

11219 9  
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO  
EN LA MENINGITIS POR *Cryptococcus Neoformans* EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA):  
FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y  
MACROFAGOS (GM-CSF) MAS ANFOTERICINA - B  
VS. ANFOTERICINA - B**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
I N F E C T O L O G Í A  
P R E S E N T A:**

**DR. JOSE JUAN TERRAZAS ESTRADA** Centro Médico la Raza  
Hospital de Infectología

**ASESOR:  
DR. CARLOS CANO DOMINGUEZ**



**MEXICO, D. F.  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**SECRETARÍA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
*[Signature]*

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN LA  
MENINGITIS POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EN PACIENTES CON  
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA:  
FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS  
(GM-CSF) MAS ANFOTERICINA-B VS ANFOTERICINA-B SOLA

DR. JOSE JUAN TERRAZAS ESTRADA  
RESIDENTE DE INFECTOLOGIA ADULTOS

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL. LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEXICO, D.F.

## INDICE

Página.

1.- INTRODUCCION .....	1
2.- JUSTIFICACION .....	5
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
4.- HIPOTESIS .....	6
5.- OBJETIVO .....	6
6.- MATERIAL Y METODOS .....	7
7.- ANALISIS ESTADISTICO .....	13
8.- RESULTADOS .....	13
9.- FIGURAS. GRAFICAS. TABLAS. ANEXOS .....	21
10.- DISCUSION .....	39
11.- CONCLUSIONES .....	42
12.- BIBLIOGRAFIA .....	44

## INDICE DE GRAFICAS

- 1.- FIGURA 1: Estudio en 15 casos
- 2.- FIGURA 2: Distribucion por sexo
- 3.- TABLA 1: Cuadro Clinico Basal
- 4.- TABLA 2: Laboratorio basal
- 5.- TABLA 3: Liquido Cefalorraquideo Basal
- 6.- GRAFICA 1: Evolucion de la fiebre
- 7.- GRAFICA 2: Evolucion de la cefalea
- 8.- GRAFICA 3: Evolucion del Sindrome Meningeo
- 9.- GRAFICA 4: Cambios en las cifras de hemoglobina
- 10.- GRAFICA 5: Cambios en las cifras de leucocitos
- 11.- GRAFICA 6: Variaciones en linfocitos
- 12.- GRAFICA 7: Cifras de CD4 basal y primera semana
- 13.- GRAFICA 8: Variaciones en cifras de plaquetas
- 14.- GRAFICA 9: Variaciones en Potasio sérico
- 15.- GRAFICA 10: Variaciones en Creatinina
- 16.- GRAFICA 11: Variaciones en Depuracion de Creatinina
- 17.- GRAFICA 12: Cultivo en Liquido Cefalorraquideo
- 18.- TABLA 4: Mortalidad
- 19.- ANEXO 1: Formato de aceptacion ingreso a protocolo
- 20.- ANEXO 2: Hoja de captacion de datos

## 1.- INTRODUCCIÓN

La infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA se presenta del 5 al 10% de los casos (1-3). Esta asociación se explica por la tendencia de este hongo para afectar huéspedes con respuesta inmune celular deficiente (4-6).

Si bien no se conocen los mecanismos íntimos que expliquen la relación entre la infección por *Cryptococcus neoformans* y la respuesta inmune celular deficiente, existen estudios de laboratorio que permiten inferir en parte la fisiopatología de este fenómeno. Se ha observado que la presencia del hongo promueve una reacción inflamatoria compuesta principalmente por macrófagos, tanto locales, como de aquellos provenientes de la circulación, acompañados de polimorfonucleares. Estas células en presencia de opsoninas (IgG y C3b), proceden a efectuar la fagocitosis del Criptococo. Otro mecanismo de destrucción del hongo, es por medio de enzimas hidrolasas que son liberadas tanto por macrófagos como por polimorfonucleares (7,8). En ambos mecanismos es importante el número y funcionalidad de los macrófagos y de polimorfonucleares. Por tales motivos, es fácilmente explicable la proliferación del hongo, la falta de respuesta al tratamiento específico (anfotericina - B) y la elevada mortalidad reportada en pacientes con SIDA (30 - 60%) (1-3).

El Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) pertenece a una familia de hormonas constituidas por glicoproteínas. Fue descubierto en su forma natural hace poco más de 20 años en Australia. En 1984 fue

posible la obtención de GM-CSF recombinante por medio del método de clonación en una cepa de *Escherichia coli*, con idéntica actividad biológica que la hormona natural, que incluye entre otras propiedades:

- Inhibición de la migración de los neutrófilos.
- Incremento de la actividad antitumoral de los monocitos y macrófagos.
- Incremento de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.
- Incremento del metabolismo oxidativo de los neutrófilos.
- Incremento en la quimiotaxis y fagocitosis.

Este factor induce su actividad celular posterior a su unión con receptores altamente específicos localizados en la membrana de las células blanco. La respuesta inmediata del organismo a la primera administración del factor se traduce por depleción de las cifras de neutrófilos. Este efecto es temporal, puesto que 4 a 6 hrs después, se restablecen las cifras originales, con incremento sostenido, observándose el efecto máximo al 3º y 4º día de tratamiento, con un segundo "pico" máximo entre el 7º y 8º día. Es decir, presenta una curva bifásica.

En estudios efectuados en humanos, se han observado ciertos efectos tóxicos secundarios al uso del GM-CSF, que la mayoría de las veces se han asociado a la dosis administrada.

En 654 pacientes los efectos secundarios más frecuentes fueron (9-14):

- |                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| - fiebre (21%)     | - náusea (7%)   |
| - exantema (11%)   | - disnea (7%)   |
| - calosfríos (10%) | - anorexia (5%) |
| - mialgias (9%)    | - cefalea (4%)  |
| - fatiga (8%)      |                 |

El GM-CSF ya se ha utilizado en pacientes con SIDA, con incremento en el número de macrófagos y de polimorfonucleares y en su actividad fagocítica, con relación estrecha entre la dosis utilizada y la respuesta obtenida (15).

El primer ensayo de GM-CSF y SIDA fue reportado en 1987 en pacientes con leucopenia. El factor fue administrado en infusión de una hora la primera dosis seguido de infusión continua por 14 días. Se observó un incremento del conteo de leucocitos atribuido a un incremento de la mielopoyesis demostrado en 11 de 14 pacientes. Otros estudios apoyan la efectividad del GM-CSF en la leucopenia asociada a infección por VIH, incluyendo la citopenia relacionada con el uso de AZT (zidovudina) y la neutropenia asociada con ganciclovir. De igual forma, el GM-CSF corrige la disfunción de células mieloides asociadas al SIDA (liberación de superóxido, metabolismo oxidativo, mejoría de la fagocitosis). Por lo anterior, el GM-CSF tiene un gran potencial terapéutico en pacientes con SIDA reforzando las defensas del huésped y consecuentemente mejorando el control o profilaxis de



infecciones oportunistas y posiblemente la calidad de la sobrevida.

