Beerger J.R., *Clinical Neurovirology* (2° Ed., Pags. 155-167). Ed. Taylor and Francis Group.
- 13) Corral, I. and Quereda, C. (2014). The Neurological Spectrum of HIV Infection. Garcia-Monco J.C. *CNS Infections. A Clinical Approach*. (1 Ed. Pags 299-328) Ed. Springer.

- 14) Woods S.P. and Hasbun R. (2018) Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated CD8 Encephalitis. Hasbun R. Meningitis and Encephalitis. Management and Prevention Challenges (1 Ed. Pags 141.152) Ed. Springer.
- 15) Pruitt, A. Chapter 14 (2014). Central Nervous System Infections in Patients Immunocompromised by Antineoplastic and Other Immune-Modulating Therapies. Garcia-Monco JC (Editor). CNS Infections. A Clinical Approach. (1 Ed.273 – 284). Ed. Springer
- 16) Hildebrand, J. and Hildebrand, M. (2014). Chronic Meningitis Syndrome and Meningitis of Noninfective or Uncertain Etiology. Scheld, W.M. Marra C.M. and Whitley R.J. Infections of the Central Nervous System (4° Ed., Pags. 805-818). Ed. Wolters Kluwer.
- 17) Pruitt AA. Central Nervous System Infections Complicating Immunosuppression and Transplantation. Continuum (Minneapolis Minn). 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1370-1396. doi: 10.1212/CON.0000000000000653. PMID: 30273244.
- 18) Kunnathu Puthanveedu ND, Lum J. Central nervous system infections after solid organ transplantation. Curr Opin Infect Dis. 2021 Jun 1;34(3):207-216. doi: 10.1097/QCO.000000000000040.
- 19) Pruitt AA. Central Nervous System Infections in Immunocompromised Patients. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021 May 26;21(7):37. doi: 10.1007/s11910-021-01119-w. PMID: 34037866; PMCID: PMC8150146722. PMID: 33741794.
- 20) Ciummo F, Srinivas P, Biedny J. Antimicrobial use in central nervous system infections. Curr Opin Infect Dis. 2021 Jun 1;34(3):255-263. doi: 10.1097/QCO.0000000000000721. PMID: 33741793.
- 21) Bhimraj A. (2014). Healthcare-Acquired Meningitis and Ventriculitis. García-Moncó o J.C. CNS Infections. A Clinical Approach. (1 Ed. Pags 29-45) Ed. Springer.
- 22) Bravo T. and Bhimraj, A. (2018). Healthcare-Acquired Meningitis and Ventriculitis. Hasbun R. Meningitis and Encephalitis. Management and Prevention Challenges (1 Ed. Pags 27-42) Ed. Springer.
- 23) Morís G and García-Moncó J.C. (2014). Drug-Induced Aseptic Meningitis and Other Mimics. García-Moncó, J.C. CNS Infections. A Clinical Approach. (1 Ed. Pags 249-273) Ed. Springer.
- 24) Pruitt A. CNS Infections in patients with Cancer. Continuum. American Academy of Neurology, 2012;18(2): 384 - 405.
- 25) Seo SK, Liu C, Dadwal SS. Infectious Disease Complications in Patients with Cancer. Crit Care Clin. 2021 Jan;37(1):69-84. doi: 10.1016/j.ccc.2020.09.001. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33190776; PMCID: PMC8294629.
- 26) Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. Changing patterns. Cancer. 1977 Jul;40(1):268-74. doi: 10.1002/1097-0142(197707)40:1<268::aid-cnrcr2820400139>3.0.co;2-g. PMID: 880555.
- 27) Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. Medicine (Baltimore). 1973 Nov;52(6):563-81. doi: 10.1097/00005792-197311000-00003. PMID: 4518308.
- 28) Pruitt A. CNS Infections in cancer patients. Seminars in Neurology, 2010; 30 (3): 296 - 310.

- 29) Hoffman MJ, Stosor V. Central nervous system infections in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer Treat Res.* 2014;161:253-98. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_9. PMID: 24706228.
- 30) Costerus JM, Brouwer MC, Ende A, Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults with cancer or a history of cancer. *Neurology*, 2016; 86:1 -7.
- 31) Hernáez Driever P, Reich S. Diagnostik und Therapie von ZNS-Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten [Diagnosis and management of central nervous system infections in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr.* 2005 Nov;217 Suppl 1:S120-9. German. doi: 10.1055/s-2005-872506. PMID: 16288358.
- 32) Weaver L, Samkari A. Neurological Complications of Childhood Cancer. *Semin Pediatr Neurol.* 2017 Feb;24(1):60-69. doi: 10.1016/j.spen.2016.12.005. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28779867.
- 33) Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, Abrey LE. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology*, 2008; 70:943 - 947.
- 34) Carter JH, Lenahan JL, Ishak GE, Geyer JR, Pollard J, Englund JA. Medical management of invasive fungal infections of the central nervous system in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jun;62(6):1095-8. doi: 10.1002/pbc.25331. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25407593; PMCID: PMC4405402.
- 35) Prelack MS, Patterson KR, Berger JR. Varicella zoster virus rhomboencephalomyelitis following radiation therapy for oropharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015; Pags: 1-3.
- 36) Liang, KL, Jiang RS, Lin JC, Chiu YJ, Shaio JY, Su MC, et al. Central Nervous System infection in patients with post irradiated nasopharyngeal carcinoma: A case-controlled study. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2009; 23: 417-421.
- 37) Bao ZS, You G, Li WB and Jiang T. A single aspergillus fumigatus intracranial abscess in a immunocompetent patient with parietal lobe tumorectomy. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014; 12 (181): 1-4.
- 38) Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M et al (1992) Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 14:815–821.
- 39) Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M et al (2002) *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases world-wide. *Emerg Infect Dis* 8:305–310.
- 40) Rivero GA, Torres HA, Rolston KVI, Kontoyiannis DP (2003) *Listeria monocytogenes* infection in patients with cancer. *Diag Microbiol Infect Dis* 47:393–398.
- 41) Guevara RE, Mascola L, Sorvillo F (2009) Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County, 1992–2004. *Clin Infect Dis* 48:1507–1515.
- 42) Segal BH, Bow EJ, Menichetti F (2002) Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin North Am* 16:935–964.
- 43) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 46:1813–1821.

