



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

## TESIS

**“Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico en pacientes con enfermedades reumatológicas con infección por *Cryptococcus neoformans*. Estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México entre 1990 y 2012: Estudio de la red mexicana de micosis medicas”.**

QUE PRESENTA LA ALUMNA:  
ALINNA YURÁÍ RUIZ GARCÍA

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO.

ASESOR DE TESIS:  
DRA. DORA EDITH CORZO LEÓN.

MÉXICO, D.F., JULIO 2013.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor de Tesis

Director Médico

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Dora Edith Corzo León

Asesora de Tesis

Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales.

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alfonso Guías Herrero.

Jefe del departamento de Medicina Interna.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi madre, porque todo lo que he logrado se lo debo a su apoyo, gran ejemplo e inspiración. A mi esposo Adolfo, porque su amor y paciencia fue una de mis principales fortalezas en el desarrollo de mi residencia. A mis hermanos, esperando que comprendan que no importa lo que se desee en la vida, es necesario trabajar constante y arduamente para lograrlo, y la recompensa será invaluable. A mi abuelito quien ha sido siempre mi mejor ejemplo. Espero que estén orgullosos de la persona en la que me he convertido gracias a él y el resto de nuestra amada familia.

Al Instituto que es mi hogar, porque me ha formado como científico, médico y persona; y me ha dado todo lo necesario a nivel intelectual, material, cultural y personal para alcanzar esta primera meta. Llevaré presente sus principios y la mística del instituto y buscaré su prestigio siempre.

Al Dr. José Sifuentes Osornio, por su genuino interés, su experiencia que ha sido nuestra guía y su apoyo constante.

A la Dra. Dora Edith Corzo León, mi asesora, maestra y amiga, por su infinita paciencia, asertividad, su rigor científico y su apoyo incondicional a nivel médico y personal, te admiro y deseo algún día ser una médica e investigadora como tú.

## ÍNDICE.

I.	INTRODUCCIÓN.....	7
	a. Generalidades de <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	7
	b. Inmunidad contra <i>Cryptococcus</i> .....	9
	c. Suceptibilidad a <i>Cryptococcus</i> .....	12
	d. Tratamiento de criptococosis.....	14
	e. Infecciones en enfermedades reumaotológicas.....	15
	f. Efecto del tratamiento inmunosupresor.....	20
II.	ANTECEDENTES. ....	22
	a. Lupus eritematoso sistémico e infecciones fúngicas invasivas.....	22
	b. Lupus eritematoso sistémico e infección por <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	24
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	27
V.	HIPÓTESIS.....	28
VI.	OBJETIVOS.....	29
	a. Objetivo principal	
	b. Objetivos secundarios	
VII.	METODOLOGÍA.....	30
	a. Diseño del estudio	
	b. Población	
	c. Microbiología	
	d. Variables/desenlaces a medir	
	e. Definiciones operacionales.....	33
	i. Definición de caso.	
	ii. Definición de controles.	
	iii. Definición de variables.	
VIII.	RESULTADOS.....	49
	a. Análisis de población.....	49

i.	Selección de pacientes.....	49
ii.	Características demográficas.....	49
iii.	Características del proceso infeccioso.....	50
iv.	Características de la enfermedad reumatológica.....	52
v.	Curso clínico.....	53
vi.	Análisis de mortalidad.....	53
b.	Comparación de los dos grupos.....	55
c.	Análisis pareado univariado de factores de riesgo para <i>Cryptococcus</i> .....	56
IX.	DISCUSIÓN.....	57
X.	CONCLUSIONES.....	60
XI.	CUADROS Y FIGURAS.....	61
XII.	ANEXOS.....	73
XIII.	REFERENCIAS.....	75

## I. INTRODUCCIÓN

---

### a. Generalidades de *Cryptococcus neoformans*.

Los *Cryptococcus* forman un género de levaduras, perteneciente al grupo de los basidiomicetos, del cual existen 19 especies. De las especies patógenas para el humano, la principal es *C. neoformans*, que es un organismo encapsulado patógeno para individuos inmunocomprometidos e inmunocompetentes (1,2).

La criptococosis es una de las micosis más prevalentes y severas (3). La incidencia de criptococosis se encuentra en su mayor nivel en los países en vías de desarrollo. La incidencia de la infección es de 1 millón de casos al año alrededor del mundo y es causa de aproximadamente 650 mil muertes. Esto convierte a *C. neoformans* en el hongo asociado a la mayor mortalidad a nivel mundial (4). Los individuos inmunocomprometidos con enfermedades caracterizadas por alteración de la inmunidad celular (específicamente células T) o de la humoral, tienen mayor susceptibilidad (5)

Se conocen varias especies de *Cryptococcus* clínicamente importantes: *C. gattii* (serotipos B y C), y *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D), *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A), además de *C. neoformans* serotipo híbrido (serotipo AD) (1,2,3). Figura 1.

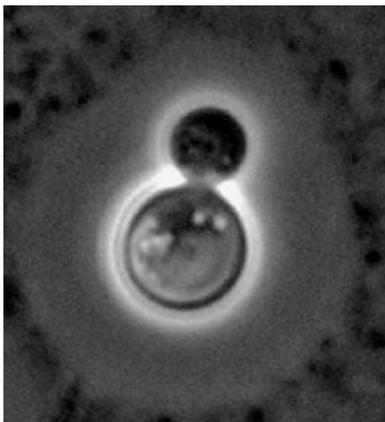


Figura 1. *Cryptococcus gattii*. Levadura capsulada en tinción de tinta china. (6)

*C. neoformans* es responsable de la mayor parte de los casos de infección y es ubicua. Mientras que, *C. gattii* predomina en pacientes sin infección por VIH u otras causas de inmunocompromiso, y predomina en zonas tropicales (2,7). Recientemente se ha documentado casos de *C. gattii* en EEUU, Canadá y el norte de Europa, mostrando expansión del ambiente del microorganismo (8).

El reservorio de *Cryptococcus* es el suelo contaminado, algunas especies de plantas y las heces de palomas. La infección se contrae de forma primaria a través de inhalación de las esporas, la infección inicial puede ser asintomática, pero comúnmente se caracteriza por tos, disnea y hallazgo en estudios radiológicos de uno o múltiples nódulos pulmonares; y se propaga vía hematogena a otros órganos, principalmente SNC. No existe evidencia de transmisión del microorganismo entre individuos de forma directa (7).

La patogenicidad de *Cryptococcus* está determinada por la inmunidad del huésped, la virulencia de la cepa y el tamaño del inóculo. Múltiples factores estructurales y genéticos contribuyen a la virulencia de las cepas de *C. neoformans*, las principales son: la presencia de cápsula y la producción de melanina, ureasa y fosfolipasa. Existen considerables variaciones entre las diferentes cepas, entre más factores se encuentren presentes en una cepa, tendrá mayor virulencia (3). El neurotropismo y virulencia de *C. neoformans* está relacionado a la actividad de la enzima lacasa, y su habilidad de metabolizar dopamina a melanina, un polímero pigmentado que protege a las células fúngicas contra los mecanismos de defensa inmune y los fármacos antifúngicos (9). Las cepas productoras de melanina tienen susceptibilidad significativamente menor al tratamiento con anfotericina (3).

Existen diferencias genotípicas y fenotípicas entre *C. neoformans* y *C. gattii*, relacionadas con la virulencia. El tamaño capsular de *C. gattii* es mayor que el de *C. neoformans*; *C. gattii* presenta una mayor actividad de la enzima fosfolipasa y fenoloxidasas (responsable de la

acumulación de melanina). El fenotipo switching (cambio en la morfología macroscópica, que permite evadir el sistema inmune del hospedero) se observó con mayor frecuencia en *C. gattii* (2).

El periodo de incubación para *C. gattii* es de 2 a 7 meses; la mayoría de las infecciones se adquieren de forma primaria; mientras que para *C. neoformans*, muchas infecciones se presentan como reactivación de una infección latente. *C. gattii* invade con mayor frecuencia el parénquima cerebral; de la misma forma producen lesiones pulmonares tumorales, con más frecuencia que *C. neoformans* (6).

#### **b. Inmunidad contra *Cryptococcus*.**

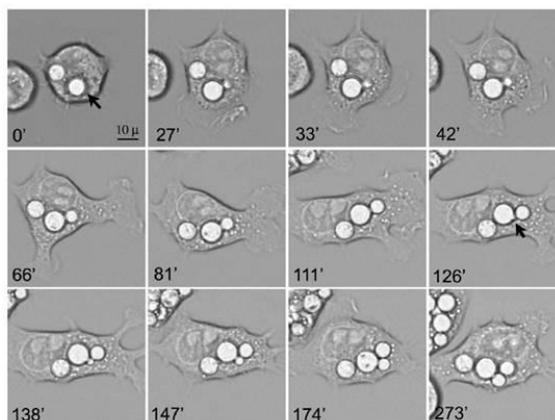
La inmunidad mediada por células (T) y la inmunidad celular no específica (macrófagos, linfocitos NK, neutrófilos) son considerados generalmente la principal defensa ante los hongos. Existen numerosas razones para pensar que la inmunidad mediada por células T es la más significativa en la respuesta inmune contra *C. neoformans*: la dificultad para montar respuesta inmune en pacientes con alteraciones de linfocitos T congénitas o adquiridas, la formación de granulomas asociada a activación extensa de Th1, la evidencia experimental de inmunidad en ratones a quienes se les administran células T de ratones previamente expuestos, la capacidad de montar una respuesta inmune mediante TNF, y el aumento de la producción de IL 4 e IL10 (10).

La inmunidad humoral también desempeña un factor importante en contra de *C. neoformans*. Los anticuerpos son potentes opsoninas que estimulan la actividad de las células NK y los leucocitos en contra de *C. neoformans*. Los pacientes con infección por VIH, que están en riesgo de contraer *C. neoformans*, tienen menores niveles de IgG en contra del polisacárido de la cápsula, en comparación con los niveles de IgG no específica. La diferencia en la respuesta inmune de acuerdo al isotipo de los anticuerpos, indica que algunas diferencias cualitativas aumentan la susceptibilidad a criptococosis en pacientes con VIH. En las infecciones por *C. neoformans* se ha descrito la presencia de anticuerpos que son protectores, otros no protectores y otros que pueden exacerbar la enfermedad. Esto depende de la cantidad, la especificidad y el

isotipo de los anticuerpos producidos. Los isotipos difieren en su habilidad de promover la fagocitosis y de estimular la actividad de los macrófagos contra *C. neoformans*. Los anticuerpos que se unen a la cápsula aumentan la capacidad fungicida y fungistática de los macrófagos y la microglia (10, 11). Llama la atención que individuos sin exposición previa, tengan anticuerpos vs *Cryptococcus neoformans*. Aparentemente la mayoría de los niños menores de 5 años, han tenido exposición al hongo (6).