Algunos estudios han sugerido que el GM-CSF puede incrementar la replicación del VIH en líneas celulares infectadas, sin embargo esto no se comprobó en un estudio *in vitro* con macrófagos alveolares infectados con VIH-1, el cual de hecho, sugirió que el GM-CSF puede reforzar el efecto inhibitorio del AZT sobre la replicación viral. Esto está acorde con el incremento en la fosforilación anabólica del AZT en monocitos incubados con GM-CSF y que la combinación de estos agentes inhiben sinérgicamente la replicación del VIH en una línea de células monocíticas (16).

Por otra parte, el GM-CSF parece estimular la actividad contra *Candida albicans* de los monocitos humanos *in vitro* através del reforzamiento en la producción de superóxidos (17). Sin embargo, hasta el momento no hay ningún artículo publicado de la utilidad del GM-CSF en criptococosis en pacientes con o sin infección por VIH.

## 2.-JUSTIFICACION

La meningitis por *Cryptococcus neoformans* es una de las infecciones oportunistas más importantes en pacientes con SIDA. Ocurre en 5 a 10% de éste tipo de enfermos y tiene una mortalidad elevada (30 al 60%) a pesar del tratamiento a base de anfotericina-B con o sin 5-fluocitosina(1-3,18). El tratamiento con fluconazol en la fase aguda sólo puede utilizarse en algunos pacientes y no ha demostrado ser más efectivo que la anfotericina-B (18). Por lo anterior y considerando la utilidad demostrada del GM-CSF para incrementar el conteo de neutrófilos, macrófagos y fagocitosis (15), de su utilidad contra otro tipo de hongos (17), de que no hay hasta la fecha ningún trabajo de su utilidad en criptococosis en pacientes con o sin infección por VIH y de que los casos de infección por VIH ocupan el primer lugar de atención en nuestro hospital, consideramos está plenamente justificado la realización del presente trabajo.

### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ El GM-CSF en combinación con Anfotericina-B es más eficaz en el tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus neoformans*, que el esquema con Anfotericina-B sola ?

### 4.- HIPOTESIS

El tratamiento con GM-CSF más Anfotericina-B es más eficaz que el esquema con Anfotericina-B sola.

### 5.- OBJETIVO

Comparar en términos de eficacia el esquema de tratamiento contra la meningitis por *Cryptococcus neoformans* a base de GM-CSF más Anfotericina-B, contra Anfotericina-B sola en pacientes con infección por VIH.

## 6.- MATERIAL Y METODOS

6.1. **Diseño del Estudio:** Experimental, prolectivo, comparativo.

6.2. **Definición de la Población:**

De los pacientes con infección por VIH atendidos en el Servicio de Infectología Adultos del Hospital de Infectología del Centro Médico "La Raza" fueron evaluados para su inclusión en el estudio todos aquellos con diagnóstico de Criptococosis meníngea. El período de estudio comprendió de septiembre de 1992 a diciembre de 1993.

Los pacientes fueron asignados al azar a uno dos grupos de tratamiento:

Grupo A: GM-CSF más Anfotericina-B

Grupo B: Anfotericina-B

El GM-CSF se administró por vía subcutánea a dosis de 5 ug/kg cada 24 hrs durante 14 días continuos.

La anfotericina-B se inició con 10 mg diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5% en infusión endovenosa de 6 hrs. el segundo día se incrementó a 20 mg. el tercer día a 40 mg y el quinto día a 50 mg. dosis con la cual se

continuó hasta completar 1.5 grs como dosis total. En caso de efectos tóxicos, el GM-CSF se redujo al 50%. De persistir los efectos tóxicos o intolerancia se suspendió de forma definitiva.

6.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad mayor o igual de 18 años.
- Ambos sexos.
- Seropositividad para el VIH (ELISA y Western Blot)
- Diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* comprobada por tinta china y cultivo positivo en LCR.
- Que no tuvieran infección previa por *C. neoformans*.
- Sin tratamiento con fluconazol o anfotericina B durante los últimos 6 meses.

6.2.2. Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con estado de alerta menor de 12 según la escala de Glasgow.
- Pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg%.

### 6.2.3. Criterios de Eliminación:

- Pacientes que suspendan el tratamiento por motivo propio.
- Pacientes que fallezcan por otra causa diferente a la meningitis por *C. neoformans* antes de completar el esquema de tratamiento.
- Presencia de efectos indeseables que obliguen a suspender alguno de los medicamentos en estudio. Estos pacientes se incluirán en el apartado de toxicidad mas no en el de eficacia.

### 6.2.4. Determinación del Tamaño de la Muestra:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

d = 0.07

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.06) (0.94)}{(0.07)^2}$$

p = 0.06  
q = 0.94  
z = 1.96  
= 0.975

$$n = \frac{(3.8) (0.05)}{0.004}$$

n = 48 pacientes

d = error esperado (coeficiente de error)  
p = probabilidad de éxito  
q = probabilidad de error  
z = cálculo de datos bajo la curva

#### 6.2.5. Especificación de Variables (Anexo 2):

Demográficas: Edad, sexo

Clínico-Epidemiológicas: Vía de infección por VIH,  
signos y síntomas de la  
infección por  
*C. neoformans*, evolución y  
respuesta al tratamiento.

**Laboratoriales:**

Al inicio y cada semana durante un mes:  
Biometría hemática completa, subpoblación de linfocitos CD4, química sanguínea, depuración de creatinina en orina de 24 grs. electrolitos séricos y toma de LCR para citoquímico, tinta china y cultivo para hongos.

**Bacteriológicos:** Identificación de *Cryptococcus neoformans*.

**6.3. Identificación del Hongo:**

- a) Tinta China: A una gota del sedimento del LCR centrifugado (2500 rpm x 15 min) se le añade un gota de tinta china, se homogeneiza y se observa al microscopio de luz a 10x. La presencia de organismos redondeados claramente definidos rodeados de una cápsula que no capta el colorante, con organelos claramente identificables en su interior es indicativo de *C. neoformans*. Varias de estos organismos pueden observarse en gemación.



b) Cultivo: Una muestra de LCR se siembra en agar-Saburou. Las colonias de levaduras son visibles en 2 a 5 días y su identificación bioquímica se realizó con el sistema computerizado VITEK.

6.4. Definición de Infección por *Cryptococcus neoformans*:

Un cultivo positivo para *C. neoformans* en LCR indicó infección.

6.5. Se consideró:

Mejoría: Desaparición o estabilización de la sintomatología secundaria a la infección criptocócica y negativización del cultivo del hongo en LCR.

Progresión: Incremento de la severidad del cuadro clínico y persistencia del cultivo del hongo en LCR.

7.- Consideraciones Éticas: Dado el carácter experimental y la realización de un procedimiento invasivo (punción lumbar), se solicitó la autorización por escrito de cada paciente posterior a una explicación detallada del estudio. Anexo 1.