- 44) Kami M, Ogawa S, Kanda Y et al (1999) Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol* 106:536–537.
- 45) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408–415.
- 46) Upton A, Kirby KA, Carpenter P et al (2007) Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 44:531540
- 47) Black KE, Baden LR (2007) Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs* 21:293–318.
- 48) Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP et al (2009) Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 48:1743–1751.
- 49) Vilchez RA, Irish W, Lacombs J et al (2001) The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients at a tertiary care medical center. *Medicine* 80:308–312.
- 50) Korfel A, Menssen HD, Schwartz S, Thiel E (1998) Cryptococcosis in Hodgkin's disease: description of two cases and review of the literature. *Ann Hematol* 76:283–286.
- 51) Antinori S, Radice A, Galimberti L et al (2005) The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 43:5828–5829.
- 52) Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O et al (2007) Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 4:e21.
- 53) Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA et al (1987) Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 317:334–341.
- 54) Clark DA, Griffiths PD (2003) Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 120:384–395
- 55) Gewurz BE, Mary FM, Baden LR et al (2008) Human herpesvirus 6 encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 10:292–299
- 56) Styczynski J, Einsele H, Gil L et al (2009) Outcome of treatment of Epstein-Barr virus- related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 11:383–392.
- 57) Arribas JR, Storch GA, Clifford DB et al (1996) Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 125:577–587.
- 58) Reddy D, Davenport R, Ratanatharathorn V et al (2004) West Nile virus encephalitis causing fatal CNS toxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33:109–112
- 59) Robertson KB, Barron MA, Nieto Y (2004) West Nile virus infection in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 34:823–824.
- 60) Kleinschmidt-DeMasters BK, Marder BA, Levi ME et al (2004) Naturally acquired West Nile virus encephalomyelitis in transplant recipients. *Arch Neurol* 61:1210–1220.

- 61) Zerr DM, Corey L, Kim HW et al (2005) Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 40:932–940.
- 62) Fujimaki K, Mori T, Kida A et al (2006) Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 84:432–437.
- 63) Zerr DM, Gupta D, Huang ML et al (2002) Effect of antiviral on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:309–317
- 64) Wang FZ, Linde A, Hagglund H et al (1999) Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 28:562–568.
- 65) Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C et al (2008) Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 42:227–240.
- 66) Dewhurst S (2004) Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 11(Suppl2):105A–111A.
- 67) Cinque P, Koralknik IJ, Gerevini S et al (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 9:625–636.
- 68) Pelosini M, Focosi D, Rita F et al (2008) Progressive multifocal leukoencephalopathy: report of three cases in HIV-negative hematological patients and review of the literature. *Ann Hematol* 87:405–412.
- 69) Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB et al (2005) Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant recipient. *Am J Transplant* 5:1151–1158.
- 70) García-Suárez J, de Miguel D, Krsnik I et al (2005) Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 80:271–281.
- 71) Aoun M, Georgala A, Mboumi K et al (2006) Changing spectrum of toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients. *Int J Antimicrob Agents* 27:570–575.
- 72) Slavin MA, Meyers JD, Remington JS et al (1994) *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant* 13:549–557.
- 73) González MI, Caballero D, López C et al (2000) Cerebral toxoplasmosis and Guillain-Barré syndrome after allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* 2:145–149.
- 74) Mele A, Paterson PJ, Prentice HG et al (2002) Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 29:691–698.
- 75) Martino R, Bretagne S, Rovira M et al (2000) Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. Report of a 5-year survey from the infectious diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25:1111–1114.
- 76) Held TK, Krüger D, Switala AR et al (2000) Diagnosis of toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: comparison of PCR-based results and immunohistochemistry. *Bone Marrow Transplant* 25:1257–1262