*C. neoformans* tiene una cápsula antifagocítica de polisacáridos, compuesta principalmente de glucoronoxilomanano, que le permite escapar a la inmunidad celular innata (11). La cápsula se une a CD14 y los receptores tipo Toll 2 y 4, y produce traslocación de NF- $\kappa$ B al núcleo, inhibiendo la secreción de TNF $\alpha$  ocasionando una activación deficiente de los macrófagos. Además, el polisacárido capsular induce la expresión de Fas-ligando en la superficie de los macrófagos, que induce la apoptosis de las células T. La proteína extracelular App1 de *C. neoformans*, inhibe la fagocitosis uniéndose a los receptores de complemento CR2 y CR3, evadiendo la fagocitosis mediada por dichos receptores (4).

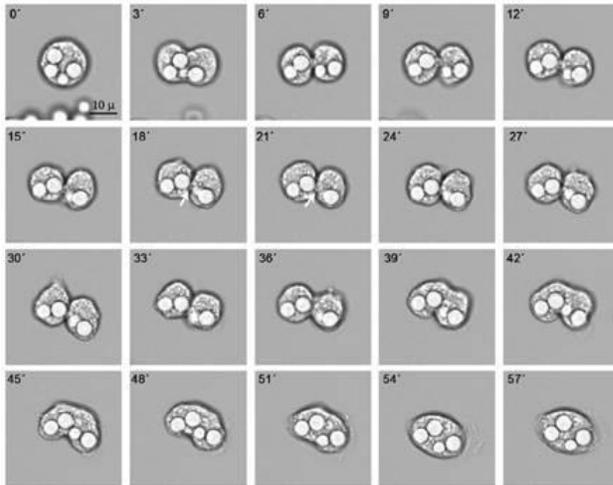
*C. neoformans* tiene la capacidad de inhibir la formación de los fagolisosomas dentro de los macrófagos, además puede sobrevivir dentro del fagolisosoma formado (proceso que depende de la integridad de la cápsula, el crecimiento de la misma al entrar en el macrófago; que confiere resistencia a pH ácido y el daño ocasionado a las membranas del fagolisosoma) además inhibe la formación de especies reactivas de oxígeno; gracias a esto, dentro de los macrófagos tiene la capacidad de replicarse. **Figura 2. (4)**



**Figura 2.** Replicación intracelular de *C. neoformans* en los macrófagos. El tiempo está indicado en minutos. (4)

Además de sobrevivir dentro de los macrófagos, los *Cryptococcus* pueden moverse de un macrófago a otro. Gracias a la división celular de los macrófagos maduros infectados o a la fusión de los mismos, tienen mayor capacidad de diseminación a través del torrente sanguíneo. **Figura 3.**

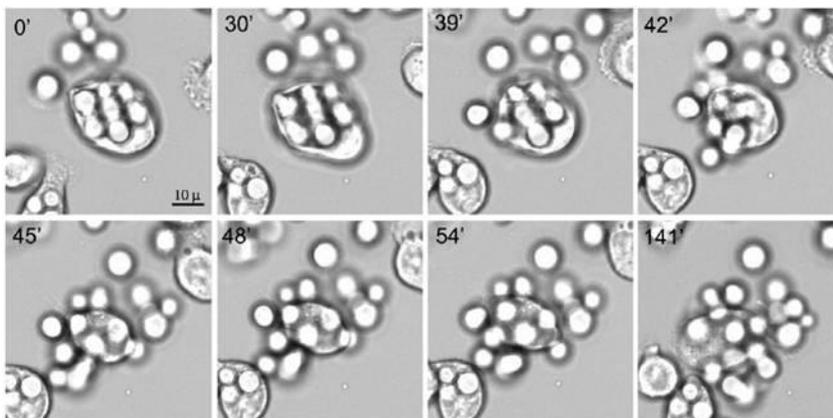
**(4).**



**Figura 3.** División y fusión de macrófagos infectados, que favorece la replicación de *C. neoformans*. **(4)**

Los *Cryptococcus* tienen la capacidad de ser liberados a la circulación sin dañar la estructura de los macrófagos que los contienen, manteniendo el reservorio de los mismos. **Figura**

**4. (4)**



**Figura 4.** Extrusión o vomocitosis de las levaduras. **(4)**

Además de la inhibición de la fagocitosis, existen otros mecanismos mediante los cuales *C. neoformans* escapa a la inmunidad. Algunos anticuerpos que se unen a la cápsula de *C.*

*neoformans* ocasionan cambios estructurales en la misma, pero no afectan la viabilidad del hongo. Los antígenos polisacáridos se liberan al interior de los tejidos, y pueden interferir en la respuesta inflamatoria inhibiendo la migración de los leucocitos, disminuyendo la respuesta de producción de anticuerpos y generando un fenómeno de tolerancia. Muchos hongos, incluyendo *C. albicans* y *C. neoformans* producen proteasas que pueden degradar las inmunoglobulinas. Además, los cambios estructurales en los polisacáridos, funcionan como cambios antigénicos, que resultan en un escape a la inmunidad humoral, de algunas variantes de *C. neoformans*. Algunas de las respuestas de anticuerpos (sobre todo isotipo IgG3) a los antígenos del hongo pueden ser deletéreos para el paciente (11).

Otro mecanismo de defensa contra *C. neoformans* es la activación de complemento por ambas vías, que depende de la integridad de la cápsula y la presencia de anticuerpos antifúngicos específicos al momento de la infección (7).

### **c. Suceptibilidad a *Cryptococcus***

La infección por *Cryptococcus neoformans* es objeto de amplia investigación en el contexto de los pacientes que viven con VIH/ SIDA. Sin embargo, el uso extendido de HAART en esta población ha disminuido la incidencia y mortalidad asociada con criptococosis. Por otro lado, en los últimos 20 años se ha reportado un aumento en la incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFIs) en pacientes con inmunosupresión diferente al VIH/SIDA, como lo son pacientes con trasplante de médula ósea, y órgano sólido además de enfermedades autoinmunes.

Algunos factores de riesgo asociados a infección por *Cryptococcus* spp son: infección por VIH, presencia de malignidad, receptores de trasplantes de órganos, tratamiento con esteroides, sarcoidosis, síndrome de hiper IgE e IgM, linfopenia de predominio TCD4+ en pacientes sin VIH y cirrosis (7)

La criptococosis ocurre aproximadamente en 2.8% de los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos (12). En estos pacientes la infección se desarrolla en SNC o es diseminada hasta en 53-72%. Los pacientes con tratamiento con inhibidor de calcineurina, son menos propensos a desarrollar enfermedad diseminada, en ellos la infección predomina a nivel pulmonar (13).

Se han determinado factores de riesgo para contraer infección específicamente por *C. gattii*, incluyen: edad mayor de 50 años (siendo más frecuente en los mayores de 70 años), tabaquismo, empleo en el área de la construcción, uso de esteroides en los 3-12 meses previos (OR 8.1), antecedente de neumonía (OR 2.7), o neumopatía crónica (OR 3.21), tuberculosis activa, cáncer invasor, enfermedad hepática crónica e infección por VIH (a pesar de que se considera que *C. gattii* es un patógeno para huéspedes sin VIH, en un estudio de casos y controles, se encontró infección por VIH en 40% de los 38 casos) (7). El mecanismo mediante el cual *C. gattii* predispone a infección, es la inhibición en la migración de macrófagos y linfocitos. Además de reinhibición de la fagocitosis y la liberación de enzimas lisosomales (14).

En un estudio de retrospectivo en un hospital en Tailandia, se analizaron 40 casos a lo largo de 17 años, en pacientes sin VIH, con criptococosis comprobada mediante crecimiento del microorganismo en cultivo. De ellos 73% eran mujeres, 65% tenían condiciones médicas subyacentes, las más comúnmente asociadas fueron: tratamiento inmunosupresor en 41% (quimioterapia, prednisona, azatioprina y ciclofosfamida), 16% padecían lupus eritematoso generalizado, 16% cáncer, 4% diabetes mellitus y 5% cirrosis hepática. En este estudio, *Cryptococcus* fue aislado de LCR en 32%, en sangre en 28% y expectoración o lavado bronquioalveolar en 28%. Sesenta y dos por ciento de los casos presentaron enfermedad diseminada y la mortalidad global fue de 27%. 14% de los pacientes fueron inicialmente mal diagnosticados con tuberculosis o infección bacteriana. Los síntomas más importantes fueron fiebre (57%), tos (35%), disnea (27%) y cefalea (24%) (5).

La infección de SNC es más frecuente en pacientes con infección por VIH, mientras que la infección pulmonar predomina en los pacientes VIH negativos. No existe diferencia en la mortalidad de los pacientes con infección por VIH y sin ella; sin embargo los pacientes VIH positivos tienen mayor tasa de recaídas, y sobre todo en aquellos que no reciben tratamiento antirretroviral (15).

Algunos estudios han mostrado que 10-40% de los casos de criptococosis en pacientes sin infección por VIH, no tienen ninguna inmunodeficiencia evidente (6,10).

#### **D. Tratamiento de criptococosis.**

En los países desarrollados, la mayoría de las infecciones por *Cryptococcus* spp ocurren en pacientes con infección por VIH, sin embargo existe un notable aumento en un grupo heterogéneo de pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides, anticuerpos monoclonales u otros agentes inmunosupresores, así como en los receptores de trasplante renal (17).

Con el desarrollo de antifúngicos como anfotericina B, actualmente se ha logrado una tasa de curación de 60 a 70% de los pacientes con meningitis criptocócica, dependiendo del estado del huésped al momento del diagnóstico (17).