## 8.- ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó con las pruebas de  $\text{Chi}^2$ , exacta de Fisher y T de Students en los casos correspondientes. Para la mortalidad se usaron tablas de sobrevida. Además indicadores de especificidad, sensibilidad, predicibilidad y cálculo de proporciones.

Los programas utilizados fueron EPIINFO y S.A.S.

## 9.- RESULTADOS

### DATOS GENERALES BASALES

Se atendieron 430 pacientes con infección por VIH durante el período de estudio tanto en la Consulta Externa como en el Servicio de Hospitalización. De estos pacientes, 24 (5.5%) desarrollaron criptococosis meníngea (5.5 casos por cada 100 pacientes vistos) (1.5 casos por mes). De estos, 15 reunieron los criterios de inclusión y se distribuyeron de la siguiente forma:

Grupo A (GM-CSF+Anfo-B): 8 pacientes (53%)

Todos hombres homosexuales  
Promedio de edad de 36.3  
años (25-50 años)

Grupo B (Anfo-B): 7 pacientes (47%)  
6 hombres y 1 mujer  
5 homosexuales. 2 heterosexuales  
Promedio de edad de 32.2 años  
(26-47 años).

Figura 1 y 2.

#### CUADRO CLÍNICO BASAL

El cuadro clínico que presentó nuestro grupo de pacientes no difirió del descrito ampliamente en la literatura mundial.

Como puede observarse en la tabla No 1 los síntomas y signos mas frecuentes para ambos grupos fueron: Cefalea 14 ptes (93.3%)(gpo A 7. B 7), fiebre 9 ptes (60%)(gpo A 4. gpo B 5) Síndrome meníngeo 7 ptes (46.6%)(gpo A 2. gpo B 5) y convulsiones 2 ptes (13.3%)(gpo A 1. gpo B 1). El estado de alerta medido por la escala de Glasgow fue normal en todos los casos.

En 5 pacientes (33%)(2 del Grupo A y 3 del Grupo B) la infección criptocócica fue la primera manifestación de SIDA.

## LABORATORIO

Como se muestra en el tabla 2. las cifras basales de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos, creatinina y depuración de creatinina fueron muy similares en ambos grupos, excepto el conteo de linfocitos CD4, los cuales fueron más altos (87.1 cél/mm<sup>3</sup>) en el grupo B que en el grupo A (39.7 cél/mm<sup>3</sup>). Todos los pacientes, excepto uno del grupo B, tenían enfermedad avanzada (etapa 3 según la clasificación de la CDC)

## LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO BASAL

El aspecto del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) más comunmente reportado fue el de "agua de roca" (3 en el grupo A y 6 en el B). La proteinorraquia varió desde normal en 6 pacientes a hiperproteinorraquia moderada, con un promedio de 103.2 mg% para el grupo A y de 63.1 mg% para el grupo B. Ambos grupos presentaron hipoglucorraquia de leve-moderada, 30.7 mg% en el grupo A y 27.9 mg% en el grupo B. En 4 pacientes no fue posible el conteo de celularidad por interferencia de levaduras, pero de los restantes, sólo 4 presentaron pleocitosis mínima a expensas de polimorfonucleares (Tabla No 3).

### CULTIVO Y TINTA CHINA

Todos los pacientes tuvieron cultivos positivos para *Cryptococcus neoformans* en LCR; sólo en uno la Tinta China fue negativa (sensibilidad 94%, especificidad 100%, Predicibilidad 100%).

### TOLERANCIA AL TRATAMIENTO

La administración de GM-CSF mas Anfotericina-B fue bien tolerada por los 8 pacientes; ninguno presentó alguna reacción adversa de las previamente reportadas y todos completaron el esquema de tratamiento.

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

#### EVOLUCION CLINICA

Como puede observarse en las gráficas 1, 2 y 3, la fiebre disminuyó en la primera semana principalmente en el grupo sin factor ( $p$  menor de 0.05); la cefalea empezó a desaparecer en la segunda semana y persistió en un paciente de cada grupo hacia la cuarta semana (diferencia no significativa). El síndrome meníngeo mejoró importantemente en la primera semana en el grupo B y desapareció en la segunda semana en ambos grupos ( $p$  menor de 0.05 - el tamaño de la muestra puede influir en el resultado estadístico). Ninguno de los pacientes que convulsionaron presentaron nuevas crisis durante ni despues de terminar el tratamiento.

## PARAMETROS DE LABORATORIO

Como se muestra en la gráfica No.4. el promedio de hemoglobina en ambos grupos disminuyó en forma sostenida durante las cuatro semanas de seguimiento (NS) pero se debe señalar que la disminución de Hb persistió posterior a la suspensión del GM-CSF, probablemente debido al efecto mielotóxico de la anfotericina-B.

Como se esperaba. el efecto más importante del GM-CSF fue sobre el conteo de globulos blancos. los cuales se incrementaron de cifras basales de  $5237 \text{ cel/mm}^3$  ( $2100 - 9200 \text{ cel/mm}^3$ ) a rangos casi leucemoides a la primera semana de tratamiento ( $562\%$ ) ( $29.437 \text{ cel/mm}^3$ ) ( $3400 - 61000 \text{ cel/mm}^3$ ) para disminuir a  $21.528 \text{ cel/mm}^3$  en la segunda semana y alcanzar las cifras basales nuevamente después de finalizar la administración del factor. Contrariamente. los pacientes que recibieron unicamente anfotericina B. experimentaron una disminución en el conteo de sus leucocitos de  $4657 \text{ cel/mm}^3$  ( $3100 - 7000 \text{ cel/mm}^3$ ) basales a  $3640 \text{ cel/mm}^3$  ( $1300 - 6100 \text{ cel/mm}^3$ ) en la cuarta semana ( $p$  menor de 0.05). Estos datos se muestran en la gráfica No 5. Los linfocitos mostraron un comportamiento similar pero en menor grado. ya que en el grupo A de  $1197 \text{ linfos/mm}^3$  basales. con el factor se incrementaron el  $225\%$  (poco más de  $2700 \text{ cel/mm}^3$ ) durante la primera y segunda semana. y regresaron a cifras basales al suspender su administración. Contrariamente. en el grupo B solo hubo un pequeño incremento de aproximadamente el  $30\%$  en la primera semana y posteriormente se recobraron los valores basales. sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente

significativas. Gráfica No 6.

Proporcionalmente, los linfocitos CD4 se incrementaron 355% en el grupo A a la primera semana (basales  $39.7 \text{ cél/mm}^3$  vs  $140.9 \text{ cél/mm}^3$  primera semana) contra sólo el 139% en el grupo B en el mismo periodo de tiempo (basales  $87.1 \text{ cél/mm}^3$  vs  $121.2 \text{ cél/mm}^3$  primera semana) (p menor de 0.05). Gráfica No 7.