- 77) Hill D, Dubey JP (2002) *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis, and prevention. *Clin Microbiol Infect* 8:634–640.
- 78) Power M, Vandenberghe E, Conneally E et al (2005) Retinal and cerebral toxoplasmosis following nonmyeloablative stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 36:1019–1020.
- 79) de Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B et al (2001) Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases. *Transplant Infect Dis* 3:24–28.
- 80) Cunha BA (2001) Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. *Infect Dis Clin N Am* 1:567–590.
- 81) Noguchi T, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Kitano T, Takaori A, et al. Staphylococcus epidermidis meningitis in the absence of a neurosurgical device secondary to catheter-related bloodstream infection: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case reports*, 2018; 12 (106): 1-5.
- 82) Luciani L, Dubourg G, Graillon T, Honnorat E, Lepidi H, Drancourt M, et al. Salmonella enterica serovar Enteritidis brain abscess mimicking meningitis after surgery for glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2016; 10 (192): 1-5.
- 83) Toescu SM, Lacey S, Low HL. First report of postoperative intracranial *Weeksella virosa* infection. *Acta Neurochir*. 2017: 1-4.
- 84) Penner F, Brossa S, Barbui AM, Ducati A, Cavallo R, Zenga F. *Caulobacter* spp: A rare pathogen responsible for paucisymptomatic persistent meningitis in a glioblastoma patient. *World Neurosurgery*. 2016.
- 85) Li Z, Yang C, Bao X, Yao Y, Feng M, Deng K, Liu X. Clinical features and Treatment of Secondary Pituitary Abscess After transsphenoidal Surgery: A retrospective Study of 23 cases. *World Neurosurgery*. 2018.
- 86) Li Z, Yang C, Bao X, Yao Y, Feng M, Deng K, Liu X, et al. Secondary pituitary abscess following transsphenoidal surgery with recurrent meningitis. *Medicine*, 2018; 97 (48): 1-6.
- 87) Liu Y, Feng M, Yao Y, Deng K, Bao X, Liu X, et al. Cryptococcal meningitis after transnasal transsphenoidal pituitary microsurgery of ACTH- secreting pituitary adenoma. *Medicine*; 2017: 1-5.
- 88) Bridges KJ, Li R, Fliseriu M, Cetas JS. Candida meningitis after transphenoidal surgery: a single institution case-series and literature review. *World Neurosurgery*. 2017.
- 89) Desai A, Krishnan A, Zaghoul A, McClure M. Calvarial osteomyelitis and intracranial extension post-Mohs micrographic surgery. *BMJ Case reports*, 2018.
- 90) Tenekeci G, Sari A, Hamzaoglu V and Ozalp H. Reconstruction of Marjolin Ulcer Defect of the Scalp Invading Brain and Causing Brain Abscess Formation Using Free Latissimus Dorsi Flap. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2017.
- 91) Dhar R. Neurologic Complications of Transplantation. *Neurocrit Care*. 2018 Feb;28(1):4-11. doi: 10.1007/s12028-017-0387-6. PMID: 28251577; PMCID: PMC5581289.11910-013-0376-x
- 92) Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Aug;50(8):1030-6. doi: 10.1038/bmt.2015.76. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25915811.

- 93) Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, Gould MS, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):305-22. doi: 10.1002/ana.22408. PMID: 21823157; PMCID: PMC4910883.
- 94) Syed FI, Couriel DR, Frame D, Srinivasan A. Central Nervous System Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Aug;30(4):887-98. doi: 10.1016/j.hoc.2016.03.009. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27444002.
- 95) Barroso KSN, Kaufman J, Brunetta DM, de Carvalho Araújo FM, Barroso-Duarte F. Dengue encephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Oct;52(10):1455-1456. doi: 10.1038/bmt.2017.152. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714943.
- 96) Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, Christopeit M, Buchheidt D, Meyding-Lamadé U, Hähnel S, Wolf HH, Ruhnke M, Schwartz S, Maschmeyer G. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2016 Jul;27(7):1207-25. doi: 10.1093/annonc/mdw155. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052648; PMCID: PMC4922317.
- 97) Cohen BA, Stosor V. Opportunistic infections of the central nervous system in the transplant patient. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Sep;13(9):376. doi: 10.1007/s11910-013-0376-x. PMID: 23881624.
- 98) Candoni A, Facchin G, Busca A, Lazzarotto D, Cattaneo C, Nadali G, Klimko N, Del Principe MI, Castagnola C, Verga L, Zannier ME, Calore E, Capelli D, Perruccio K, Melillo L, Fanin R, Pagano L. Central nervous system fungal infections in allogeneic stem cell transplantation. Outcome of 24 recent cases and literature review. *Eur J Haematol*. 2020 Feb;104(2):148-150. doi: 10.1111/ejh.13355. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31763709.
- 99) Ogata M. [Human Herpesvirus-6 Encephalitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation]. *Brain Nerve*. 2015 Jul;67(7):919-30. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416200231. PMID: 26160819.
- 100) Murakami K, Kohashi S, Sakurai M, Kato J, Toyama T, Koda Y, Yamane Y, Hashida R, Abe R, Yamazaki R, Kikuchi T, Shimizu T, Suzuki S, Hasegawa N, Okamoto S, Mori T. Hyponatremia associated with human herpesvirus-6 (HHV-6) encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A presentation different from HHV-6 myelitis. *Int J Hematol*. 2017 Sep;106(3):436-440. doi: 10.1007/s12185-017-2254-9. Epub 2017 May 13. PMID: 28501929.
- 101) Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 388–397.
- 102) Suzuki J, Ashizawa M, Okuda S, Wada H, Sakamoto K, Terasako K, Sato M, Kimura SI, Kikuchi M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Kanda Y. Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Aug;14(4):E7-12. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00720.x. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22340704.çj
- 103) Lam W, Al-Shaibani Z, Kumar D, Viswabandya A, Thyagu S, Michelis FV, Kim DD, Lipton JH, Messner HA, Deotare U. Progressive multifocal leukoencephalopathy due to John Cunningham (JC) virus following allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Antivir Ther*. 2017;22(8):721-725. doi: 10.3851/IMP3162. PMID: 28362268.