De acuerdo a las guías de práctica clínica de la IDSA para el manejo de criptococosis, en los pacientes sin infección por VIH y que no han recibido trasplante de órgano sólido, el tratamiento de elección es la administración intravenosa durante al menos 4 semanas de la combinación de anfotericina B 0.7–1.0 mg/kg/día, más flucitosina 100mg/kg/día vía oral; como tratamiento de inducción. Anfotericina B puede ser utilizada con seguridad, sólo 3% de los pacientes tendrán efectos tóxicos de magnitud tal que requiera ser descontinuada durante las primeras 2 semanas de tratamiento. El tratamiento de 4 semanas está indicado en pacientes con meningoencefalitis sin complicaciones neurológicas y con un resultado negativo de cultivo de LCR después de la segunda semana de tratamiento. Es indispensable realizar punción lumbar a todos los pacientes con enfermedad pulmonar y extrapulmonar, para descartar infección concomitante a SNC. En pacientes con complicaciones neurológicas, el tratamiento debe extenderse hasta 6 semanas,

seguido de tratamiento de mantenimiento por 8-10 semanas con fluconazol 400-800 mg/d y debe continuar por 6-12 meses con una dosis de 200mg/d. En aquellos pacientes que han recibido azoles previamente, el incremento de la dosis de azoles no confiere beneficio y no está indicado. (En relación a la paciente a la que le dieron fluconazol crónico por profilaxis por deficiencia selectiva de CD4) (17).

Algunos autores de series de casos recomiendan terapia de mantenimiento con fluconazol por tiempo indefinido en los pacientes con lupus y criptococosis al igual que en los pacientes con VIH/SIDA, debido a las anormalidades inmunológicas presentes en los pacientes con LEG, que les confieren mayor riesgo de recaída (18).

#### **e. Infecciones en enfermedades reumatológicas.**

Los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) tienen un riesgo relativo de muerte de 2 a 5 veces mayor que la población general (19). La mortalidad de LEG a 10 años es de 6.8% (19,20).

Por las características propias de las enfermedades reumatológicas y el tratamiento administrado a éstas, los pacientes que las padecen son más susceptibles a adquirir infecciones. Los pacientes con LEG tienen una tasa mayor de infecciones que la población general. Se estima que al menos 50% de los pacientes tendrá una infección grave, de cualquier etiología o localización, durante el curso de su enfermedad de base (21,22,23).

Las infecciones son la principal causa de hospitalización en pacientes con enfermedades reumatológicas (21). Aquellos pacientes que tienen infecciones presentan una estancia intrahospitalaria más prolongada que los no infectados (28.5 versus 11.2 días,  $P < .001$ ) y puntajes de actividad SLEDAI mayores (11.6 versus 7.1) (14).

En los pacientes con LEG, las infecciones son la tercera causa global de muerte a 10 años de la evolución de la enfermedad, con 25% (SMR u OR 5.0; 95% CI 3.7–6.7), situados después de actividad de LEG (26.5%) y eventos tromboticos (26.5%). Sin embargo las infecciones son la principal causa de muerte durante los primeros 5 años de evolución de la enfermedad (28.5%). La infección más frecuentemente asociada a muerte es neumonía bacteriana, seguida de infección de vías urinarias (20,23,24).

Los episodios de infecciones graves tienen repercusión inmediata sobre la supervivencia. En un estudio de 1442 pacientes con LEG, se observó una incidencia de bacteremia de 17% o 92.7 casos por cada 1000 hospitalizaciones. Se encontró supervivencia de 92% a 5 años, 86% a 10 años y 79% a 15 años en los pacientes con LEG que nunca habían presentado bacteremia; en aquellos que habían presentado al menos un episodio de bacteremia, la supervivencia disminuyó a 76% a 30 días y 67% a 360 días. En este estudio se observó como único factor de riesgo el tratamiento con esteroides (25). Los pacientes con LEG que presentan IFI, tienen una supervivencia de 73.3% a 2 años, 66% a 5 años y 60% a 10 años (26).

Los episodios de infecciones recurrentes se asocian a mayor orgánico acumulado en los pacientes con LEG. En un estudio de cohorte se analizaron casos de LEG juvenil y su relación con infecciones recurrentes (>2 infecciones que requirieran > 1 semana de tratamiento antibiótico intrahospitalario). Se presentaron infecciones en 57.4% de los pacientes, e infección recurrente en 31.4%. Los factores asociados fueron la presencia de nefropatía lúpica en 68% y lupus neuropsiquiátrico en 34%. Los pacientes con infecciones recurrentes, presentaron mayor puntuación en el índice de daño SLICC/SDI (27). La prevención y tratamiento de dichas infecciones son particularmente relevantes en estos individuos (28).

Múltiples agentes pueden estar involucrados y afectar diversos sistemas. Aproximadamente 80% de las infecciones en pacientes con AR y LEG son causadas por bacterias, y los sitios más frecuentes de origen (66%) son la piel, la vía respiratoria y el tracto urinario (14, 21); los principales agentes son: *Salmonella sp* (los casos bacteremia por este

microorganismo, son más frecuentes en los pacientes con LEG que en el resto de la población), *Staphylococcus spp* (predomina en pacientes que padecen AR durante eventos de artritis séptica), *S. pneumoniae*, *Nocardia spp*, *Yersinia spp*, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter spp*, *Pasteurella multocida*, *Rhodococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Legionella spp*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias y *Tropheryma whippelii*. En cuanto a los virus, los más frecuentemente reconocidos son VVZ, CMV, VEB y parvovirus B19. También son susceptibles de infestación por parásitos como *Pneumocystis jirovecii* (aún en pacientes sin tratamiento con inmunosupresores); paragonimiasis, toxoplasmosis, strongiloidosis diseminada, leishmaniasis visceral e infección por *Acanthamoeba* (14,21,29,30).

En cuanto a las micosis invasivas se reconoce a LEG como población de riesgo para adquirir *Cándida spp*, *Microsporium canis*, *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, y *Zygomycetos* (14,21,29,30).

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, en un estudio retrospectivo se encontraron 89 casos de infecciones graves (requirieron al menos 1 día de hospitalización y tratamiento antibiótico IV) en pacientes con LEG entre 2005 y 2010. Los sitios de infección más frecuentemente encontrados fueron: bacteremia (19.1%), neumonía (15.7%), e infección en SNC (4.4%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Escherichia coli* (16%), *Enterococcus sp* (11%), *Streptococcus pneumoniae* (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Salmonella* del grupo A (5%), *Klebsiella pneumoniae* (4%) y micobacterias (4%). Además se encontraron 2 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y dos de *Cryptococcus neoformans*. Se aisló en una ocasión cada uno de los siguientes microorganismos: *Actinomyces sp*, Adenovirus, *Bacteroides fragilis*, *Candida glabrata*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Listeria monocytogenes*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Staphylococcus lugdunensi*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus hominis* y *Streptococcus bovis*. La mortalidad fue cercana al 20% (31).

La mayoría de estos agentes también provocan infección en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) Los pacientes con AR son especialmente susceptibles a desarrollar artritis séptica y osteomielitis, dada la alteración estructural, histopatológica y la presencia de inflamación crónica; ya sea de forma espontánea o relacionada a artrocentesis o la presencia de prótesis articulares(21). Factores de riesgo asociados a infecciones en AR incluyen el tiempo de evolución de la enfermedad, la duración del tratamiento con esteroides y la dosis acumulada de metotrexate y la dosis diaria promedio de D-penicilamina. Las infecciones son causa de muerte de 25% de las pacientes con AR. Las bacterias que comúnmente causan infección articular incluyen *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, anaerobios y *Streptococcus pneumoniae* Hasta 20% de las artritis sépticas son poliarticulares Las más afectadas son rodilla, codo y muñeca (23).

A pesar de que las infecciones en SNC no son frecuentes en los pacientes con LEG (3%) (32), tienen una alta mortalidad. En algunos estudios, la infección por *C. neoformans* representa hasta el 31% de los casos, casi con igual frecuencia que *M. tuberculosis*. Otros agentes causantes de neuroinfección en LEG son *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. fumigatus* y *L. monocytogenes*. Algunos factores asociados a infección en SNC son hipoalbuminemia, actividad de la enfermedad reumatológica y tratamiento con esteroides o ciclofosfamida en el año previo. Los pacientes que tienen el peor pronóstico, son aquellos con infección por hongos, con una mortalidad de 12-52% (33).

Las infecciones fúngicas invasivas representan 3.6-10% de las infecciones graves en pacientes con LEG y enfermedades reumatológicas. La mortalidad asociada a estas IFIs es de 40-90%. La mortalidad específica por criptococosis es de 45-56% (34, 35, 36).

Los factores fisiopatogénicos comunes descritos en todas las enfermedades reumatológicas sin tratamiento que por sí mismos predisponen a infección se describen en la Tabla 1 (14, 21, 23, 37)

**Tabla 1. Factores fisiopatogénicos asociados a infección en LEG.**

- Alteraciones funcionales en las células fagocíticas y en la quimiotaxis.
- Linfopenia, disminución de la cuenta total de Linfocitos T CD4+.
- Disminución en la producción de citocinas (IL8, IL 12), inmunoglobulinas y complemento.
- Disminución de la expresión de receptores de complemento (CR1, CR2, CR3),
- Disminución de la capacidad del sistema retículo endotelial y el bazo para eliminar microorganismos.
- Alteraciones en los mecanismos que mantienen la tolerancia de las células B y T.
- Producción de auto anticuerpos que generan complejos inmunes, causando daño inflamatorio tisular,
- Fracaso en la eliminación de las células B autorreactivas.
- Disminución en la apoptosis y la eliminación de cuerpos apoptóticos.
- Activación inapropiada de los receptores tipo Toll por antígenos propios.
- Deficiencia de lectina fijadora de manosa (predispone principalmente a infecciones pulmonares bacterianas).
- Anormalidades en la citotoxicidad mediada por células T

La presencia de linfopenia es común en los pacientes con LEG, aún en aquellos que se encuentran con enfermedad inactiva. La linfopenia es un hallazgo significativo en otras enfermedades reumatológicas, como síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y miopatías inflamatorias (31).

Existen estudios que encontraron asociación entre linfopenia y específicamente conteos bajos de linfocitos TCD4, con infecciones oportunistas (criptococosis y aspergilosis), y que a su vez, tenían relación inversamente proporcional con la actividad de la enfermedad (38). Algunos autores recomiendan el uso de antibióticos profilácticos como trimetoprim/sulfametoxazol en pacientes con LEG y linfopenia, para prevenir infección por *P. jirovecii* (31, 39).