En relación a las plaquetas en el grupo A, éstas mostraron una disminución progresiva que llegó al 30% de las cifras basales en la tercera semana (Basales  $228.800 \text{ cél/mm}^3$  a  $68.600 \text{ cél/mm}^3$  tercera semana). De igual forma, pero en menor magnitud, el grupo B experimentó una baja de plaquetas que alcanzó el 63% de las cifras basales a la tercera semana (basales  $210.500 \text{ cél/mm}^3$  a  $133.000 \text{ cél/mm}^3$  tercera semana). (p menor de 0.05). Gráfica No 8.

Debido al estricto control clínico y laboratorial, los niveles de potasio se mantuvieron dentro de rangos normales en ambos grupos, la creatinina sérica fue normal en el grupo A y se incrementó mínimamente (1.8 mg%) en el grupo B hacia la segunda semana; la depuración de creatinina en orina de 24 hrs se mantuvo por arriba de 55 ml/min en ambos grupos. Sin embargo, a pesar de que las variaciones en las cifras de estos tres parámetros no constituyeron problema alguno, estas variaciones fueron más importantes y estadísticamente significativas en el grupo B. Gráficas 9, 10 y 11.

Como puede observarse en la gráfica No. 12 la negativización de los cultivos para el *Cryptococcus neoformans* en LCR ocurrió más tempranamente y en un mayor número de pacientes en el grupo tratado con GM-CSF que en el que recibió anfotericina-B sola, esta diferencia es estadísticamente

significativa con una p menor de 0.05. De igual forma, en el grupo A las proteínas y glucosa en el LCR alcanzaron cifras normales bajas hacia la segunda semana mientras que en el grupo B persistieron practicamente igual que las basales hacia la cuarta semana.

#### EVOLUCION POSTRATAMIENTO

Posterior al tratamiento de la fase aguda, todos los pacientes (excepto uno del grupo A que falleció a los 14 días de haber iniciado el GM-CSF + anfotericina - B) recibieron tratamiento de sosten con fluconazol 400 mg/día mientras el cultivo de LCR persistiera positivo; al negativizarse se disminuyó la dosis a 200 mg/día y se continuó de forma indefinida. Un paciente del grupo B falleció por criptococosis diseminada a los 27 días de haberlo iniciado. Los restantes 12 pacientes no presentaron recaída de la infección criptocócica y al momento de la presentación de este trabajo habían fallecido 8 pacientes más por causas que se describen en la tabla numero 4. El promedio de sobrevida posterior al diagnóstico de criptococosis meníngea fue de 148.1 días (30-432 días) para 6 pacientes del grupo B (un paciente solicitó su alta voluntaria 1 mes despues del diagnóstico de criptococosis meníngea) y para el grupo A de 159.8 días (14 - 463 días). (Diferencia no significativa). Ninguno de los pacientes presentó recaída de la infección criptocócica. A la fecha, sobreviven 3 pacientes del grupo A con promedio de sobrevida de 326 días (153 - 463 días) y uno del grupo B con 432 días de sobrevida. Del paciente que solicitó su alta voluntaria se ignora su estado de salud.



## DEFUNCIONES

Al momento de presentar este trabajo, habían ocurrido 10 defunciones, 5 en cada grupo, de las cuales dos, una de cada grupo, fueron atribuidas a la infección criptocócica. El paciente que falleció del grupo B cursó con infección criptocócica diseminada, aislandose el hongo de sangre, médula ósea y piel.

Mortalidad Grupo A = 12.5%

Grupo B = 14.2%

Tiempo de Sobrevida posterior al diagnóstico de criptococosis meníngea:

Grupo A = 159.8 días (14-463 días)

Grupo B = 148.1 días (30-463 días)

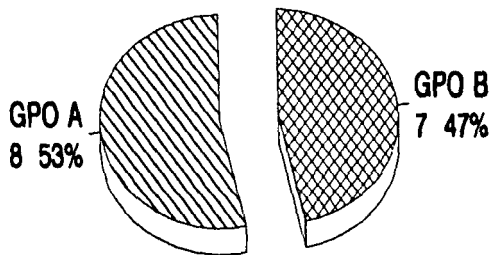
(p mayor de 0.05)

Las demás causas de defunción se muestran en la tabla 4.

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## ESTUDIO EN 15 CASOS

---



GPO A GMCSF + ANFO-B  
GPO B ANFO-B

FIG. 1

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## DISTRIBUCION POR SEXO

---

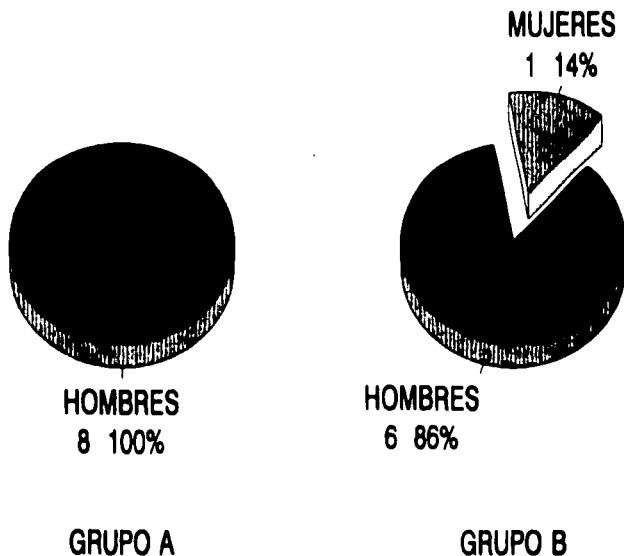


FIG. 2

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## CUADRO CLINICO

	GRUPO A		GRUPO B		TOTAL	%
	NUMERO	%	NUMERO	%		
CEFALEA	7	87.5	7	100	14	93.3
PIEBRE	4	50	5	71.4	9	60
SX MENINGEO	2	25	5	71.4	7	46.0
PAR CRANEAL	1	12.5	-	-	1	12.5
CONVULSIONES	1	12.5	1	14.2	2	13.3

**TABLA NO: 1**

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## LABORATORIO BASAL

	GRUPO A	grupo B
HEMOGLOBINA	12.3 g%	12.1 g%%
HEMATOCRITO	35 %	36.8 %
LEUCOCITOS	5237 cél/mm <sup>3</sup>	4657 cél/mm <sup>3</sup>
LINFOCITOS	1197 cél/mm <sup>3</sup>	983 cél/mm <sup>3</sup>
CD4	39.7 cél/mm <sup>3</sup>	87.1 cél/mm <sup>3</sup>
CREATININA	0.9 mg%	0.9 mg%
DEP. DE CR.	68.6 ml/min	78 ml/min
POTASIO	4.1 mEq%	4.4 mEq%