- 104) Salem R, Massoud R, Kanj SS, Hamdan M, Salman R, Bazarbachi A, El-Cheikh J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients receiving rituximab and cyclophosphamide after haplo-identical T-cell replete transplantation and review of the literature. *Curr Res Transl Med*. 2017 Nov;65(4):127-132. doi: 10.1016/j.retram.2017.10.002. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132903.
- 105) Li N, Huang XJ, Wang Y, Suo P, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Yan CH, Wang FR, Kong J, Cheng YF. [BK virus encephalitis in children with hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021 Oct 14;42(10):823-827. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.005. PMID: 34788921; PMCID: PMC8607018.
- 106) Miyagi T, Itonaga H, Aosai F, Taguchi J, Norose K, Mochizuki K, Fujii H, Furumoto A, Ohama M, Karimata K, Yamanoha A, Taniguchi H, Sato S, Taira N, Moriuchi Y, Fukushima T, Masuzaki H, Miyazaki Y. Successful treatment of toxoplasmic encephalitis diagnosed early by polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two case reports and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2015 Aug;17(4):593-8. doi: 10.1111/tid.12401. Epub 2015 Jun 26. PMID: 25970830.
- 107) Purvey S, Lu K, Mukkamalla SK, Anandi P, Dumitriu B, Kranick S, Hammoud DA, O'Connell E, Oh AL, Barrett J, Mahanty S, Battiwalla M. Conservative management of neurocysticercosis in a patient with hematopoietic stem cell transplantation: a case report and review. *Transpl Infect Dis*. 2015 Jun;17(3):456-62. doi: 10.1111/tid.12392. Epub 2015 Jun 1. PMID: 25850995; PMCID: PMC4464908.
- 108) Nematollahi S, Dioverti-Prono V. Cryptococcal infection in haematologic malignancies and haematopoietic stem cell transplantation. *Mycoses*. 2020 Oct;63(10):1033-1046. doi: 10.1111/myc.13153. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32740974.
- 109) Nanno S, Nakane T, Okamura H, Nishimoto M, Koh H, Nakamae H, Ohsawa M, Yarita K, Kamei K, Hino M. Disseminated *Hormographiella aspergillata* infection with involvement of the lung, brain, and small intestine following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2016 Aug;18(4):611-6. doi: 10.1111/tid.12561. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27237466.
- 110) Pomar V, Benito N, Lopez-Contreras J, Coll P, Gurgui M and Domingo P. Characteristics and outcome of spontaneous bacterial meningitis in patients with cancer compared to patients without cancer. *Medicine*, 2017; 96 (19): 1-7.
- 111) Chuang J, Lin WC, Fang FM, HUang YJ, Ho JT, Lu CH. Bacterial brain abscess formation in post-irradiated patients: What is the possible pathogenesis? *Clinical neurology and Neurosurgery*, 2015; 136: 132-138.
- 112) Kalisch A, Wilhelm M, Erbguth F, Birkmann J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with a hematological malignancy: review of therapeutic options. *Chemotherapy*. 2014;60(1):47-53. doi: 10.1159/000368072. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25376181.
- 113) Cruz D, Costa P, Sagüés M. Meningeal cryptococcosis in a patient with angioimmunoblastic lymphoma treated with alemtuzumab. *Med Clin (Barc)*. 2019 Feb 15;152(4):e19-e20. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.030. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30001898.
- 114) Teramura Y, Kameda K, Kanda J, Gomyo A, Hayakawa J, Akahoshi Y, Komiya Y, Harada N, Ugai T, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Sato M, Wada H, Terasako-Saito K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Kako S, Kanda Y. [Development tuberculous meningitis during chemotherapy for CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma]. *Rinsho Ketsueki*. 2016 May;57(5):597-601. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.57.597. PMID: 27263784.

- 115) Lauten M, Güttel C, Härtel C, Erdlenbruch B. Herpes simplex virus reactivation and disease during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr.* 2014 May;226(3):188-9. doi: 10.1055/s-0033-1354387. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24158893.
- 116) Sokol J, Lisá L, Zeleňáková J, Balhárek T, Plameňová I, Staško J, Kubisz P. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Vnitr Lek.* 2017 Winter;63(1):60-64. English. PMID: 28225293.
- 117) Sikkema T, Schuiling WJ, Hoogendoorn M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab and CHOP chemotherapy in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 25;2013:bcr2012008142. doi: 10.1136/bcr-2012-008142. PMID: 23355583; PMCID: PMC3604000.
- 118) Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2008 Nov;88(4):443-447. doi: 10.1007/s12185-008-0168-2. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18855101.
- 119) Warsch S, Hosein PJ, Morris MI, Teomete U, Benveniste R, Chapman JR, Lossos IS. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with bendamustine and rituximab. *Int J Hematol.* 2012 Aug;96(2):274-8. doi: 10.1007/s12185-012-1118-6. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22684926.
- 120) Rosas Cancio-Suárez M, Barbolla Díaz I, González-García A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the course of combined therapy with bendamustine and rituximab. *Med Clin (Barc).* 2020 Dec 11;155(11):513-514. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.07.010. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492452.
- 121) D'Alò F, Malafronte R, Piludu F, Bellesi S, Cuccaro A, Maiolo E, Modoni A, Leccisotti L, Macis G, Mores N, De Stefano V, Hohaus S. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with follicular lymphoma treated with bendamustine plus rituximab followed by rituximab maintenance. *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):e140-e144. doi: 10.1111/bjh.16563. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150646.
- 122) Desmond R, Lynch K, Gleeson M, Farrell M, Murphy P. Progressive multifocal leukoencephalopathy and cerebral toxoplasmosis in a patient with CLL. *Am J Hematol.* 2010 Aug;85(8):607. doi: 10.1002/ajh.21589. PMID: 20029990.
- 123) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya KI, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2020 Sep;61(9):2234-2237. doi: 10.1080/10428194.2020.1765237. Epub 2020 May 18. PMID: 32420767.
- 124) Brigo F, Pagani E, Tezzon F, Masi E, Nardone R. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma.* 2017 Oct;58(10):2514-2515. doi: 10.1080/10428194.2017.1292355. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28278713.
- 125) Anderson S, Kiernan M, Ho PJ. Lenalidomide-related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Case Report and Review of Drug-related Cases in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Apr;19(4):e169-e171. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.021. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30704932.
- 126) Lutz M, Schulze AB, Rebber E, Wiebe S, Zoubi T, Grauer OM, Keßler T, Kerkhoff A, Lenz G, Berdel WE. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Ibrutinib Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res Treat.* 2017 Apr;49(2):548-552. doi: 10.4143/crt.2016.110. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27456945; PMCID: PMC5398396.