Un estudio retrospectivo realizado recientemente en el INNSZ encontró asociación de múltiples factores de riesgo para presentar infección en los pacientes con LEG: linfopenia ( $<1000$  cel/mL;  $p=0.001$ ; OR 5.2 95% IC 2.39–11.3), mayor actividad de la enfermedad medido mediante índice SLEDAI ( $>7$ ;  $p=0.00010$ ), uso de prednisona ( $p=0.0048$ ; OR 4.8, 95% IC 2.1–11.9), así como niveles séricos bajos de fracciones C3 ( $p=0.0032$ ; OR 2.97, 95% IC 1.1–7.9) y C4 ( $p=0.0023$ ) del complemento. Por otra parte el uso de hidroxicloroquina parece significar un factor protector, encontrado también en estudios de casos y controles en España (30, 31).

La ERC es por sí misma, un factor adicional de inmunosupresión, y un predictor de mortalidad a 10 años en esta población de pacientes (20).

#### **f. Efecto del tratamiento inmunosupresor.**

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, en específico con padecimientos reumatológicos, reciben tratamientos con efecto inmunosupresor elevado. El tratamiento inmunosupresor incrementa el riesgo de estos pacientes a padecer infecciones, incluyendo IFIs. Este riesgo aumenta con el número de inmunosupresores utilizados en el manejo de la enfermedad de base (18).

La incidencia de complicaciones infecciosas asociadas a tratamiento con esteroides, aumenta con tratamiento por más de 4 semanas. El riesgo relativo de padecer infecciones aumenta 1.6 a 2.6 veces con el consumo de esteroides. Los mecanismos mediante los cuales los esteroides alteran la inmunidad innata y adquirida se muestran en la tabla 2 (23).

**Tabla 2. Efectos inmunológicos del uso de esteroides.**

- Atrofia de la piel, laceraciones fáciles y retraso en la cicatrización de las heridas, lo que permite el acceso de bacterias a nivel subcutáneo.
- Neutrofilia por aumento de la migración de los neutrófilos a los sitios de inflamación, inhibición de la quimiotaxis y disminución de la capacidad fagocítica y la destrucción intracelular de microorganismos.
- Linfopenia y supresión de las reacciones de hipersensibilidad tipo 4.
- Disminución de la actividad de monocitos y macrófagos.
- Disminución de IgG después de 3 a 5 días del uso de esteroides.

El uso de anticuerpos monoclonales se relaciona a la inhibición del efecto de TNF $\alpha$  y a la inhibición de la activación de los linfocitos T, e inducción de su apoptosis. Otros agentes inmunosupresores como alemtuzumab, azatioprina, y mofetil micofenolato tienen efectos semejantes predisponiendo a infección (21). Algunos efectos de los fármacos inmunosupresores se presentan en la Tabla 3 (23, 40).

Tabla 3. Efecto de otros tratamientos inmunosupresores.	
Ciclofosfamida	Neutropenia (toxicidad a médula ósea). Misma toxicidad administrada diariamente o en pulsos.
Azatioprina	El fármaco y su metabolito activo inhiben la síntesis de proteínas. No afecta la función de neutrófilos. Neutropenia dosis dependiente (mielosupresión). Menos riesgo de infección que con ciclofosfamida o metotrexate.
Metotrexate	Inhibe la síntesis de inmunoglobulinas y la quimiotaxis de neutrófilos. Ocasiona mielosupresión. Las infecciones se presentan después de semanas o años de inicio de tratamiento. Cuando se combina con esteroides, aumenta el riesgo de infección por <i>P. jirovecii</i> .
Ciclosporina A	Se une a la ciclofilina intracelular inhibiendo la actividad de la calcineurina, necesaria para la activación de los receptores de células T. Puede ser un factor protector, ya que la calcineurina es necesaria para la supervivencia de <i>C. neoformans</i> in vivo a 37°C.
Anticuerpos monoclonales	Tienen efecto linfotóxico, sobre células B, T y NK. El efecto normalmente dura 4-6 meses, aunque las células T permanecen suprimidas por años.
Etanercept/ Infliximab	Anticuerpos contra TNF $\alpha$ , predisposición notoria a tuberculosis e histoplasmosis.

Existen fármacos inmunosupresores que tienen efectos que disminuyen la predisposición a infección por hongos. La ciclosporina A y rapamicina, son productos naturales, antimicrobianos e inmunosupresores, que se unen a la proteína ciclofilina, regulando a la baja la actividad de calcineurina. En cuanto a su efecto inmunosupresor, la inhibición de la calcineurina, ocasiona disminución en la proliferación de linfocitos T, predisponiendo a infecciones oportunistas cuya respuesta inmune depende de células T. Sin embargo, *C. neoformans* requiere calcineurina para su crecimiento in vivo a 37°C, por lo cual el uso de inhibidores de calcineurina, podría tener in vivo toxicidad en contra de las levaduras de *C. neoformans* (40).

Si bien, el tratamiento inmunosupresor ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes. Este incremento en la expectativa de vida de estos pacientes ha traído consigo la posibilidad de que a lo largo del tiempo desarrollen más complicaciones crónicas como enfermedad renal crónica (ERC) (21).

## **II. ANTECEDENTES.**

---

### **a. Lupus eritematoso sistémico (y otras enfermedades reumatológicas) e infecciones fúngicas invasivas.**

Durante los últimos 35 años, solamente existen reportes de casos de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con LEG; la mayoría en pacientes jóvenes. Las infecciones por hongos invasivos representan 3.6-10% de las infecciones graves en pacientes con LEG y enfermedades Reumatológicas. La mortalidad asociada a estas IFIs es de 40-90%. La mortalidad específica por criptococosis es de 45-50% (34, 35).

En un reporte de tres casos de IFIs en pacientes con LEG se encontraron dos pacientes con criptococosis diseminada y uno con histoplasmosis, todos ellos incluían esteroides en su tratamiento. En este mismo estudio se menciona revisión de la literatura, que encontró 30 casos adicionales. De ellos, 14 fueron por *Candida* (no se especifica el sitio de infección), 11 por *Cryptococcus neoformans* y el resto fueron aspergilosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis. Se encontró una mortalidad de 73%. Los factores de riesgo reportados en pacientes con LEG para adquirir infecciones fúngicas invasivas son: mayor actividad de la enfermedad (principalmente renal y en SNC, manifestado con un puntaje SLEDAI >7), múltiples complicaciones crónicas, citopenias, e hipocomplementemia (41).

En un estudio retrospectivo en Taiwan a lo largo de 26 años, se encontraron 15 pacientes con diagnóstico de LEG y con infecciones fúngicas invasivas (prevalencia de 0.640%). En este estudio, el microorganismo más comúnmente aislado fue *Cryptococcus neoformans* (no se realizó estudio para determinación de *C.gattii*) en 18 de 26 aislamientos, el sitio de infección más frecuente fue SNC (10) seguido de infección sanguínea (7) y pulmonar (1). El resto de los patógenos aislados fueron *C. albicans*, *Allescheria boydii*, *Aspergillus niger* y *Nocardia spp.* Setenta y uno por ciento de los pacientes presentaban serositis y 66% vasculitis. Todos los pacientes con IFI presentaban actividad medida por el índice SLEDAI >7 y 87% recibían tratamiento con esteroides. La prevalencia de anemia hemolítica autoinmune y la presencia de anticuerpos anti

cardiolipina fueron significativamente más altos en los pacientes con IFI que en los pacientes con LEG sin infección ( $P < .0001$  y  $P < .0001$ , respectivamente). Los niveles de C3 y C4 fueron más bajos en el momento del diagnóstico, mas no tuvieron repercusión en la mortalidad. La IFI fue la causa de muerte en 7 de 15 pacientes (46.7%) y *C. neoformans* se aisló en 6 de ellos. Las dosis de prednisona tuvieron correlación directa con la mortalidad a 1 año. Los pacientes que recibían dosis mayores a 1 mg/kg/día tuvieron mayor mortalidad ( $P = 0.016$ ) (35).

En un estudio retrospectivo que analizó los casos de IFI en pacientes con LEG en China de 2004 a 2010, se encontraron 20 casos comprobados de IFI (prevalencia 1.6%), de ellos 18 mujeres y 2 hombres. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus spp* (33.3% cada uno), seguidos de *Candida glabrata* (22.22%). El sitio de infección en 9 casos fue pulmonar, 6 en SNC, y 5 criptococosis diseminada. Treinta por ciento murieron. Al realizar el análisis de sobrevivencia, se encontró una dosis equivalente de prednisona significativamente mayor, niveles más elevados de PCR y VSG, mayor grado de trombocitopenia y de actividad de LEG de acuerdo al índice SLEDAI en aquellos pacientes que no sobrevivieron; lo que da a dichos parámetros, utilidad pronóstica (34).

Un estudio retrospectivo en Taiwan revisó casos de 1999 a 2008, entre 1300 pacientes con LEG, se encontraron 18 casos de IFI, con una prevalencia de 1.38%. De los 18 casos, 9 fueron infecciones por *Candida spp*, 5 por *Aspergillus spp* y 4 por *Cryptococcus neoformans*. La mortalidad global fue de 66.7%. 55% de los casos habían recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro durante las semanas previas. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de IFI, se encontraron asociados con significancia estadística, un índice de SLEDAI mayor, la presencia de linfopenia, trombocitopenia, actividad en SNC, actividad renal, uso de esteroides por más de 3 semanas a una dosis mayor de 30mg/d, o el antecedente de tratamiento con pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida. Dentro de los factores pronósticos durante la enfermedad, únicamente la presencia de trombocitopenia confirió peor pronóstico (36).

Tabla 4 Estudios acerca de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con LEG (36).

