

IX CONGRESO NACIONAL DE INFECTOLOGÍA

CARACAS, VENEZUELA
12 AL 15 DE OCTUBRE DE 2010

Guía de infecciones del sistema nervioso central en el adulto Consenso de expertos

Coordinadora: Dra. María Antonieta Annunziato

Integrantes: Dra. Elizabeth Armas, Dr. Santiago Bacci, Dra. Milvida Castrillo, Dra. Carmela Curcio,
Dra. Regina López

Las infecciones en el sistema nervioso central (SNC) constituyen una emergencia médica, pues su alta morbilidad y mortalidad requieren un diagnóstico y un tratamiento oportuno para disminuir la severidad de las complicaciones y secuelas que pueden llevar a discapacidad.

Otros factores como la competencia inmunológica de cada individuo, la penetración y concentración de los agentes antimicrobianos en el sistema nervioso, la edad y las dificultades diagnósticas son determinantes en la evolución de los pacientes.

La infección puede ser introducida en el SNC por varias vías:

1. Inoculación directa después de un trauma craneal penetrante o una operación.
2. Extensión directa a través del cráneo y las meninges de un foco infeccioso adyacente tal como el oído medio, o en las celdas aéreas mastoideas.
3. Diseminación hematogena, por vía venosa transcraneal de un foco extracraneal adyacente de infección o a través de diseminación arterial.

Conceptos:	Síndrome meníngeo: proceso irritativo de las leptomeninges con existencia de al menos 2 de estos 4 síntomas: fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia (Glasgow < 14)
	Meningitis: es la inflamación de las meninges con alteración del líquido cefalorraquídeo.
	Encefalitis: afectación difusa del parénquima cerebral (etiología viral).
	Absceso cerebral: infección localizada y encapsulada del parénquima cerebral (etiología bacteriana, fúngica o parasitaria)
	Cerebritis: infección localizada, no encapsulada del parénquima cerebral.

Valoración	HISTORIA CLÍNICA:	EXPLORACIÓN FÍSICA:	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:
	<p>Sospecha clínica: cefalea, fiebre, meningismo, vómitos.</p> <p>Preguntar por:</p> <p>Duración del cuadro: agudo (48-72 h), subagudo (3-7 días) y crónico (más de 3-4 semanas).</p> <p>Antecedentes inmediatos: infección de vías respiratorias, toma de antibióticos y otros fármacos.</p> <p>Antecedentes remotos: TCE, cirugía ORL, neurocirugía, inmunosupresión, enfermedades debilitantes.</p> <p>Antecedentes epidemiológicos:</p> <p>Viajes ocupación, contacto directo con animales y heces u orina de los mismos, contacto con aguas no tratadas.</p>	<p>Examen físico: completo incluyendo otoscopia y zona oro faríngea.</p> <p>Vigilancia hemodinámica</p> <p>Lesiones cutáneas: petequias, equimosis, púrpura (presagiar meningococcemia, septicemia).</p> <p>En ancianos e inmunosuprimidos: las manifestaciones pueden ser leves y sin fiebre.</p> <p>Examen neurológico completo: Rigidez de nuca Signos meníngeos (Kernig y Brudzinski) Alteración del nivel de consciencia. Alteración de pares craneales (III, IV, VI, VII) Signos de hipertensión endocraneana: papiledema, bradicardia e HTA.</p> <p>La ausencia de rigidez de nuca y/o signos meníngeos no descarta meningitis bacteriana aguda</p>	<p>Hemograma: valorar leucocitosis, desviación a izquierda o neutropenias.</p> <p>Coagulación: valorar coagulopatía.</p> <p>Niveles de procalcitonina (> 2 ng/mL) y/o PCR elevados (>20-30 mg/L) orientan a infección bacteriana.</p> <p>Química sanguínea: glicemia, electrolitos</p> <p>Prueba de VIH, VDRL.</p> <p>Hemocultivos:</p> <p>Cultivos de posibles focos.</p> <p>Rx Tórax</p> <p>TAC craneal previa punción lumbar. Si hay: Inmunosupresión, signos de focalización o papiledema, deterioro de la conciencia, crisis convulsivas de reciente aparición.</p> <p>Punción lumbar: complicaciones: cefalea, hematomas, hemorragias, dolor, herniación cerebral</p>