**TABLA 2**

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO BASAL

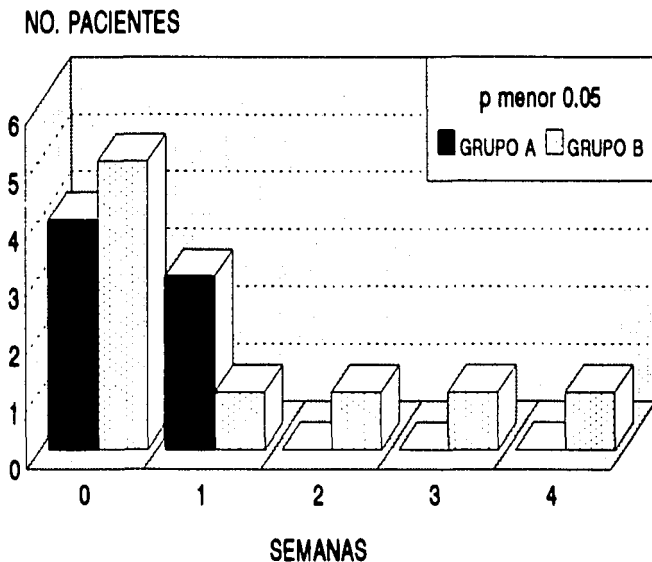
	GRUPO A	GRUPO B
ASPECTO		
Agua de Roca	3	6
Turbio	3	1
Opalescente	1	
PROTEINAS (mg%)	1032	631
GLUCOSA (mg%)	307	279
CELULAS* ( x mm <sup>3</sup> )	26	40
Interferencia		
por levaduras	3	1

\* A expensas de Polimorfonucleares

**TABLA 3**

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## EVOLUCION DE LA FIEBRE

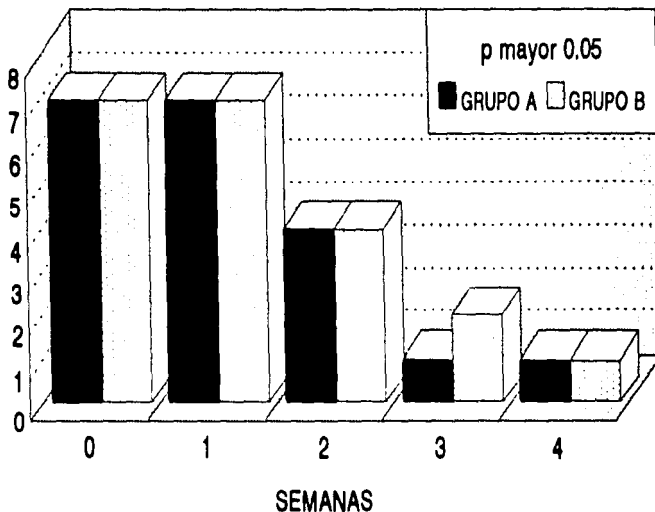


GRAFICA 1

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## EVOLUCION DE LA CEFALEA

No. PACIENTES



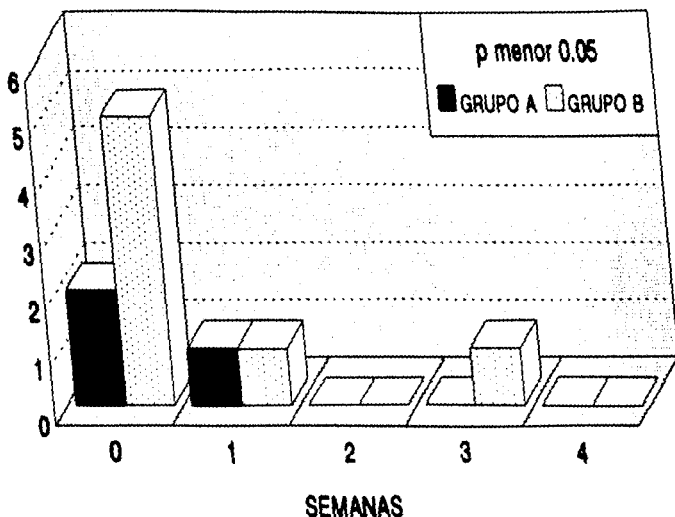
GRAFICA 2



# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC EVOLUCION DEL SINDROME MENINGEO

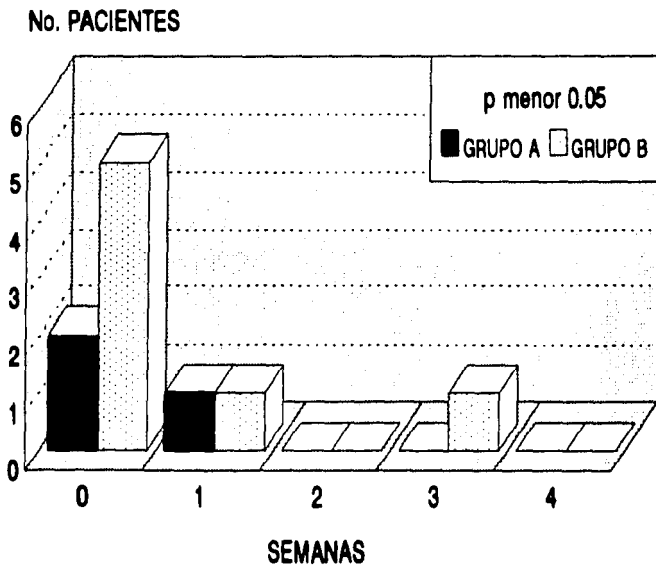
---

No. PACIENTES



GRAFICA 3

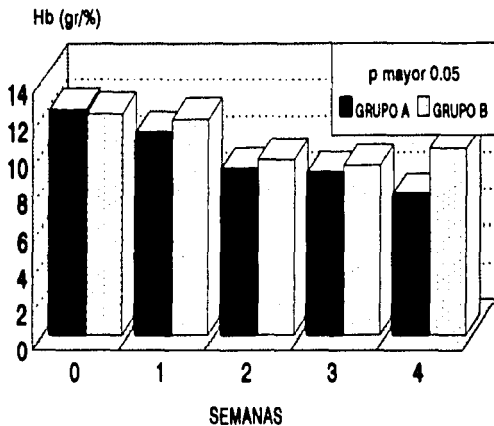
# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC EVOLUCION DEL SINDROME MENINGEO