Author	Years	Patient number	Pathogen	Mortality rate	Features of patients with fungal infection
Sieving et al. (10)		30	Candida species <sup>a</sup>	73%	Mostly steroid use, delayed diagnosis
Hellmann et al. (3)		15	Candida species <sup>a</sup>		End-organ damage mostly due to candidemia
Sato et al. (13)	1955-90	44	Cryptococcus species	45.4%	Fever of unknown origin, diffuse pulmonary infiltrates, unexplained CNS symptoms
Gonzalez-Crespo et al. (2)	1957-94	21	Aspergillus species	95%	Steroid, immunosuppressant and broad spectrum antibiotics use
Katz et al. (12)	1968-95	23	Aspergillus species	96%	Active disease status
Hansen et al. (18)	1966-98	8	Histoplasmosis	50%	Corticosteroids at doses of 20 mg/d or higher
Mok et al. (19)	1970-2002	8	Mucormycosis	88%	Active disease status, delayed diagnosis and treatment
Chen et al. (11)	1978-2004	15	Cryptococcus species <sup>a</sup>	46.7%	Prednisolone low dose prior to and high dose after fungal infection
Tsai et al.	1999-2008	18	Candida species <sup>a</sup>	66.6%	Steroid or cyclophosphamide use, previous broad spectrum antibiotics

<sup>a</sup>dominant fungal species

#### **b. Lupus eritematoso sistémico (y otras enfermedades reumatológicas) e infección por *Cryptococcus neoformans*.**

Los factores de riesgo clínicos en pacientes con lupus relacionados con riesgo para adquirir infección por criptococo que se han descrito son: la enfermedad activa, múltiples complicaciones crónicas, citopenias, hipocomplementemia, actividad renal y actividad en SNC. (14).

Existe un solo reporte de 6 casos de criptococosis en pacientes con LEG en un centro hospitalario de la Universidad de Antioquia, en el periodo de 2001 a 2005. La incidencia de criptococosis en 292 pacientes hospitalizados con LEG fue de 2.1%. Tres pacientes presentaban LEG activo SLEDAI >8 (considerando LEG activo con SLEDAI >4). Todos los pacientes recibían glucocorticoides (dosis media de equivalente de prednisona 40mg/día) y 50% habían recibido bolos de metilprednisolona. Cinco de 6 pacientes habían recibido otros agentes citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida). La manifestación más frecuente de infección en este estudio fue meningitis y 50% de los pacientes presentaron meningococcemia. En el momento de infección ningún paciente presentó leucopenia, pero 5 de 6 presentaron linfopenia. La elevación de VSG se encontró en 4 pacientes, y aquellos que tenían criptococemia presentaron niveles mayores de PCR. Solamente

un paciente falleció por complicaciones pulmonares. Todos los sobrevivientes recibieron tratamiento con fluconazol por tiempo indefinido, no se presentó ninguna recaída ni secuelas neurológicas (18).

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

---

La mayoría de los estudios a nivel mundial, se centran en las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo y el tratamiento de esta micosis invasiva en pacientes con infección por VIH. En nuestro país, no existen estudios que aborden la incidencia, las características clínicas y epidemiológicas, los factores de riesgo, y pronósticos relacionados con infección por *Cryptococcus* en pacientes con enfermedades reumatológicas y la relación con el grado de actividad de las mismas.

La incidencia de infecciones oportunistas, incluyendo criptococosis, ha tenido un crecimiento exponencial, secundario a inmunosupresión adquirida, no sólo por infección por VIH sino también asociada con enfermedades crónicas como insuficiencia renal, trasplante, enfermedades hematológicas, cirrosis hepática, diabetes, y enfermedades autoinmunes, entre ellas las reumatológicas.

Las enfermedades reumatológicas activas y su tratamiento farmacológico inmunosupresor crónico a dosis altas predisponen a infecciones oportunistas, por su efecto sobre la inmunidad humoral y celular. Las IFIs se presentan con frecuencia en este tipo de pacientes. Las infecciones por hongos invasivos representan 3.6-10% de las infecciones graves en pacientes con LEG y enfermedades reumatológicas. La mortalidad asociada a estas IFIs es de 40-90%. La mortalidad específica por criptococosis es de 45-56% (34, 35). La criptococosis en enfermedades reumatológicas guarda relación con el grado y la duración del tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo más importantes son: tratamiento con esteroides, mayor grado de actividad de la enfermedad (renal, SNC), citopenias, e hipocomplementemia.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

---

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) es un centro nacional de referencia para pacientes con enfermedades reumatológicas. El INCMNSZ es el centro con mayor cantidad de pacientes con dichas patologías en el país. Esta cantidad de pacientes y la capacidad de atención del instituto aumentarán con el tiempo. Por lo que se espera que aumente la cantidad de pacientes con inmunocompromiso asociado al uso crónico de esteroides, anticuerpos monoclonales, entre otros y por lo tanto el riesgo de infecciones oportunistas como criptococosis.

Debido a lo anterior es importante determinar las características epidemiológicas, clínicas, los factores de riesgo, y pronóstico de los pacientes con enfermedades reumatológicas y criptococosis. Y, posteriormente plantear estrategias de prevención de la infección e incluso de profilaxis.

## **V. HIPÓTESIS.**

---

La presencia de criptococosis en pacientes con enfermedades reumatológicas, tiene relación directamente proporcional a la actividad de la enfermedad de base, así como a la intensidad del tratamiento inmunosupresor y su presencia incrementa la mortalidad en este grupo de pacientes.

## **VI. OBJETIVOS.**

---

### **Objetivo principal.**

Evaluar mediante estudio de casos y controles pareados, los factores de riesgo para desarrollar infección por *Cryptococcus* en pacientes con enfermedades reumatológicas, tratados en el Instituto entre 1990 y 2012.

### **Objetivos secundarios**

1. Describir las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedades autoinmunes e infección confirmada por *Cryptococcus*.
2. Analizar la relación con otras comorbilidades que inducen inmunosupresión.
3. Establecer una relación entre el diagnóstico de autoinmunidad/tratamiento inmunosupresor y los siguientes aspectos:
  - a. Manifestaciones clínicas de criptococosis.
  - b. Tipo y severidad de las complicaciones intrahospitalarias.
  - c. Eficacia de tratamiento antifúngico.
4. Establecer el desenlace clínico de la infección por *Cryptococcus* en la población de estudio.

## VII. METODOLOGÍA

---

### **a. Diseño del estudio:**

- Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrolectivo.
- Subanálisis del estudio: “Tendencia epidemiológica de las Infecciones por *Cryptococcus neoformans*, en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México: 1990-2011”.
- Consiste en un estudio de casos y controles, donde se realizó revisión de expedientes de pacientes con registro en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con diagnóstico de enfermedad reumatológica, que hayan presentado infección por *Cryptococcus* en cualquier localización (meníngea, sanguínea, pulmonar, cutánea, urinaria o cualquier otro tejido), diagnosticada en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2012 y se comparó con pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica, pareadas por diagnóstico, edad y tiempo de evolución de la misma, que no hayan presentado en su evolución infección por *Cryptococcus*.

-

Se definió criptococosis como la obtención de cultivo positivo (en pus, expectoración, lavado bronquioalveolar, orina, líquido cefalorraquídeo, derrame pleural, biopsias tisulares) para especies de *Cryptococcus neoformans* y/o positividad en el antígeno sérico y/o LCR de *Cryptococcus* con o sin positividad en la prueba de tinta china de LCR, con o sin diagnóstico histopatológico, como lo describe EORTC/MSG 2008 (42).

### **b. Población**

#### 1. Inclusión de casos

Se incluyeron para el análisis todos los pacientes con enfermedades reumatológicas y diagnóstico de Criptococosis que cumplieron con los criterios EORCT/MSG 2008 (42) identificados en el estudio “Tendencia epidemiológica de las Infecciones por *Cryptococcus neoformans*, en un

hospital de tercer nivel en la Ciudad de México: 1990-2011” (43). Además se incluyeron todos los pacientes identificados durante 2012.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con registro en el INCMNSZ.
2. Pacientes con diagnóstico comprobado de enfermedad reumatológica:
  - a. lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleroderma, poliangéitis microscópica, granulomatosis con poliangéitis (granulomatosis de Wegener), Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
3. Individuos con diagnóstico microbiológico, bioquímico y/o histopatológico de criptococosis en cualquier localización.
4. Sujetos que recibieron el diagnóstico durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 2012.

## 2. Inclusión de controles

Se seleccionaron dos controles por cada caso. Fueron pareados por:

1. Tipo de enfermedad reumatológica. El caso de infección por *Cryptococcus neoformans* tiene el mismo diagnóstico primario que sus controles; a saber: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleroderma, poliangéitis microscópica, granulomatosis con poliangéitis (granulomatosis de Wegener) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
2. Los casos y los controles ingresaron al Instituto en el mismo año  $\pm$  2 años.
3. La edad de los controles es igual a la edad de los casos al momento del diagnóstico de criptococosis  $\pm$  5 años.
4. Tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica. Los controles tienen el mismo tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica (al momento del diagnóstico de criptococosis) que los casos  $\pm$ 1 año.

### **c. Microbiología**

Se reporta variedad de *Cryptococcus neoformans* basados en resultados del cultivo en agar canavanina glicina azul de bromotimol. Figura 5

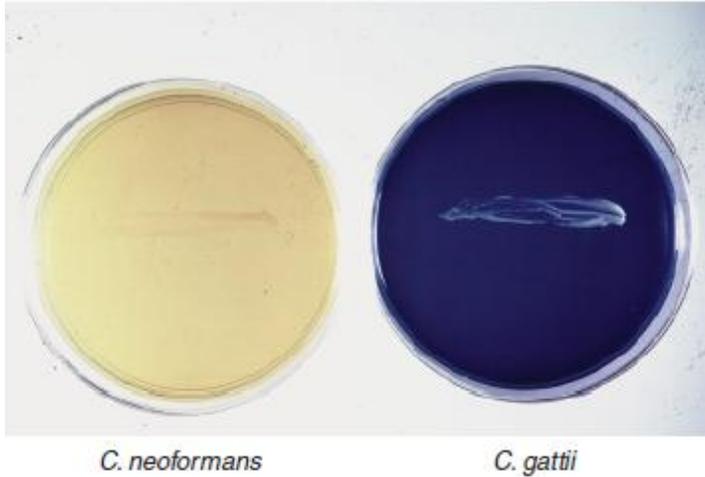


Figura 5. Reacción en agar canavanina glicina azul de bromotimol producido por *Cryptococcus gattii* a 30°C en las primeras 48 horas de incubación (44).