ESTUDIOS DE LCR PARA INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

- **Contaje celular.** Preferiblemente con cámara de contaje de Fuchs-Rosenthal (Fishman R.) y además realizar examen **Citomorfológico** con cámara de sedimentación acelerada (Sûta) o citocentrífuga. Coloraciones: May-Grunwald, Giemsa, Wright u otras. Coloraciones hematológicas disponibles.

- **Células:** normal 0-4 cel/mm³, linfocitos 70 %, PMN: 30 %.
- **Citoquímico:** glucosa (2/3 glicemia), proteínas (15-40 mg/dL).
- **Pruebas cualitativas de globulinas:** Pandy/Nonne.
- **Coloraciones:** de Gram, tinta china, Ziehl Nielsen.
- **Serologías** (virus).

Cultivo aeróbico: Cultivo BK (Lowenstein-Jensen).

- **Cultivo para hongos** (Saboureaud, Mycosel).

Detección de antígenos capsulares: antígenos capsulares, látex para bacterias y hongos (criptococos)

- **Detección de anticuerpos** (ELISA, inmunodifusión, VDRL).
- **Adenosina deaminasa (ADA)***
- **Reacción en cadena de polimerasa (PCR).**

* **La determinación de ADA es inespecífica como herramienta diagnóstica ya que puede aumentar en cualquier proceso infeccioso. Puede ser de utilidad para diferenciar meningitis tuberculosa y una meningitis viral ya que ambas se presentan con pleocitosis linfocitaria.**

MENINGITIS

Clasificación (según etiología más frecuente) en agudas y crónicas

Meningitis aguda bacteriana:

Streptococcus grupo B
Neisseria meningitidis
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae tipo B
Listeria monocytogenes *
Escherichia coli
 Bacilos gramnegativos

Viral

Virus de inmunodeficiencia humana
 Herpesviridae
 Epstein-Barr
 Parotiditis, rubéola
 Influenza, parainfluenza
 Enterovirus (Coxsackie y Echo)

Meningitis crónica

Más de 4 semanas de evolución
Frecuencia 8 % casos
Mortalidad 50 %

Mycobacterium tuberculosis
Brucella
Borrelia burgdorferi
 Criptococosis
 Sífilis
 Leptospirosis *
 Vasculitis
 Carcinomatosis
 Linfocitaria

* Puede causar meningitis aguda y crónica.

INTERPRETACIÓN DEL LCR

LCR	PRESIÓN	ASPECTO	CEL/mm ³ (mg/dL)	PROTEÍNAS (mg/dL)	GLUCORRAQUIA
Normal	<180 mmHg	Claro	< 5MN	15-45	>50 mg/dL (60 %-80 % de la glicemia)
M. Bact. aguda	Alta	Turbio	100-10 000 MN	>200	< 40 % de la glicemia
M. Viral aguda	Normal/alta	Claro	<300 MN	40-100	Normal
M. Tuberculosa	Alta	Opalescente	>2 000 MN	60-700	Baja
M. Fúngica	Alta	Opalescente	50-500 MN	100-700	Baja
M. Carcinomatosa	Alta	Claro o turbio	20-300 MN	60-200	Baja
HSA	Alta	Hemático, xantocrómico	Hematíes	50-1 000	Normal o baja

Nota: Considerar en una punción traumática que por cada 700 hematíes atraviesa un hematíe.

La velocidad de formación de LCR, medida por perfusión ventrículo cisternal, es de 0,35 mL por minuto. En el adulto se registra una formación, circulación, y absorción continua de aproximadamente 125 a 150 mL de LCR. Se ha calculado que cada día se producen entre 430 y 450 mL de LCR, de modo que el LCR es recambiado cada 6 o 7 horas; esto indica que de no existir contraindicación para realizar punción lumbar, se puede obtener una cantidad de muestra apropiada que varía según la patología de estudio.