GRAFICA 3

## GM-CSF EN CRYPTOCOCCOSIS SNC CAMBIOS EN LAS CIFRAS DE Hb

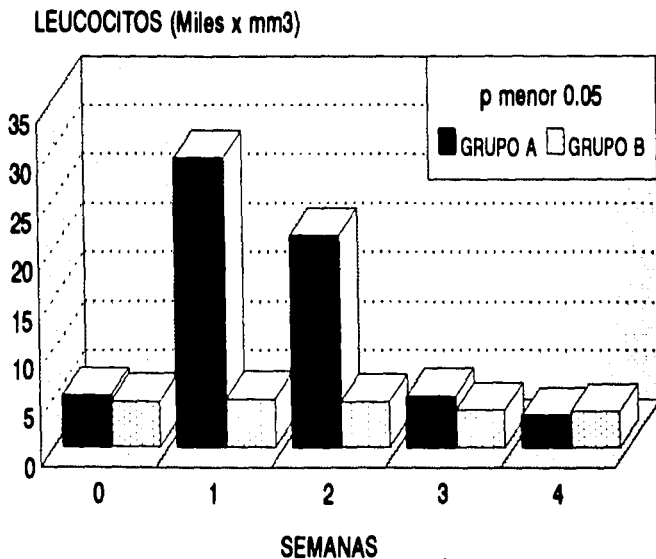
---



GRAFICA 4

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

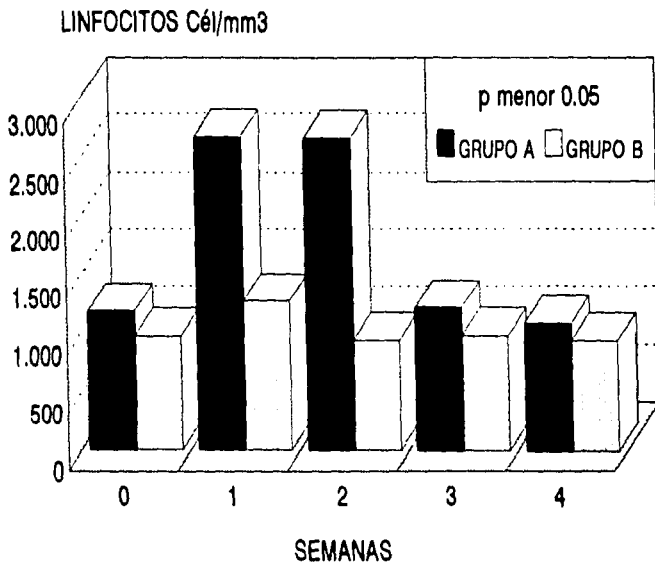
## VARIACION CIFRAS DE LEUCOCITOS



GRAFICA 5

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## VARIACIONES EN LINFOCITOS

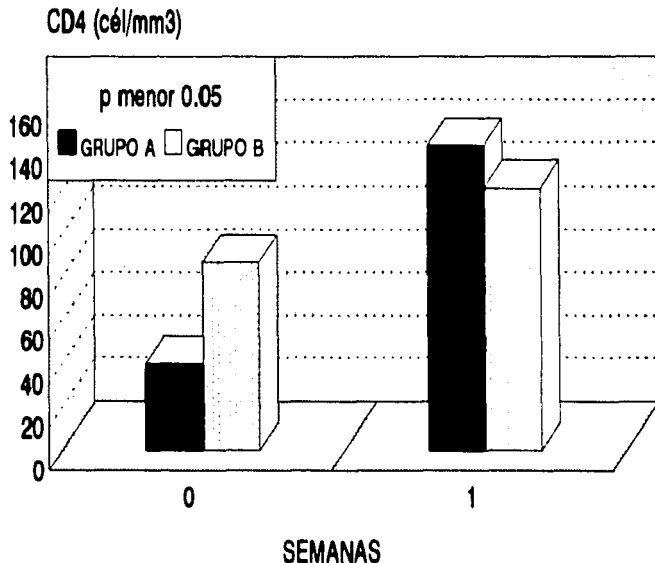


GRAFICA 6

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## CIFRAS DE CD4 BASAL Y PRIMERA SEMANA

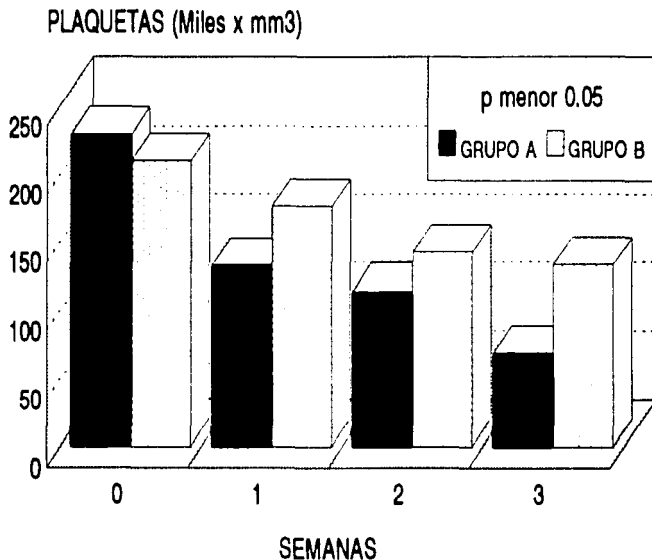
---



GRAFICA 7

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## VARIACIONES EN CIFRAS DE PLAQUETAS

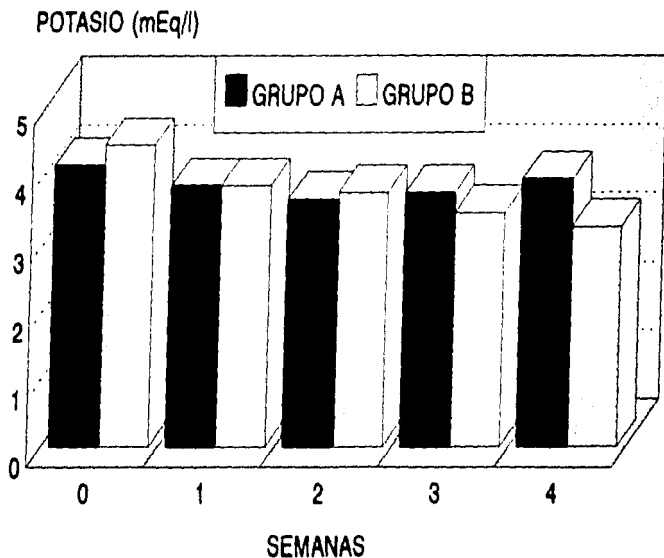


GRAFICA 8

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## VARIACIONES EN POTASIO SERICO

---



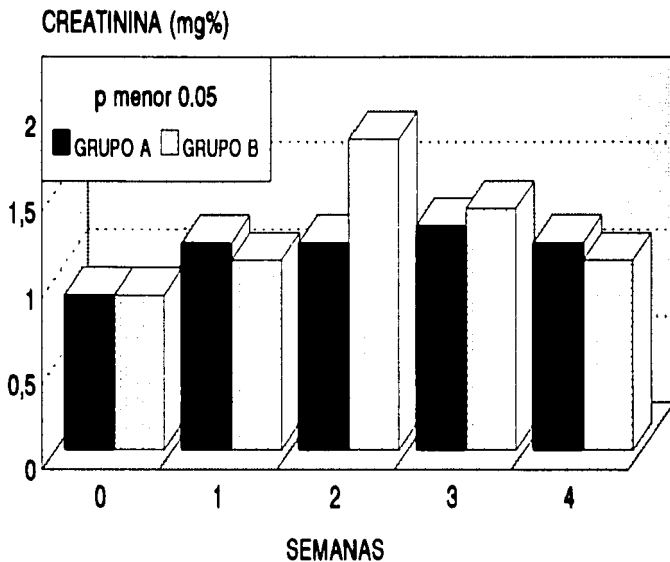
GRAFICA 9



# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## VARIACIONES DE CREATININA