- 127) Pejsa V, Lucijanac M, Jonjic Z, Prka Z, Vukorepa G. Progressive multifocal leukoencephalopathy developing after obinutuzumab treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2019 Jun;98(6):1509-1510. doi: 10.1007/s00277-018-3552-x. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30421169.
- 128) Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol.* 2019 Apr;25(2):284-287. doi: 10.1007/s13365-019-00738-x. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30864100; PMCID: PMC6506384.
- 129) Heine A, Schmiedel A, Menschik T, Held SA, Erdmann C, Brossart P. Regression of liver metastases after treatment with oxaliplatin/capecitabine and development of a progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with advanced thymoma. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 20;31(12):e203-5. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8150. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23509314.
- 130) Menon PJ, McKenna MC, Murphy S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy After Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Oncol Pract.* 2019 Oct;15(10):554-555. doi: 10.1200/JOP.19.00196. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31425008.
- 131) Nolan RC, Van Gessel H, Byrne M. An unusual complication of chemotherapy: herpes simplex meningoencephalitis and bilateral acute retinal necrosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Feb;16(1):81-2. doi: 10.1016/j.clon.2003.09.005. PMID: 14768763.
- 132) Cathomas R, Pelosi E, Smart J, Murray N, Simmonds P. Herpes simplex encephalitis as a complication of adjuvant chemotherapy treatment for breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005 Jun;17(4):292-3. doi: 10.1016/j.clon.2004.07.016. PMID: 15997927.
- 133) Servais S, Caers J, Warling O, Frusch N, Baron F, De Prijck B, Beguin Y. Enteroviral meningoencephalitis as complication of Rituximab therapy in a patient treated for diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010 Aug;150(3):379-81. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08202.x. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20408837.
- 134) Ganjoo KN, Raman R, Sobel RA, Pinto HA. Opportunistic enteroviral meningoencephalitis: an unusual treatable complication of rituximab therapy. *Leuk Lymphoma.* 2009 Apr;50(4):673-5. doi: 10.1080/10428190902782210. PMID: 19373672.
- 135) Eyckmans T, Wollants E, Janssens A, Schoemans H, Lagrou K, Wauters J, Maertens J. Coxsackievirus A16 encephalitis during obinutuzumab therapy, Belgium, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014 May;20(5):913-5. doi: 10.3201/eid2005.131766. PMID: 24751368; PMCID: PMC4012818.
- 136) Owens M, Choe L, Rivera JE, Avila JD. West Nile virus neuroinvasive disease associated with rituximab therapy. *J Neurovirol.* 2020 Aug;26(4):611-614. doi: 10.1007/s13365-020-00854-z. Epub 2020 May 29. PMID: 32472356.
- 137) Yang Y, Qiu J, Snyder-Keller A, Wu Y, Sun S, Sui H, Dean AB, Kramer L, Hernandez-Ilizaliturri F. Fatal Cache Valley virus meningoencephalitis associated with rituximab maintenance therapy. *Am J Hematol.* 2018 Aug;93(4):590-594. doi: 10.1002/ajh.25024. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29282755; PMCID: PMC6037180.
- 138) Fioredda F, Giacchino M, Castagnola E. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer.* 2005 Apr 15;103(8):1758-9; author reply 1760. doi: 10.1002/cncr.21016. PMID: 15717298.
- 139) Baron M, Zini JM, Challan Belval T, Vignon M, Denis B, Alanio A, Malphettes M. Fungal infections in patients treated with ibrutinib: two unusual cases of invasive aspergillosis and cryptococcal

- meningoencephalitis. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2981-2982. doi: 10.1080/10428194.2017.1320710. Epub 2017 May 30. PMID: 28554246.
- 140) Saghrouni F, Ben Youssef Y, Gheith S, Bouabid Z, Ben Abdeljelil J, Khammari I, Fathallah A, Khelif A, Ben Saïd M. Twenty-nine cases of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Med Mal Infect*. 2011 Dec;41(12):657-62. doi: 10.1016/j.medmal.2011.09.011. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22036518.
- 141) Larroquette M, Issa N, Gabriel F, Camou F. Atypical presentation of a central nervous system aspergillosis in a peripheral T cell lymphoma patient. *Ann Hematol*. 2020 Nov;99(11):2711-2713. doi: 10.1007/s00277-020-04177-1. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681445.
- 142) Yu Z, Chen H, Jiang M, Yang S, Hu L. [Invasive rhinocerebral aspergillosis occurred during myelosuppressive phase after chemotherapy: a case report and literature review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2001 Jul;22(7):366-9. Chinese. PMID: 11877100.
- 143) Peri AM, Bisi L, Cappelletti A, Colella E, Verga L, Borella C, Foresti S, Migliorino GM, Gori A, Bandera A. Invasive aspergillosis with pulmonary and central nervous system involvement during ibrutinib therapy for relapsed chronic lymphocytic leukaemia: case report. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jul;24(7):785-786. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.028. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427802.
- 144) Pouvaret A, Guery R, Montillet M, Molina TJ, Duréault A, Bougnoux ME, Galliot R, Lanternier F, Delarue R, Lortholary O. Concurrent cerebral aspergillosis and abdominal mucormycosis during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jun;25(6):771-773. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.016. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30703527.
- 145) Rajapakse P, Gupta M, Hall R. Invasive Fungal Infection Complicating Treatment With Ibrutinib. *Cureus*. 2021 Jun 29;13(6):e16009. doi: 10.7759/cureus.16009. PMID: 34336499; PMCID: PMC8319755.
- 146) Slavin MA, Chen SC. Cryptococcosis, lymphoproliferative disorders and modern day chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma*. 2013 Mar;54(3):449-50. doi: 10.3109/10428194.2012.736987. Epub 2013 Jan 2. PMID: 23035788.
- 147) Marchand T, Revest M, Tattevin P, Chevrier S, Poullot E, Lamy T, Houot R. Early cryptococcal meningitis following treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013 Mar;54(3):643-5. doi: 10.3109/10428194.2012.717081. Epub 2013 Jan 2. PMID: 22924391.
- 148) Sato T, Suzuki D, Ichikawa M, Kaneda M, Nakagawa A, Kobayashi R, Ariga T. [Huge brain abscess and invasive pulmonary disease by fungal infection during chemotherapy for infantile acute myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2007 Dec;48(12):1549-54. Japanese. PMID: 18203515.
- 149) Christopheit M, Grundhoff A, Rohde H, Belmar-Campos C, Grzyska U, Fiehler J, Wolschke C, Ayuk F, Kröger N, Fischer N. Suspected encephalitis with *Candida tropicalis* and *Fusarium* detected by unbiased RNA sequencing. *Ann Hematol*. 2016 Oct;95(11):1919-21. doi: 10.1007/s00277-016-2770-3. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27468852.
- 150) Hemmaway C, Laverse E, Nicholas M, Nagy Z. Cerebellar *Cladophialophora bantiana* infection in a patient with marginal zone lymphoma treated with immunochemotherapy including rituximab. *Br J Haematol*. 2011 Aug;154(4):423. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08673.x. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21506941.