El inicio del tratamiento de las meningitis bacterianas influye significativamente en el pronóstico. El LCR es el principal soporte diagnóstico en la escogencia de la terapia adecuada, pero en muchas ocasiones la punción lumbar debe diferirse en aquellos casos de pacientes en estupor o coma, con signos neurológicos focales y ante la presencia de crisis convulsivas. En estos casos las neuroimágenes están indicadas inicialmente para descartar complicaciones

asociadas con la meningitis o hacer un diagnóstico diferencial. Una TAC de cráneo (por lo general simple) permite una mayor seguridad en la realización de la punción lumbar en estos casos y evitar así complicaciones. Ante la sospecha diagnóstica debe iniciarse una terapia empírica mientras se realiza la punción lumbar. La terapia antibiótica no cambia significativamente el LCR en las primeras 48 horas.

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS AGUDAS SIN TINCIÓN DE GRAM

Edad	Patógeno probable	Tratamiento	Alternativa*
18 a 50 años	Neumococo, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Cefotaxima 2 g/4-6 h IV o Ceftriaxona 2 g/12 h IV + vancomicina 500-750 mg/6 h IV (max. 2-3 g/día)	Meropenem 2 g/8 h IV + Vancomicina 500-750 mg/6 h IV (max. 2-3 g/día) o Cloranfenicol 12,5 mg/kg /6 h IV máx. + vancomicina
> 50 años o alcoholismo o inmunosupresión	Neumococo, <i>L monocytogenes</i> Bacilos gram-negativos	Ampicilina 2 g/4 h IV + cefotaxima 2 g/4-6 h IV o Ceftriaxona 2 g/12 h, IV + vancomicina 500-750 mg/6 h	Meropenem 2 g/8 h IV + vancomicina 500-750 mg/6 h IV (max. 2-3 g/día) o Vancomicina + TMP-SMX IV (max. 2-3 g/día) 5 mg/kg/6-8h IV
Pos-neurocirugía pos-TCE o pos-implante coclear o derivación del LCR	<i>S. pneumoniae</i> Otros: coliformes, <i>Staphylococcus aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Vancomicina 500-750 mg/6 h IV (max. 2-3 g/día) + cefepime o ceftazidima 2 g/8 h IV Retirar catéter si no es factible	Meropenem 2 g/8 h IV + vancomicina 500-750 mg/6 h IV (max. 2-3 g/día) o Vancomicina + TMP-SMX Si se sospecha coliformes o <i>Pseudomonas</i> añadir gentamicina intratecal (4 mg/12 h)

Tratamiento por un mínimo de 14 días

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS AGUDAS SEGÚN TINCIÓN DE GRAM / CULTIVOS

Gram o Cultivo	Patógeno	Tratamiento *	Duración
Diplococos grampositivos	<i>S pneumoniae</i>	Vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima Si alta tasa de resistencias conocida a penicilina o cefalosporinas asociar rifampicina 600 mg/12 h, hasta conocer antibiograma (N Engl J Med. 2006;354: 44-53).	10-14 días
	<i>S pneumoniae</i> Pen G MIC < 0,1 µg/mL 0,1 -1 µg/mL >2 µg/mL	Pen G 4 millones/4h IV o Ampicilina 2 gm/4h IV Ceftriaxona o cefotaxima Alternativa: meropenem o cefepime vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima Alternativa: moxifloxacino 400/24 h IV	
	Ceftriaxona MIC >1 µg/mL	vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima Alternativa: moxifloxacino	
Diplococos gramnegativos	<i>N. meningitidis</i> Pen MIC 0,1-1 µg /mL	Ceftriaxona o cefotaxima 2 g/4-6 Alternativa: Pen G o ampicilina o moxifloxacino En caso de alergia: cloranfenicol.	7 días
Cocobacilos o bacilos grampositivos	Listeria. monocytogenes	Ampicilina 2 g IV /4 horas +/ gentamicina 2 g/kg IV en dosis de carga y luego 1,7 mg/kg/8 h IV. Alternativa: TMP-SMX 5 mg/kg/ 6- 8 horas. En caso de alergia: meropenem	14-21 días
Bacilos gramnegativos	<i>H. influenzae, coliformes, P. aeruginosa</i>	Ceftazidima o cefepime o meropenem + gentamicina Alternativa: ciprofloxacina 400 mg/8-12 h IV. En caso de Enterobacterias	21 días