---

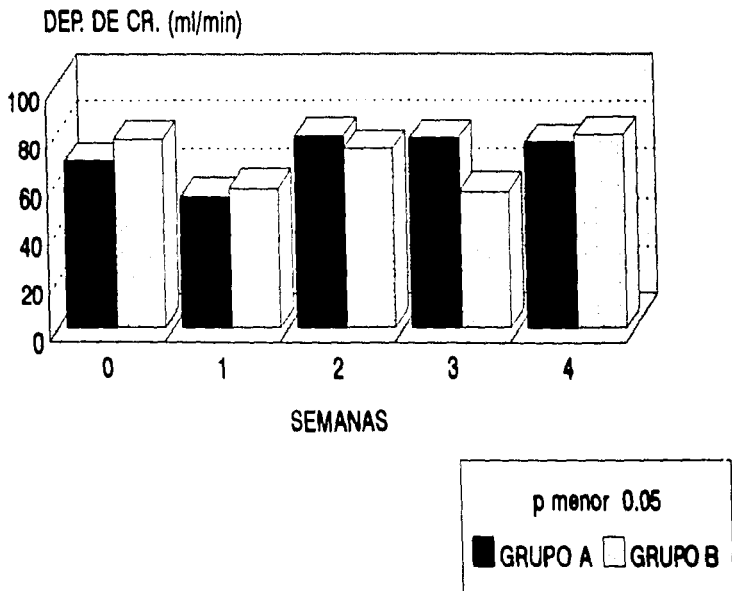


GRAFICA 10

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## VARIACIONES EN DEPURACION DE CREATININA

---

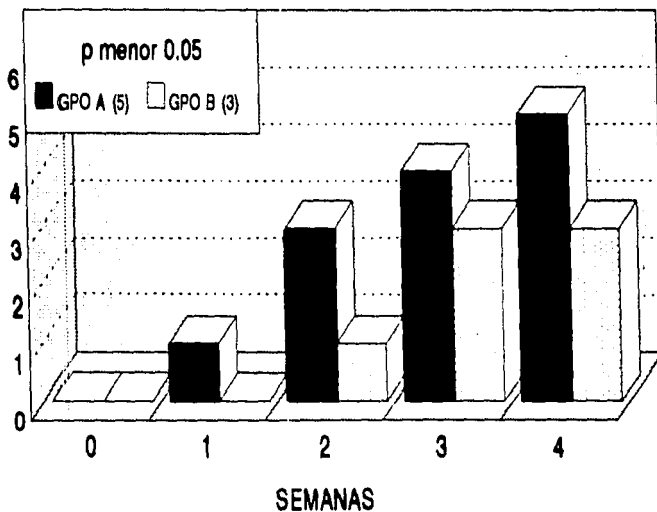


GRAFICA 11

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC

## NEGATIVIZACION DEL CULTIVO EN LCR POR SEMANA

NO. PACIENTES (Acumulativo)



GRAFICA 12

# GM-CSF EN CRIPTOCOCOSIS SNC MORTALIDAD

GRUPO A		
NO. DE PTE.	CAUSA	TIEMPO *
2	BTDB	24 DIAS
3	INF CMV	9 MESES
5	BTDB	45 DIAS
6	NEUMONIA PC	14 DIAS
7	CRIPTO SNC	20 DIAS
	PROMEDIO *	150.8 dias
GRUPO B		
NO. DE PTE.	CAUSA	TIEMPO
1	TB SNC	40 DIAS
2	TB SNC	30 DIAS
3	CRIPTOCOCOSIS SISTEMICA	41 DIAS
5	ENDOCARDITIS	40 DIAS
6	GASTROENTERITIS	10 MESES
	PROMEDIO *	148.1 dias

**TABLA 4**

° Tiempo de sobrevida p mayor de 0.05

\* Posterior inicio de tratamiento

ANEXO No 1

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CENTRO MEDICO LA RAZA

FORMATO DE ACEPTACION DE INGRESO A PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TITULO DEL PROYECTO

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN LA MENINGITIS POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EN PACIENTES CON SIDA: FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS (GM-CSF) MAS ANFOTERICINA B VS ANFOTERICINA B.

Yo, \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales, autorizo mi ingreso al protocolo de investigacion arriba anotado. Toda vez que los medicos responsables, me han explicado en forma por demas amplia, los efectos benificos y potencialmente toxicos de los medicamentos que recibire.

---

FIRMA

México, D.F. a de

de 1993.

**ANEXO NO. 2**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ AFILIACION: \_\_\_\_\_  
 EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ FECHA DX VIH: \_\_\_\_\_ FECHA INGRESO: \_\_\_\_\_  
 No ALEATORIO: \_\_\_\_\_  
 DEFUNCION: \_\_\_\_\_ CAUSA: \_\_\_\_\_

	BASAL	S E M A N A S			
		1A	2A	3A	4A
CEFALEA					
LATERALIZACION					
PAR CRANEAL					
SX MENINGEO					
GLASGOW					
HIPOTENSION					
DISNEA					
FIEBRE					
MIALGIAS					
ARTRALGIAS					
EXANTEMA					
CONVULSIONES					
HB					
HTO					
LEUCOCITOS					
LINFOCITOS					
PLAQUETAS					
CD4					
CDB					
POTASIO					
CREATININA					
DEP. DE CR.					
ASPECTO LCR					
PROTEINAS					
GLUCOSA					
CELULARIDAD					
TINTA CHINA					
CULTIVO LCR					

DISCUSION

La meningitis es la manifestacion mas importante de la infeccion por *Cryptococcus neoformans*. Este hongo ubicuo puede causar enfermedad en huéspedes normales pero es mucho mas frecuente en huéspedes inmunocomprometidos. Con el advenimiento del SIDA, la incidencia de esta infeccion micotica se ha incrementado importantemente. En este tipo de pacientes constituye la segunda causa de infeccion micótica con una incidencia de 5-10% (1-3.18).

En el presente trabajo, la criptococosis meningea se presento en el 5.5% de los pacientes atendidos durante el periodo de estudio (24 pacientes - 5.5 casos por cada 100 pacientes - 1.5 casos por mes) lo cual concuerda a lo reportado previamente por otros autores (1-3. 18). De los 15 pacientes que integraron el grupo de estudio, todos excepto uno, tenian infeccion avanzada por el VIH, y en cinco (33%) fue la primera manifestación de SIDA.

El cuadro clinico observado en este grupo de pacientes fue similar al descrito en la literatura mundial (1-3.7.18).

Igual a lo ya reportado, en nuestros casos el LCR mostro una pobre respuesta inflamatoria caracterizada por proteinorraquia y celularidad minimamente elevadas (Tabla 3). La sensibilidad y especificidad de la tinta china en el presente trabajo fue de 94% y 100% respectivamente.