### **d. Variables/desenlaces a medir**

Se revisaron los expedientes para recopilación de los siguientes datos:

1. Sexo, edad, lugar de origen, lugar de residencia, ocupación, escolaridad, religión, tabaquismo, hacinamiento, servicios de urbanización, fecha de diagnóstico de infección por *Cryptococcus*.
2. Diagnóstico comprobado de enfermedad reumatológica (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleroderma, poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos).
3. Sitios de actividad (renal, mucocutánea, articular, hematológica, en serosas, pulmonar, neurológica, vasculitis, miositis), comorbilidades (desnutrición, obesidad, diabetes, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, uso de drogas). Medición de actividad de enfermedad reumatológica (SLEDAI y DAS 28).

4. Parámetros bioquímicos al diagnóstico de la infección por *Cryptococcus*: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, VSG, PCR, C3, C4, albúmina, globulina, creatinina, anticuerpos anti-DNA dc, proteinuria.
5. Tratamiento inmunosupresor. Dosis más alta que haya recibido las 8 semanas previas, fecha de inicio, fecha de término de los siguientes fármacos: prednisona o sus equivalentes, metotrexate, azatioprina, cloroquina, hidroxiclороquina, ciclosporina A, sirolimus, tacrolimus, mofetil micofenolato, anticuerpos monoclonales.
6. Se considero la administración de aquellos fármacos que se administran en bolos (metilprednisolona y ciclofosfamida) en cualquier momento de la enfermedad reumatológica, también se incluyó la indicación, el número de bolos y las complicaciones presentadas.
7. Características clínicas y bioquímicas del proceso infeccioso: sitio de infección, manifestaciones clínicas al diagnóstico, hallazgos en estudio de imagen (radiografía de tórax, TAC o IRM de cráneo).
8. Metodología diagnóstica: tinta china, antígeno de criptococo en LCR y/o sérico, cultivo. Resultado del análisis bioquímico y citológico del LCR según sea el caso. Especie de *Cryptococcus neoformans*.
9. Tratamiento recibido (dosis, fecha de inicio, fecha de término): anfotericina B, fluconazol, voriconazol, flucitosina, anidulafungina. Se consignó la necesidad de escalar tratamiento antibiótico y la indicación de la misma.
10. Desenlace: Egreso por mejoría, egreso voluntario, egreso por máximo beneficio. Necesidad de estancia en UTI. Complicaciones intrahospitalarias infecciosas y no infecciosas. Muerte y fecha de muerte.

#### **e. Definiciones operacionales.**

##### **i. Definición de caso.**

**Criterios Diagnósticos EORTC/MSG.** La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer/Infecciones Fúngicas Invasivas (EORTC) y el grupo de estudio del Instituto

Nacional de Alergias y Enfermedades Micóticas Invasivas (MSG) publicó las definiciones estándares para las infecciones fúngicas invasivas para investigación clínica y epidemiológica. Estas definiciones fueron asignadas en tres niveles de probabilidad para el diagnóstico de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con cáncer o trasplantados de médula ósea, nombradas “comprobada”, “probable” y “posible” (1) (45).

Los criterios iniciales de comprobada y posible fueron modificados en el 2008 debido al avance de los exámenes indirectos, mientras que la categoría de posible fue revisada para incluir los casos que son de probabilidad muy alta de infección micótica, aunque la evidencia micológica sea nula. Inclusive las definiciones de probable y posible fueron basadas en los tres elementos en las definiciones originales: factores del huésped, manifestaciones clínicas y evidencia micológica (42).

En el caso de la infección por especies de *Cryptococcus* las definiciones propuestas por EORTC/MSG y que serán utilizadas en este estudio son (42):

- \* Caso comprobado: paciente con factores de riesgo y manifestaciones clínicas, y con evidencia histopatológica obtenida de una muestra de biopsia o por aspiración, y/o cultivo positivo en sangre, en LCR o en otro sitio normalmente estéril; con o sin examen microscópico (tinta china o con mucicarmina) positivo, con o sin determinación positiva de antígeno de criptococo en sangre o en LCR. Como lo indica la EORTC-MSG. En el caso de criptococosis el aislamiento del antígeno capsular de *C. neoformans* en el SNC es evidencia suficiente para establecer el diagnóstico de criptococosis diseminada.
- \* Caso probable: paciente con factores de riesgo, manifestaciones clínicas o radiológicas y un criterio microbiológico (cultivo positivo de sitios no estériles, antígeno o examen microscópico). Como lo indica la EORTC-MSG.
- \* Caso posible: paciente con factores de riesgo, aunado a manifestaciones clínicas o un criterio microbiológico. Como lo indica la EORTC-MSG.

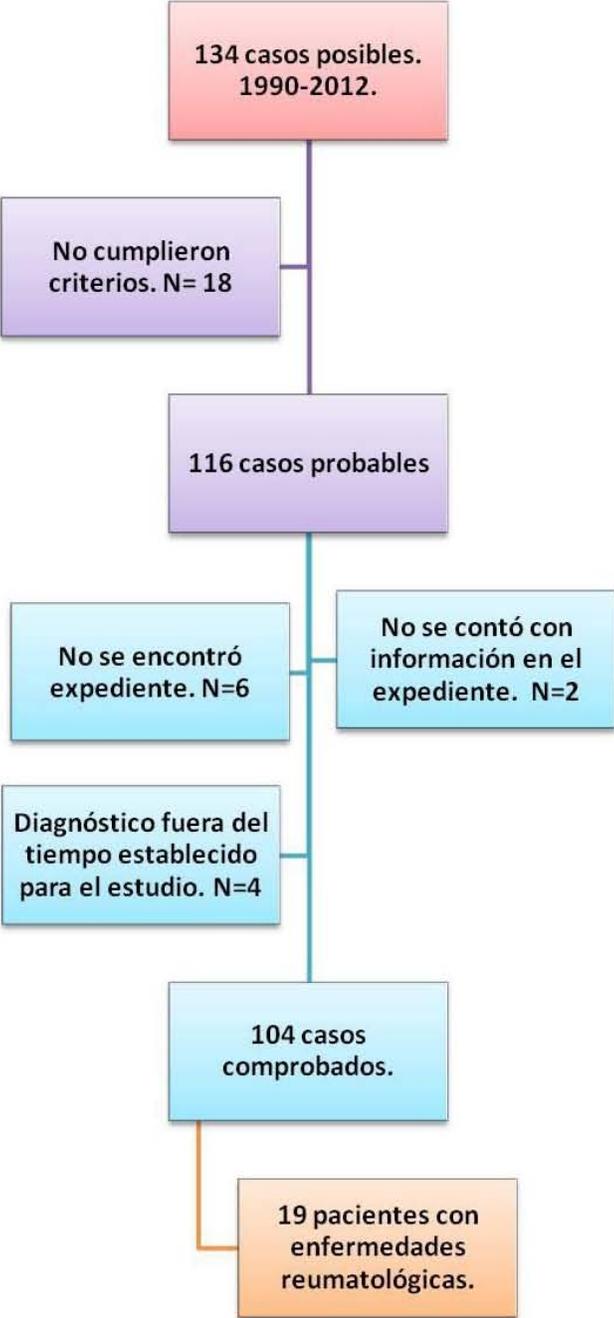
De acuerdo a las guías de práctica clínica de la IDSA 2010 para el manejo de criptococosis se define como (17):

- \* Infección persistente: cultivos de LCR persistentemente positivos después de 4 semanas de tratamiento antifúngico comprobado, administrado a una dosis efectiva conocida.
- \* Recaída de la infección. 1) Obtención mediante cultivo de *Cryptococcus* de un sitio corporal, que previamente se había documentado estéril después de tratamiento inicial; más 2) recrudescencia de los síntomas y signos de infección por criptococo, en el sitio previamente documentado de infección, que habían desaparecido después del tratamiento inicial. Los cambios en los títulos de antígenos, la positividad a la tinción con tinta china, u otras (abnormal cellular reactions or chemistries) son insuficientes para establecer el diagnóstico de recaída microbiológica, y por lo tanto no justifican medidas terapéuticas.

En un estudio donde se valoraron casos de recaída sintomática de meningitis criptocócica en pacientes con VIH, se define recaída como aquella que ocurre en pacientes con las siguientes características (46):

1. Un episodio previo de meningitis criptocócica, confirmado por laboratorio microbiológico, con resolución de los síntomas después de un mes de tratamiento.
2. Adherencia a tratamiento con fluconazol.
3. Recurrencia de los síntomas típicos de meningitis criptocócica
4. Positividad en cultivo o en la medición de antígeno de *Cryptococcus neoformans* en LCR.
5. Ausencia de diagnóstico alterno.

Diagrama 1. Proceso de selección de casos.



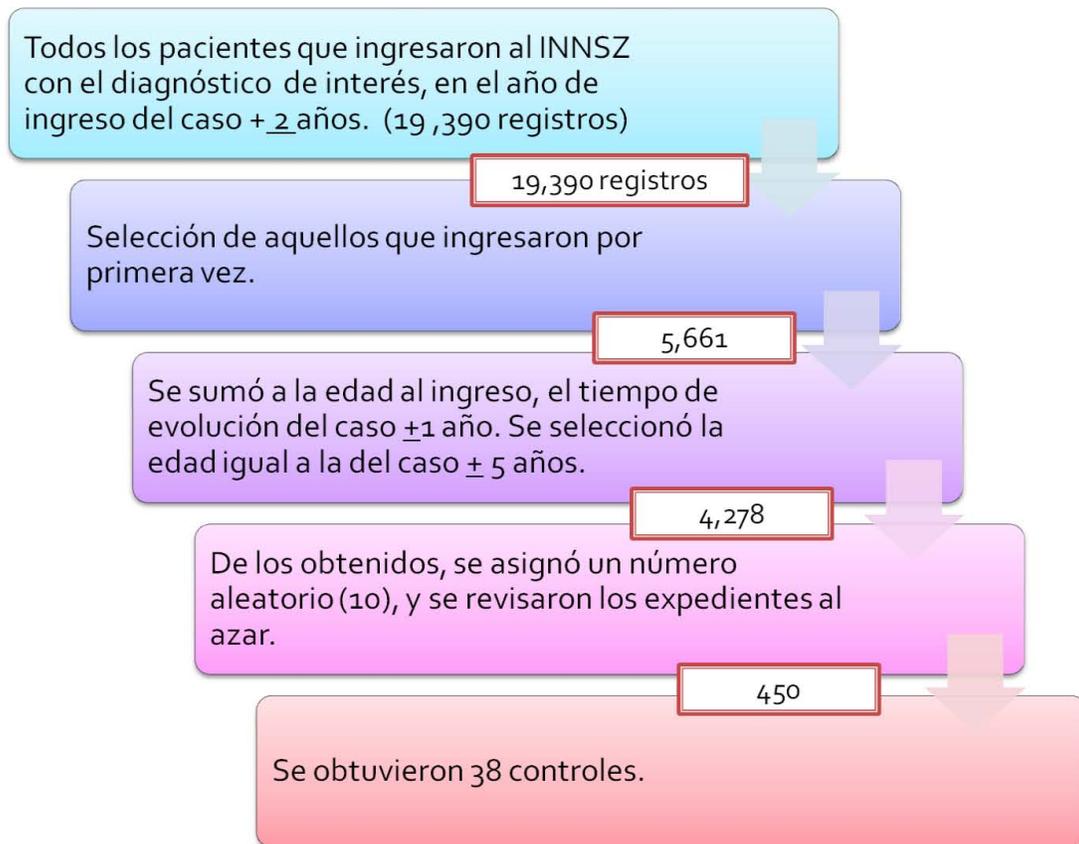
***ii. Definición de controles.***

Se escogieron dos controles por cada caso.