*Dosis de antibióticos según tabla anterior

Asociación de dexametasona *
(solo frente *N. meningitidis* y *H. influenzae*)

Indicaciones: LCR turbio/ tinción grampositiva/ > 1 000 PMN/mm³/alteración del nivel de conciencia.

Posología: administrar 0,15 mg/kg antes o con la 1era dosis de antibiótico, c/6 h IV por un máximo de 48 horas.

Se sugiere en los casos de VIH/SIDA no emplear dexametasona sino diuréticos, manitol 20 % 250 mg i.v en 15-20 min/6 h durante 3 días.

* Actualmente es controversial en algunas investigaciones

Quimioprofilaxis

H. influenzae: rifampicina en dosis única 600 mg/día VO x 4 días.

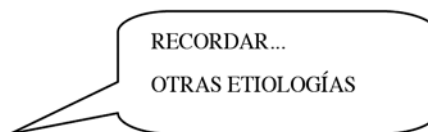
N. meningitidis: ciprofloxacino 500-750 mg VO dosis única o 600 mg/12 h VO x 4 días.

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS MENINGITIS VIRALES

Etiología	LCR	Tratamiento
Enterovirus, HSV-2, virus de la coriomeningitis linfocitaria, VIH,	Pleocitosis >100 a Predominio linfocitario, glucorraquia normal, cultivo bacteriano negativo	Fluidoterapia y analgesia.

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS CRÓNICAS

Etiología	LCR	Tratamiento
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Cryptococcosis Enf. Lyme Neurosífilis Neoplasias	Pleocitosis de 50 a 200 células mm ³ Hipoglucorraquia Hiperproteinorraquia	Según etiología



ETIOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas y otras infecciones por rickettsias (p. ej., tífus)	Fiebre, cefalea, exantema macular y petequeal y delirio que progresa hasta el coma. El exantema comienza en las muñecas y los tobillos. LCR es normal o presenta solamente una pleocitosis linfocitaria leve.
Leptospirosis	Produce meningitis aséptica con fiebre, mialgias, cefalea y meningismo, seguidos de exantema y lesiones renales y hepáticas. Puede presentarse de forma aguda o crónica. Un dato clave para el diagnóstico: exposición a agua o tierra contaminadas por orina de perros, ratas, cerdos o ganado.
Amebas de vida libre (especies de Naegleria)	Produce meningoencefalitis purulenta muchas veces mortal. El movimiento ameboide puede detectarse mediante la técnica de gota húmeda del LCR y la ameba puede cultivarse. Antecedentes de nadadores en lagos de aguas cálidas.
Meningitis inducida por drogas	Cuadro clínico de meningitis aséptica, con hallazgos en ocasiones de pleocitosis polimorfonuclear en LCR que podría sugerir etiología bacteriana, con hiperproteinorraquia y glucosa normal. Algunos de los fármacos asociados con estos síntomas son: trimetoprin-sulfametoxazol, azatioprina, antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno), Inmunoglobulina G.