- 151) Tuyumu K, Nakaya A, Miyauchi J, Okamoto S. [Epidural abscess in the spine extended from pulmonary zygomycosis during consolidation chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2011 Aug;52(8):718-21. Japanese. PMID: 21897081.
- 152) Zendah I, Kammoun H, Kwas H, Khattab A, Ayadi A, Zidi A, Ghedira H. Patient taking chemotherapy for a small cell lung cancer: not every cerebral nodule is a metastasis: the tree that hides the forest. *Tunis Med*. 2015 Feb;93(2):104-6. PMID: 26337309.
- 153) Fonseca SB, de Oliveira JR, Gonçalves C, Lopes V. Cerebral tuberculomas in a patient with hairy cell leukaemia treated with cladribine. *BMJ Case Rep*. 2016 Dec 7;2016:bcr2016217279. doi: 10.1136/bcr-2016-217279. PMID: 27927706; PMCID: PMC5174776.
- 154) Tsai YC, Wang HC, Hsiao HH, Liu TC. Tuberculosis meningitis in patient with multiple myeloma during bortezomib-containing therapy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Oct;32(10):531-532. doi: 10.1016/j.kjms.2016.05.010. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27742038.
- 155) Harrer T, Geissdörfer W, Schoerner C, Lang E, Helm G. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. *Infection*. 2007 Apr;35(2):110-3. doi: 10.1007/s15010-007-6121-0. PMID: 17401717.
- 156) Boden K, Lobenstein S, Hermann B, Margos G, Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-Associated Neuroborreliosis in Immunocompromised Person. *Emerg Infect Dis*. 2016 Sep;22(9):1617-20. doi: 10.3201/eid2209.152034. PMID: 27533748; PMCID: PMC4994329.
- 157) Wacker P, Ozsahin H, Groll AH, Gervais A, Reinhard L, Humbert J. Trimethoprim-sulfamethoxazole salvage for refractory listeriosis during maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Jul-Aug;22(4):340-3. doi: 10.1097/00043426-200007000-00011. PMID: 10959905.
- 158) Hansford JR, Phillips M, Cole C, Francis J, Blyth CC, Gottardo NG. *Bacillus cereus* bacteremia and multiple brain abscesses during acute lymphoblastic leukemia induction therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr;36(3):e197-201. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828e5455. PMID: 23619116.
- 159) Koizumi Y, Okuno T, Minamiguchi H, Hodohara K, Mikamo H, Andoh A. Survival of a case of *Bacillus cereus* meningitis with brain abscess presenting as immune reconstitution syndrome after febrile neutropenia - a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 6;20(1):15. doi: 10.1186/s12879-019-4753-1. PMID: 31906936; PMCID: PMC6945728.
- 160) Diamantopoulos PT, Psychogiou M, Pantazatou A, Zervakis K, Rougala N, Giannakopoulou N, Daikos G, Viniou NA. *Staphylococcus aureus* meningitis in a patient with mantle cell lymphoma under treatment with ibrutinib. *Ann Hematol*. 2017 Jun;96(6):1049-1050. doi: 10.1007/s00277-017-2964-3. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28247056.
- 161) Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K. *Nocardia exalbida* brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):95-100. doi: 10.1007/s12185-008-0099-y. Epub 2008 May 23. PMID: 18498026.
- 162) Drancourt M, McNeil MM, Brown JM, Lasker BA, Maurin M, Choux M, Raoult D. Brain abscess due to *Gordona terrae* in an immunocompromised child: case report and review of infections caused by *G. terrae*. *Clin Infect Dis*. 1994 Aug;19(2):258-62. doi: 10.1093/clinids/19.2.258. PMID: 7986897.
- 163) Holik H, Coha B, Šiško M, Tomić-Paradžik M. *Leuconostoc* sp. Meningitis in a Patient Treated with Rituximab for Mantle Cell Lymphoma. *Turk J Haematol*. 2015 Sep;32(3):271-4. doi: 10.4274/tjh.2013.0149. PMID: 26376594; PMCID: PMC4563205.