Fueron pareados de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Tipo de enfermedad reumatológica. El caso de infección por *Cryptococcus neoformans* tiene el mismo diagnóstico primario que sus controles; a saber: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleroderma, poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis (granulomatosis de Wegener) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
2. Los casos y los controles ingresaron al Instituto en el mismo año  $\pm 2$  años.
3. La edad de los controles es igual a la edad de los casos al momento del diagnóstico de criptococosis  $\pm 5$  años.
4. Tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica. Los controles tienen el mismo tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica (al momento del diagnóstico de criptococosis) que los casos  $\pm 1$  año.

Diagrama 2. Proceso de selección de controles.



### **Definición de variables.**

#### **Características generales del paciente.**

1. Edad: Al momento del diagnóstico de criptococosis.
2. Género del paciente.
3. Fecha de nacimiento: establecida en el expediente.
4. Lugar de origen: Estado donde nació, de acuerdo a lo establecido en el expediente.
5. Lugar de residencia: Estado de residencia en los 2 meses previos al diagnóstico de criptococosis (casos), o al momento elegido para el estudio (controles) de acuerdo a lo establecido en el expediente.
6. Ocupación: En los seis meses previos al diagnóstico al diagnóstico de criptococosis (casos), o al momento elegido para el estudio (controles) de acuerdo a lo establecido en el expediente.
7. Escolaridad. Último grado académico concluido al momento del diagnóstico de criptococosis, de acuerdo a lo establecido en el expediente.
8. Religión. De acuerdo a lo establecido en el expediente.
9. Estado Civil. Al momento del diagnóstico de criptococosis, de acuerdo a lo establecido en el expediente.
10. Fecha de ingreso al INNSZ. De acuerdo a la hoja de admisión de trabajo social asentada en el expediente.
11. Hacinamiento: cociente ocupantes/cuartos  $\geq 2$ , de acuerdo a lo referido en el expediente en el momento de diagnóstico de criptococosis.
12. Servicios de urbanización: disponibilidad o no, de cada uno de los siguientes servicios, en los 6 meses previos al diagnóstico de criptococosis, de acuerdo a lo establecido en el expediente:
  - a. Drenaje
  - b. Agua

13. Peso del paciente de acuerdo a lo establecido en el expediente en el momento de diagnóstico de criptococosis.
14. Fecha de diagnóstico de criptococosis: fecha de criterio de infección fúngica invasiva comprobada.

**Variables clínicas y bioquímicas en relación a patología de base.**

1. Diagnóstico principal de enfermedad reumatológica, de acuerdo a lo establecido en el expediente en el momento de diagnóstico de criptococosis.
  - a. Otros diagnósticos relacionados con el primero: SAAF secundario, Síndrome de Sjögren secundario, otros.
2. Tiempo de evolución de la enfermedad (en años) al momento del diagnóstico de criptococosis, de acuerdo a lo establecido en el expediente.
3. Sitio de actividad (47). Señalar todas las necesarias, de acuerdo a las documentadas en el expediente en el momento del diagnóstico de criptococosis y hasta 8 semanas antes del mismo.
4. Índices de actividad de enfermedades reumatológicas: SLEDAI (43) y MEX-SLEDAI (48) para lupus eritematoso sistémico, DAS 28 para artritis reumatoide, BVASv3 para vasculitis (granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica).
  - a. Actividad renal.
    - i. Proteinuria: excreción de proteínas > 0.5 g/24 horas. De reciente aparición o aumento de más de 0.5 g/24 horas, en muestra de recolección de orina de 24 horas, o como cociente del índice proteinuria/creatinuria, según la disponibilidad de datos en el expediente.
    - ii. Hematuria: > 5 glóbulos rojos/campo de alto poder. Excluir cálculos, infección u otras causas.
    - iii. Cilindros granulosos o eritrocitarios encontrado al análisis de sedimento urinario.

- iv. Elevación de creatinina: aumento de 0.3mg/dL o mayor, con respecto a la creatinina basal del paciente.
- b. Actividad mucocutánea:
  - i. Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar.
  - ii. Úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas.
  - iii. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.
- iv. Lupus discoide.
- c. Actividad articular: Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
- d. Actividad Hematológica:
  - i. Anemia hemolítica autoinmune. Hb<12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %.
  - ii. Trombocitopenia < 100.000 plaquetas habiendo descartado otras causas.
  - iii. Leucopenia (leucocitos <3000 cel/ml), linfopenia (linfocitos <1200 cel/ml).
- e. Actividad en serosas:
  - i. Derrame pericárdico o pericarditis: Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame, o confirmación por electrocardiograma, radiografía de tórax o ecocardiograma.
  - ii. Pleuritis. Dolor torácico pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural, documentado en radiografía de tórax
- f. Actividad neurológica (3).
  - i. Crisis convulsivas documentadas clínicamente, habiendo descartado causas metabólicas, estructurales, farmacológicas o infecciosas antes del diagnóstico de criptococosis.

- ii. Neurolupus. Manifestado por psicosis, síndrome orgánico cerebral, cefalea lúpica, Accidente CerebroVascular nuevo no atribuible a aterosclerosis, mononeuritis, o datos clínicos compatibles con mielitis.
  - g. Vasculitis. Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
  - h. Miositis. Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.
5. Parámetros bioquímicos. Determinación de los siguientes valores en el momento del diagnóstico, disponibles en el expediente.
- a. Hemoglobina. Mayor o menor de 10 g/dL.
  - b. Leucocitos. Mayor o menor de 3000 cel/mL.
  - c. Linfocitos. Mayor o menor de 1000 cel/mL.
  - d. Plaquetas. Mayor o menor de 100 000 cel/mL.
  - e. VSG. Igual o mayor a la esperada para la edad según la fórmula:  $(\text{Edad}+0.1)/2$  mm/h.
  - f. PCR. Mayor o menor de 1.0mg/dL (Normal).
  - g. C3 Normal (87-200 mg/dL) o menor del límite inferior.
  - h. C4 Normal (19-52mg/dL) o menor del límite inferior.
  - i. Albúmina. Mayor o menor de 3g/dL.
  - j. Creatinina. Valor absoluto en mg/dL.
  - k. Anticuerpos anti DNA dc. Normal (menor o igual a 9.6 U/mL) o elevados.
6. Comorbilidades al momento del diagnóstico de criptococosis de acuerdo a lo establecido en el expediente.
- a. Tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad comórbida hasta el diagnóstico de criptococosis.
    - i. Desnutrición.  $\text{IMC} < 18 \text{ kg/m}^2$

- ii. Obesidad. IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$
  - iii. Diabetes.
  - iv. Cirrosis hepática.
  - v. Enfermedad renal crónica.
    - 1. Sin terapia de remplazo renal.
    - 2. En hemodiálisis.
    - 3. En diálisis peritoneal.
    - 4. Pos trasplante renal.
  - vi. Tabaquismo.
  - vii. Uso de drogas.
7. Tratamiento inmunosupresor. Todos los fármacos que el paciente recibió, durante las 8 semanas previas al diagnóstico de criptococosis.
- a. Prednisona (o sus equivalentes) en dosis acumulada.
    - i. Dosis.
    - ii. Fecha de inicio.
    - iii. Fecha de término.
  - b. Otros fármacos inmunosupresores.
    - i. Dosis más alta que haya recibido las últimas 8 semanas previas al diagnóstico de criptococosis.
    - ii. Fecha de inicio.
    - iii. Fecha de término.
  - c. Fármacos que se administren en bolos en cualquier punto de la evolución de la enfermedad reumatológica.
    - i. Metilprednisolona / ciclofosfamida.
    - ii. Dosis. Número de bolos.
    - iii. Indicación.
    - iv. Fecha de inicio.

- v. Fecha de término.
- vi. Complicaciones.

8. Sitio de infección.

- a. De acuerdo a lo establecido en el expediente, señalar los sitios donde se haya documentado infección fúngica invasiva comprobada, durante la evolución en su estancia hospitalaria.
  - i. Meníngea.
  - ii. Pulmonar.
  - iii. Cutánea.
  - iv. Sanguínea.
  - v. Médula ósea.
  - vi. Otra.
  - vii.

9. Manifestaciones clínicas

- a. De acuerdo a lo establecido en el expediente, señalar las manifestaciones clínicas al momento de ingreso al INNSZ por síntomas compatibles con criptococosis.
  - i. Fiebre
  - ii. Náusea
  - iii. Vómito
  - iv. Choque séptico
  - v. Tos
  - vi. Hemoptisis
  - vii. Disnea
  - viii. Lesiones cutáneas
  - ix. Artritis
  - x. Cefalea
  - xi. Focalización

- xii. Crisis convulsivas
- xiii. Deterioro del estado de alerta
- xiv. Alucinaciones
- xv. Síndrome cerebeloso

10. Si la presentación fue pulmonar.

a. Señalar todas las manifestaciones clínicas con las que el paciente se presentó al momento del diagnóstico clínico compatible con criptococosis.

- i. Tos
- ii. Hemoptisis
- iii. SIRA
- iv. Disnea
- v. Dolor torácico

b. De acuerdo a lo encontrado en el expediente, los hallazgos radiográficos encontrados al momento de diagnóstico de criptococosis.