ENCEFALITIS

CLÍNICA	ETIOLOGÍA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
<p>Típico: fiebre, cefalea, alteración del nivel de conciencia, trastorno de conducta, alteración del lenguaje, crisis convulsivas, focalización neurológica (ataxia, hemiparesia, afasia, alteración de pares craneales)</p> <p>En ocasiones puede aparentar cuadro psicótico con alucinaciones, agitación y alteración de la personalidad.</p>	<p>Los virus más frecuentes: HVS-1, VVZ, VEB, Enterovirus (Coxsackie y Echo) Otros: parotiditis, adenovirus, influenza, parainfluenza, CMV, rubéola, VIH, arbovirus, virus de la rabia.</p> <p>Raro: Listeria, tuberculosis, enfermedad araña del gato, Amebas (<i>Acanthamoeba</i>, <i>Naegleria fowleri</i>) Encefalitis equina venezolana</p>	<p>TAC craneal. Normal al inicio Punción lumbar: pleocitosis linfocitaria (>5 cel/μL en el 95 % de los casos) con moderada elevación de proteínas y normoglucorraquia</p> <p>Solicitar PCR para herpes viridae, enterovirus y TBC. En fases iniciales de inmunosupresión puede no haber pleocitosis.</p> <p>RMN cerebral y EEG: si hay focalidad indica encefalitis herpética.</p> <p>Si existe sospecha de infección por amibas de vida libre, solicitar análisis de extendido de LCR en fresco o directo.</p> <p>Detección de anticuerpos (ELISA, inmunodifusión), y PCR en cuadros proveniente de zonas endémica de Encefalitis Equina Venezolana</p>	<p>Debe iniciarse aciclovir en todos los pacientes en espera de resultados de estudios diagnósticos. Otros agentes antimicrobiano pueden iniciarse en base a criterios epidemiológicos y clínicos específicos. (IDSA/CID 2008:47 (1 aug 303-327)</p> <p>Aciclovir 10 mg/kg/8 h IV durante un mínimo de 14 días (administrar también si duda entre meningitis, encefalitis aguda).</p> <p>Si sospecha de listeriosis asociar ampicilina 2 g/4h o TMP-SMX 5 mg/kg/6 h IV.</p>

Tratamiento específico de las encefalitis virales

Tipo de virus	Terapia específica
Herpes simplex	Aciclovir
Varicella-zoster	Aciclovir. Puede usarse ganciclovir como alternativa
CMV	Ganciclovir + Foscarnet. No se recomienda cidofovir por poca penetración de la BHE
Epstein-Barr	No usar aciclovir. Uso de esteroides puede ser beneficioso
Herpesvirus tipo 6	Ganciclovir o Foscarnet
Influenza	Oseltamivir
Sarampión	Ribavirina. Puede emplearse intratecal en panencefalitis esclerosante

LESIONES NEUROLÓGICAS FOCALES. ABSCESO CEREBRAL

EPIDEMIOLOGÍA

El absceso cerebral secundario a otitis media ocurre más frecuentemente en la población pediátrica. Los abscesos asociados a sinusitis son más frecuentes en adultos jóvenes.

FISIOPATOLOGÍA

Los microorganismos tienen 3 vías de acceso al parénquima cerebral: 1. Diseminación hematogena: un tercio de los casos. 2) Infección contigua: un tercio 3) Directo por cirugía o trauma (10 %).

Las infecciones ontogénicas afectan predominantemente el lóbulo temporal y el cerebelo. Las de origen sinusal afectan al lóbulo frontal. Los abscesos múltiples sugieren diseminación hematogena.

CLÍNICA

El inicio subagudo es frecuente. La fiebre está presente en menos de la mitad de los casos. El examen físico puede mostrar déficit neurológico focal y papiledema. Las convulsiones ocurren hasta en un 40 %.

DIAGNÓSTICO

La tomografía computada es el método de elección. La resonancia magnética con gadolinio es más sensible y específica. La punción lumbar no está indicada por el riesgo de infección.

MICROBIOLOGÍA

Los abscesos cerebrales son polimicrobianos hasta en un 60 %. Los anaerobios se asocian en un 50 %. Los aislamientos más frecuentes son: *Streptococcus* sp, *Bacteroides* sp, Enterobacterias, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y neurocisticercosis.

En el paciente inmunosuprimido se amplían las posibilidades a hongos (*Apergillus*, *Criptococo*, *Candida* y *Zygomycetos*), *Nocardia*, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*.

TRATAMIENTO

En casos seleccionados se impone el drenaje por aspiración estereotáxica o cirugía. La cirugía se reserva para abscesos de más de 2,4 cm de diámetro.

PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Vancomicina más ceftriaxona más metronidazol

PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Vancomicina más ceftriaxona más metronidazol

PACIENTES CON VIH

Tratamiento anti-toxoplasma: pirimetamina más clindamicina más ácido fólico.

PACIENTES NEUTROPÉNICOS O POSTRASPLANTADOS

Anfotericina B y TMP-SX para sospecha de *Nocardia*.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO: 6-8 semanas

ABSCESSO CEREBRAL TRATAMIENTO

CONDICIONES PREDISPONENTES	GERMEN MÁS FRECUENTE	TRATAMIENTO
Otitis media y mastoiditis.	<i>Streptococco</i> (anaeróbico o aeróbico), <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Enterobacteriae</i>	cefotaxime 2 g IV q4 h o ceftriaxone 2 g IV q12h) + (metronidazol 15 mg/kg IV q12h)]
Sinusitis.	<i>Streptococco</i> (anaeróbico o aeróbico), <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Enterobacteriae</i> , <i>Stafilococcus aUreus</i> , <i>Haemophilus</i>	cefotaxime o ceftriaxone + metronidazol
Sepsis dental.	Mixto, fusobacterium, <i>Bacteroides</i> y <i>Streptococco</i> sp.	cefotaxime o ceftriaxone + metronidazol
Heridas o posquirúrgico cerebral.	<i>Stafilococcus aereus</i> , <i>Streptococco</i> sp. <i>Enterobacteriae</i> y <i>Clostridium</i> sp.	Vancomicina 1 g IV q12h + (ceftriaxone o cefotaxime)

REFERENCIAS

1. Mandell D, Bennet. Infecciones del sistema nervioso central. "Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 6ª edición. 2006.
2. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
3. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG (July 1999). «The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis?». *JAMA.* 1999;282(2):175-181. doi:10.1001/jama.282.2.175
4. Diederik van de Beek MD, James M. Drake MB, B.Ch, Allan R, Tunkel MD. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.
5. Gilbert D, et.al. The Sandford Guide Antimicrobial Therapy. Fortieth Edition. 2010.
6. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub2.
7. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J (October 2006). «How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis?». *JAMA: The journal of the American Medical Association* 296 (16): pp. 2012–22. doi:10.1001/jama.296.16.2012
8. López Montes AE, Mompeán A, Martínez Villaescusa M, et al. Meningoencefalitis por *Listeria* en el lupus. *An Med. Interna (Madrid)* v.22 n.8 Madrid ago. 2005.
9. Oddó B D. Infecciones por amebas de vida libre. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anatómo-clínicos. *Rev Chil Infect.* 2006;23(3):200-214.
10. Carter RF. Description of a *Naegleria* sp isolated from two cases of primary amoebic meningo-encephalitis, and of the experimental changes induced by it. *J Pathol* 1970;100:217-244.
11. Alfonso Ruiz. Brote de encefalitis equina venezolana. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 1997;1(1).
12. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997; 25:763–781.
13. Nath A. Brain abscess and parameningeal infections. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil Medicine.* 23rd ed. Filadelfia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 438.
14. Tunkel A, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines for Management of Encephalitis, CID* 2008;47 (1 aug) 303-327.
15. Fishman R. Cerebrospinal fluid in Diseases of the Nervous System 2nd. Edition. W.B. Saunders Company. 1992; pág: 191.
16. Karen L, Roos. American Academic of Neurology Meeting 2010. Toronto, Canada. *Neuroinfectious Diseases.*
17. Gerald L. Mandell. *Central Nervous System And Eye Infections.* Editorial Churchill Livingstone. 1995;III:4-5.
18. Rajesh Baheti, Purnima Laddha, RS Gehlot. CSF - Adenosine Deaminase (ADA) Activity in Various Types of Meningitis. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine _ October-December 2001;2(4).*
19. Sistema Nervioso Anatomía y Fisiología. Netter FH: Colección Ciba de ilustraciones médicas. Tomo I. Salvat Editores. 1987:31.