- 164) Kattepur AK, Moiyadi A. Cyst with a Twist! Diagnostic Dilemma. *World Neurosurg.* 2018 May;113:91-93. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.031. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454116.
- 165) Dawley T, Rana Z, Abou-Al-Shaar H, Goenka A, Schulder M. Major complications from radiotherapy following treatment for atypical meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2019 Jun 1;46(6):E5. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1930. PMID: 31153147.
- 166) Chakraborty S, Donner M, Colan D. Fatal herpes encephalitis in a patient with small cell lung cancer following prophylactic cranial radiation--a case report with review of literature. *Anticancer Res.* 2013 Aug;33(8):3263-8. PMID: 23898089.
- 167) Kuba K, Inoue H, Matsumura S, Minami K, Takajo F, Morita K, Nakahira M, Sugawara M. [Case of pyogenic spondylitis and epidural abscess after chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2013 Dec;116(12):1326-31. Japanese. doi: 10.3950/jibiinkoka.116.1326. PMID: 24558949.
- 168) Silvano G, Lazzari G, Resta F, Buccoliero G, Pezzella G, Pisconti S. A Herpes simplex virus-1 fatal encephalitis following chemo-radiotherapy, steroids and prophylactic cranial irradiation in a small cell lung cancer patient. *Lung Cancer.* 2007 Aug;57(2):243-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.01.031. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17368625.
- 169) Thorp N, Pizer B. HSV encephalitis in a child with brain stem glioma: a rare complication of therapy. Case report and review of the neurosurgical literature. *Childs Nerv Syst.* 2007 Nov;23(11):1347-50. doi: 10.1007/s00381-007-0389-3. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17593375.
- 170) Mutti C, Curti E, Ciliento R, Melpignano A, Florindo I, Zinno L, Sasso E, Parrino L, Pavesi G, Vaudano AE. Herpes Simplex Virus 1 encephalitis with normal cerebrospinal fluid after brain radiotherapy in a patient with glioblastoma. A case report and review of literature. *Acta Biomed.* 2019 May 23;90(2):327-330. doi: 10.23750/abm.v90i2.8218. PMID: 31125013; PMCID: PMC6776207.
- 171) Riel-Romero RM, Baumann RJ. Herpes simplex encephalitis and radiotherapy. *Pediatr Neurol.* 2003 Jul;29(1):69-71. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00044-4. PMID: 13679127.
- 172) Koudriavtseva T, Onesti E, Tonachella R, Pelagalli L, Vidiri A, Jandolo B. Fatal herpetic encephalitis during brain radiotherapy in a cerebral metastasized breast cancer patient. *J Neurooncol.* 2010 Oct;100(1):137-40. doi: 10.1007/s11060-010-0134-8. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20148285.
- 173) Peng T, Blakeley J, Cingolani E, Griffiths E, Grossman SA. Herpes simplex encephalitis in a patient with recurrent pituitary adenoma receiving radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2007 Dec;30(6):664-5. doi: 10.1097/01.coc.0000242302.55590.b6. PMID: 18091066; PMCID: PMC3991117.
- 174) Molloy S, Allcutt D, Brennan P, Farrell MA, Perryman R, Brett FM. Herpes simplex encephalitis occurring after chemotherapy, surgery, and stereotactic radiotherapy for medulloblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Dec;124(12):1809-12. doi: 10.5858/2000-124-1809-HSEOAC. PMID: 11100062.
- 175) Okada M, Miyake K, Shinomiya A, Kawai N, Tamiya T. Relapse of herpes encephalitis induced by temozolomide-based chemoradiation in a patient with malignant glioma. *J Neurosurg.* 2013 Feb;118(2):258-63. doi: 10.3171/2012.9.JNS12177. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23101441.
- 176) Matikas A, Kontopodis E, Nintos G, Bilidas T, Kofteridis DP, Papadaki EZ, Lyrarakis E, Kanatsouli K, Mavroudis D. A case of herpes simplex-associated encephalitis after brain irradiation for lung cancer metastases. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8):4411-4. PMID: 25075078.

- 177) Noguchi T, Okada N, Tsuchiya Y, Sarukawa S, Fujita A, Nishino H, Jinbu Y, Mori Y. Management of a Brain Abscess Presumably Caused by Radiation Osteomyelitis of the Mandible. *J Craniofac Surg*. 2018 Jan;29(1):e18-e20. doi: 10.1097/SCS.0000000000003988. PMID: 28968316.
- 178) Fang PH, Lin WC, Tsai NW, Chang WN, Huang CR, Chang HW, Huang TL, Lin HC, Lin YJ, Cheng BC, Su BY, Kung CT, Wang HC, Lu CH. Bacterial brain abscess in patients with nasopharyngeal carcinoma following radiotherapy: microbiology, clinical features and therapeutic outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012 Sep 3;12:204. doi: 10.1186/1471-2334-12-204. PMID: 22943134; PMCID: PMC3482557.
- 179) Stiefel M, Reiss T, Staeger MS, Rengelshausen J, Burhenne J, Wawer A, Foell JL. Successful treatment with voriconazole of Aspergillus brain abscess in a boy with medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug;49(2):203-7. doi: 10.1002/pbc.20628. PMID: 16333861.
- 180) Sekine I, Matsuda T, Saisho T, Watanabe H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Bacterial meningitis observed in a phase I trial of vinorelbine, cisplatin and thoracic radiotherapy for non-small cell lung cancer: report of a case and discussion on dose-limiting toxicity. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Sep;30(9):401-5. doi: 10.1093/jjco/hyd103. PMID: 11095138.
- 181) Kuriyama H, Kajihara I, Kanemaru H, Nishimura Y, Igata T, Masuguchi S, Imaoka Y, Makino K, Ihn H. Brain abscess in an angiosarcoma patient during a disease-free interval. *Drug Discov Ther*. 2019;13(3):175-176. doi: 10.5582/ddt.2019.01042. PMID: 31327792.
- 182) Esik O, Vönöczky K, Lengyel Z, Sáfrány G, Trón L. Characteristics of radiogenic lower motor neurone disease, a possible link with a preceding viral infection. *Spinal Cord*. 2004 Feb;42(2):99-105. doi: 10.1038/sj.sc.3101552. PMID: 14765142.
- 183) Farid N, Zyroff J, Uchiyama CM, Thorson PK, Imbesi SG. Radiation-induced cavernous malformations of the cauda equina mimicking carcinomatous or infectious meningitis. A case report. *J Neuroimaging*. 2014 Jan-Feb;24(1):92-4. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00606.x. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21707824.
- 184) Cordero-Jiménez A, Tenor-Serrano R, Muñoz-Palza C, Solano-Romero JR. Fístula esófago-espondilorraquídea en paciente tratado con radioterapia y quimioterapia [Spinal-esophageal fistula in a patient treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012 May-Jun;63(3):241-3. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2011.01.006. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21429468.