Ambos esquemas de tratamiento (GM-CSF + anfotericina B o anfotericina - B sola) fueron bien tolerados por todos los

pacientes, sin embargo, llama la atención la importante disminución de la hemoglobina en el grupo con factor, complicación no reportada previamente y probablemente debida al sangrado de tubo digestivo macroscópico que presentaron dos pacientes de este grupo aunado a la mielotoxicidad de la anfotericina-B ya que la anemia progresó a pesar de la suspensión del GM-CSF. La causa del sangrado no fue determinada en ninguno de los dos casos.

El GM-CSF no mejoró la evolución del cuadro clínico, al contrario, el síndrome meníngeo y la fiebre mejoraron más rápidamente en el grupo B con una diferencia estadísticamente significativa. Esto probablemente se explique por una mejoría en la fagocitosis y respuesta inflamatoria con el GM-CSF, evidenciado por un incremento significativo en el conteo de leucocitos y de CD4, lo que también explicaría la negativización de los cultivos del hongo en LCR más rápido que en el grupo control. Por otra parte, el grupo con factor presentó una disminución significativa en el número de plaquetas, que persistió aún después de completar el esquema con factor y debido probablemente al efecto mielotóxico de la anfotericina-B, esto pudo contribuir en el desarrollo de sangrado en los dos pacientes previamente descritos. Sin embargo, hacen falta más estudios para aclarar esta situación. Por otra parte, al parecer el uso del GM-CSF evitó alteraciones importantes en las cifras de potasio, creatinina y depuración de creatinina, pues aunque en ambos grupos estos parámetros se mantuvieron en rangos aceptables, las variaciones con respecto a las cifras basales fueron más importantes en el grupo B. Esto deberá comprobarse con ensayos



posteriores en un mayor número de pacientes. Con el uso del factor, las proteínas y glucosa en LCR se normalizaron más rápidamente. Sin embargo, a corto y largo plazo, el uso del factor no mejoró la sobrevida.

## CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia, cuadro clínico y características del LCR de la criptococosis meníngea en éste grupo de pacientes fue similar a la reportada previamente por otros autores.
- 2.- Como ya ha sido reportado, la criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH por lo general se presenta en etapas avanzadas; sin embargo, puede ser la primera manifestación de SIDA.
- 3.- El GM-CSF fue bien tolerado por todos los pacientes.
- 4.- El GM-CSF no mejora la evolución del cuadro clínico pero paradójicamente negativiza los cultivos del hongo en LCR de forma más temprana. Lo que podría ser un indicador indirecto de la mejoría en la fagocitosis.
- 5.- Las proteínas y glucosa en LCR se normalizaron más rápidamente con el uso de factor.
- 6.- El GM-CSF mostro un efecto negativo sobre la hemoglobina y las plaquetas. Esta observación deberá comprobarse en un mayor número de pacientes.
- 7.- El GM-CSF aumenta significativamente el conteo de leucocitos y linfocitos CD4 mientras se mantiene su administración.
- 8.- Con el uso del GM-CSF las alteraciones en las cifras de potasio sérico, creatinina sérica y depuración de creatinina ocasionadas por la anfotericina-B, fueron menos importantes.
- 9.- El GM-CSF no afectó la mortalidad a corto y largo plazo.

10.- Con los resultados obtenidos, considero que el GM-CSF es útil como coadyuvante en el tratamiento de la meningitis por criptococo en pacientes con VIH en cuanto negativiza los cultivos mas temprana y frecuentemente; sin embargo, son necesarios mayores estudios para corroborarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zuger A.; Louie E.; Holzman R.S.; et al: Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986. 104:234.
- 2.- Kovacs J.A.; Kovacs A.A.; Polis M.; et al: Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985. 103:533.
- 3.- Cano D.C.; Villarreal U.C.; Estrada A.J.L. y cols. Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: Aspectos clínicos, paraclínicos y terapéuticos. *Rev. Med. IMSS (Mex)* 1989. 27: 175.
- 4.- Seligman M.; Piching A.; Rosen F.S.; et al: Immunology of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. An Update. *Ann Intern Med* 1987. 107: 234.
- 5.- Bowen D.L.; Lane H.C.; Fauci A.S.: Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985. 103:704.
- 6.- Levy J.A.: Human immunodeficiency viruses and de the pathogenesis of AIDS. *JAMA* 1989. 261: 2997.
- 7.- Diamond R.D.: *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell G.I.; Douglas R.G. Jr.; Bennet J.E.: Principles and Practices of Infectious Diseases. Third Ed. Churchill, Livingston Inc. New York: 1990. pp. 1980.
- 8.- Rippon J.W.: Cryptococcosis. In: Rippon, J.W. eds. *Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic*

- actinomycetes. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1988. pp 582.
- 9.- Gasson J.C.; Weisbart R.H.; Kaufman S.E.; et al.  
Purified Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Direct action on neutrophils. Science, 1986. 226:1339.
  - 10.- Lin H.S.; Gordon S.; Secretion of plasminogen activator by Bone marrow-derived mononuclear phagocytes and its enhancement by colony-stimulating factor. J Exp Med 1979. 150:231.
  - 11.- Handman E.; Burgess A.W.; Stimulation by granulocyte macrophage colony stimulating factor of leishmania tropica killing by macrophages. J Immunol. 1979. 122:1134.
  - 12.- Grabstein K.H.; Urdal D.L.; Tushinski R.J.; Induction of macrophage tumoricidal activity by granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Science 1986. 232:506.
  - 13.- Wang M.; Friedman H.; Djeu J.Y.; Enhancement of human monocyte function against *Candida albicans* by the colony stimulating factors (CSF): IL-3, granulocyte-macrophage-CSF, and macrophage-CSF. J. Immunol 1989. 143:671.
  - 14.- Smith P.D.; Lamerson C.L.; Banks S.N.; et al;  
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments human monocyte fungicidal activity for *Candida albicans*. JID. 1990. 161:999.
  - 15.- Groopman J.E.; Mitsuyasu R.T.; De Leo M.J.; et al;  
Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. New Engl J Med 1989. 317:593.

- 16.- J. Howard Scarffe; Emerging Clinical Uses for GM-CSF. Eur J Cancer. 27. No. 11. pp. 1493-1504. 1991.
- 17.- Smith PD. Lamerson CL. Banks SM. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments human monocyte fungicidal activity for *Candida albicans*. J Infect Dis 1990. 161. 999-1005.
- 18.- Alan M. Sugar. Carol A. Saunders; Cryptococcosis. In: HIV Infection. A Clinical Manual: Howard Libman. Robert A. Witzburg. Second Edition 1993. 275-282.
- 19.- Sternn JJ. Hartman BJ. Sharkev P et al. Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: Experience with 22 patients. Am J Med 85: 477-480. 1988.
- 20.- Sugar AM. Saunders C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 85: 481-489. 1988.
- 21.- Bozzette SA. Larsen RA. Chiu J. et al. A placebo controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 324:580-584. 1991.
- 22.- Powderly WG. et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 326: 793-798. 1992.