10. Anexo A: Formato de recolección

Caracterización demográfica, clínica y hallazgos en el LCR en infecciones de Sistema Nervioso Central de pacientes con inmunosupresión asociada a neoplasias sólidas o hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo 2015 – 2020. Un estudio descriptivo y retrospectivo.				
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
I. VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
1. Secuencia: _____	2. Edad: _____		5. Escolaridad:	Analfabeta <input type="checkbox"/>
3. Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>	4. Estado civil: Soltero <input type="checkbox"/> Unión libre <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/>			Primaria incompleta <input type="checkbox"/>
				Primaria completa <input type="checkbox"/>
				Secundaria incompleta <input type="checkbox"/>
				Secundaria completa <input type="checkbox"/>
				Universitario <input type="checkbox"/>
				Postgrado <input type="checkbox"/>
6. Departamento de residencia: _____				
7. Municipio de residencia: _____		8. Estrado socioeconómico: 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/>		
II. VARIABLES CLÍNICAS ONCOLÓGICAS				
9. Diagnóstico oncológico: _____	10. Fecha del diagnóstico oncológico: _____	11. Tipo de Neoplasia:		12. Estadio al diagnóstico hematopoyético
		Órgano sólido <input type="checkbox"/>	11.1 Trasplante de células progenitoras: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Novó <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Paliativo <input type="checkbox"/> Remisión <input type="checkbox"/>
		Células hematopoyéticas <input type="checkbox"/>	11.2. Trasplante de órgano sólido: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	13. Estadio al diagnóstico órgano sólido: I <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>

14. Neoplasia intracraneal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		15. Metástasis intracraneal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		16. Intervención neuroquirúrgica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
17. Quimioterapia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			17.1. Tipo de quimioterapia: _____			
17.2. Última quimioterapia:			18. Radioterapia: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		18.1. Última radioterapia:	
19. Inmunosupresores: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			20. ECOG:		0 <input type="checkbox"/>	
19.1. Tipo de inmunosupresor: _____					1 <input type="checkbox"/>	
					2 <input type="checkbox"/>	
					3 <input type="checkbox"/>	
					4 <input type="checkbox"/>	
			5 <input type="checkbox"/>			
III. VARIABLES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS						
21. Síndrome clínico:		Asintomático <input type="checkbox"/>		22. Fiebre: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
		Meningitis <input type="checkbox"/>		23. Cefalea: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
		Meningoencefalitis <input type="checkbox"/>				
		Absceso <input type="checkbox"/>		24. Convulsiones: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
		Medular <input type="checkbox"/>		25. Focalización: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
27. Fotofobia: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		28. Signos meníngeos: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		26. Alteración de la conciencia: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
				29. Rigidez nucal: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
IV. PARACLÍNICOS						
30. Fecha del diagnóstico de neuro infección:		31. Cultivo: Negativo: <input type="checkbox"/> Positivo: <input type="checkbox"/>		33. Examen diagnóstico diferente al cultivo:		Coloración de Gram <input type="checkbox"/>
						PCR para virus <input type="checkbox"/>
32. Agente infeccioso: _____						PCR para <i>Mycobacterium</i> <input type="checkbox"/>
						Tinta China <input type="checkbox"/>
						Antígeno para Criptococo <input type="checkbox"/>
						VDRL o RPR para Sífilis <input type="checkbox"/>
						Anticuerpos <input type="checkbox"/>
						Microscopia directa <input type="checkbox"/>
						Antígenos bacterianos <input type="checkbox"/>
						Otros: _____
34. Tipo de neuro infección:		Bacteriana aguda <input type="checkbox"/>		35. Leucocitos en LCR:		
		Bacteriana crónica <input type="checkbox"/>		36. Neutrófilos en LCR:		
		Viral <input type="checkbox"/>		37. Linfocitos en LCR:		
		Hongos <input type="checkbox"/>		38. Proteínas en LCR:		
		Parasitaria <input type="checkbox"/>		39. Glucosa en LCR:		
40. Relación glucosa sérica/Glucosa en LCR: _____			41. Lactato en LCR: _____			
42. Resonancia:			43. Tomografía:			
V. TRATAMIENTO						
44. Tratamiento _____		45. Fecha de inicio:		46. Fecha de finalización:	47. Días de tratamiento:	