- i. Neumonía lobar
- ii. Neumonía de focos múltiples
- iii. Cavernas
- iv. Nódulos
- v. Infiltrado intersticial difuso
- vi. Derrame pleural

11. Si la presentación fue meníngea:

a. Señalar todas las manifestaciones con las que el paciente se presentó al momento del diagnóstico clínico compatible con criptococosis.

- i. Síndrome clínico de meningitis. Cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca.
- ii. Síndrome clínico de encefalitis. Alucinaciones, irritabilidad, psicosis, crisis convulsivas.

- iii. Criptococoma.
    - b. Señalar si el paciente presentó lesiones en el primer estudio de imagen realizado, y la fecha del mismo, de acuerdo a lo establecido en el expediente.
      - i. TAC
      - ii. IRM
    - c. Hallazgos citológicos y citoquímicos de la primera muestra de LCR obtenida del paciente de acuerdo a lo establecido en el expediente.
12. Metodología diagnóstica. Señalar los procedimientos que se llevaron a cabo para confirmar el diagnóstico de infección por criptococo.
- a. Si se identificó el microorganismo por tinción de tinta china.
    - i. Sitio y fecha de la muestra.
  - b. Si se llevó a cabo determinación de antígeno de criptococo.
    - i. Número de muestras
    - ii. Sitio y fecha de las muestras.
    - iii. Resultados.
  - c. Si se llevó a cabo determinación de cepa de *Cryptococcus*
    - i. Resultado var. *gattii* vs *neoformans*.
13. Coinfecciones al momento del diagnóstico de criptococosis  $\pm$  15 días.
- a. Viral .
  - b. Bacteriana.
  - c. Otra fúngica.
  - d. Mycobacteriana.
14. Tratamiento
- a. Todos los fármacos que recibió el paciente para tratamiento de criptococosis.

- b. Dosis.
- c. Inicio y término de fármaco.

15. ¿El paciente egresó? Se refiere a alta hospitalaria.

- a. Condiciones al egreso.
  - i. Alta voluntaria.
  - ii. Traslado hospitalario.
  - iii. Alta por curación.
  - iv. Alta por mejoría.
  - v. Alta por máximo beneficio.
- b. Fecha de ingreso/ Fecha de egreso.

16. ¿El paciente requirió estancia en UCI?

- a. Motivo de ingreso.
  - i. Insuficiencia respiratoria / Ventilación mecánica invasiva.
  - ii. Choque séptico.
  - iii. Postquirúrgico.
  - iv. Estatus epiléptico.
  - v. Hipertensión intracraneana.
  - vi. Otra.
- b. Fecha de ingreso/fecha de egreso.

17. Complicaciones.

- a. Todas aquellas que haya desarrollado durante la hospitalización para tratamiento de infección por criptococosis, relacionadas a la infección, los procedimientos o el tratamiento.
  - i. Hipertensión intracraneana prolongada.
  - ii. Hidrocefalia.

- iii. Insuficiencia renal aguda.
- iv. Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- v. Necesidad de administración de vasopresores.
- vi. Cirugía.
  - 1. Ventriculostomía.
  - 2. Derivación ventrículooperitoneal.
  - 3. Traqueostomía.
  - 4. Otra.
- vii. Infección nosocomial (después de 48 hrs de su ingreso y hasta dentro de las primeras 48 hrs de su egreso)

18. ¿El paciente murió?

- a. Especificar causa de la muerte tal como aparece en el certificado y nota de defunción.
- b. Fecha de la muerte.

## **VIII. RESULTADOS.**

---

### **A. Análisis de población.**

#### **i. Selección de pacientes.**

En el estudio “Tendencia epidemiológica de las infecciones por *Cryptococcus neoformans* en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México entre 1990 y 2011”, se realizó la búsqueda en el archivo clínico de los pacientes con diagnóstico de criptococosis y de la revisión de los cultivos positivos para especies de *Cryptococcus* encontramos 133 posibles casos entre enero de 1990 a diciembre de 2012. De los 133 posibles casos, 18 casos no cumplieron los criterios por la EORTC/OMG. En 6 casos no se encontró el expediente para su revisión. Dos casos se realizó el diagnóstico y tratamiento fuera de la Institución y 4 casos estuvieron fuera del período establecido para el estudio quedando una cohorte total de 103 cumpliendo criterios de caso comprobado/probable establecida por los criterios de EORTC/MSG 2008 previamente descritos en la metodología . De los 103 casos comprobados de criptococosis seleccionados para el estudio mencionado, se encontraron 18 (17.47%) casos en pacientes con enfermedades reumatológicas, representando el segundo grupo con mayor frecuencia, precedido por el grupo de pacientes con infección por VIH (43).

Durante 2012 se presentó un nuevo caso de infección por *C. neoformans* y fue incluido para el presente estudio; conformando una población total de 19 pacientes.

#### **ii. Características demográficas.**

La mayoría de las pacientes fueron mujeres 16 (84.2%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 33 años (19-63), con una media de 35.68 (DE  $\pm$ 13.12). El grado de escolaridad de la mayoría de los pacientes fue bachillerato 8 (38.1%), seguido por primaria en 5 (26.3%). Cuadro 1.

El lugar de origen y de residencia encontrado con más frecuencia presentado fue Estado de México y Distrito Federal (cada uno 26.3%). Cuadro 2.

Las ocupaciones observadas con mayor frecuencia fueron ama de casa (36.8%) estudiante y enfermería (10.5%). Cuadro 3.

La mayoría de los casos se presentaron en pacientes con lupus eritematoso generalizado, 14 casos (73.7%); seguidos en frecuencia de artritis reumatoide en 2 pacientes (10.5%), vasculitis (1 Granulomatosis de Wegener y 1 Poliangeítis microscópica) en 2 casos (10.5%) y 1 caso (5.2%) con síndrome de Sjögren primario. Cuadro 1.

Seis pacientes (31.6%) tenían diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario y se encontró 1 paciente (5.2%) con cada uno de los siguientes diagnósticos: síndrome de Sjögren secundario, glomerulonefritis membranosa (en un paciente con AR) y síndrome de Evans (en un paciente con AR). Cuadro 4.

### **iii. Características del proceso infeccioso.**

El **sitio** de infección más frecuente fue meníngeo en 14 casos (73.7%), seguido de pulmonar en 8 casos (42.1%), sanguínea y en médula ósea en 6 pacientes cada una (31.6%), cutánea en caso (5.3%) y hepática en un caso (5.3%). Seis pacientes (31.6%) presentaron enfermedad diseminada, definida como aquella presente en 2 o más sitios. Gráfica 1.

Las **manifestaciones clínicas** de la infección encontradas fueron: fiebre 17 (89%), náusea 4 (21%), vómito 5 (26.3%), tos 8 (42.1%), hemoptisis 3 (15.7%), disnea 7 (89%), choque séptico 3 (15.7%), artritis 1 (5.3%) y lesiones cutáneas 1 (5.3%). Gráfica 2. Las manifestaciones a nivel de SNC presentaron la siguiente frecuencia: cefalea en 12 casos (32%), focalización en 8 (22%), 7 pacientes con crisis convulsivas (19%), deterioro de escala de coma de Glasgow en 5 pacientes (13%), alucinaciones en 4 (11%) y síndrome cerebeloso en 1 (5.3%). Gráfica 3.

**Radiología e imagen.** Se realizó imagen de tórax a 18 pacientes (94.7%), 11 pacientes (57.8%) no presentaron ninguna anomalía. Se observó derrame pleural en 2 pacientes (10.5%), la misma frecuencia que el hallazgo de neumonía de focos múltiples, mientras que neumonía lobar se observó solamente en 1 caso (5.3%) al igual que nódulos pulmonares. Cuadro 5.

Se usó neuroimagen en 15 ocasiones, de ellas 9 fueron TAC y 7 IRM. Los hallazgos reportados en TAC fueron los siguientes: 4 (21%) sin alteraciones, edema cerebral en 1 (5.3%) paciente, dilatación de ventrículos en 2 (10.5%) pacientes con la misma frecuencia que calcificaciones.

En cuanto a los resultados de IRM, incluyeron: 3 (15.7%) sin lesiones, 2 (10.5%) con imagen compatible con criptococoma, y un 5.3% (1) fue imagen de reforzamiento meníngeo y trombosis del seno sigmoideo respectivamente. Cuadro 6.

**Metodología diagnóstica.** Cuadro 7. Se estableció el diagnóstico de criptococosis en base a tinción de tinta china, antígeno de *Cryptococcus* en suero, antígeno de *Cryptococcus* en LCR y cultivo del microorganismo. Se solicitó antígeno sérico en el 100% de los 19 casos de criptococosis, se obtuvo un resultado positivo en 6 ocasiones (32%); así como en los 14 pacientes (100%) que presentaron infección en SNC, en ellos se encontró resultado positivo el 93% de los casos.

En el 100% de los casos de criptococosis en SNC y fuera del mismo, se demostró el crecimiento del microorganismo en estudio en medio de cultivo, debemos recordar que fue uno de los criterios de inclusión para este estudio. El estudio de tinta china se llevó a cabo en 11 casos (79%), y se encontraron 8 de 11 estudios positivos (73%).

En el proceso de identificación de especie, encontramos únicamente una infección (5.3%) por *C. gattii*, el resto de los aislamientos corresponden a *C. neoformans*. Existió un caso de infección por *C. neoformans* y coinfección con *Histoplasma capsulatum* en cultivo de expectoración.

Las características de LCR en los 14 pacientes con infección meníngea se describen en el Cuadro 8.

**Tratamiento.** No se contó con información sobre el tratamiento en un caso. Dos pacientes no recibieron tratamiento por enfermedad fulminante (muerte en las primeras 72 horas). La mayoría

de los pacientes recibió tratamiento anfotericina 0.7mg/kg/día (84.2%) como tratamiento de inducción y 13 pacientes 68% recibieron fluconazol (300- 800 mg/día) hasta por un año. Cuadro 9.

#### **iv. Características de la enfermedad reumatológica.**

El tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica en el momento del diagnóstico de criptococosis fue en promedio de 5.95 años (DE  $\pm$ 6.14), y una media de 6 años (0-24). Cuadro 1.

La manifestación de actividad más frecuente fue renal (n=15, 78.9%), seguida de articular (n=13, 68.4%) y hematológica 10 (52.6%). La actividad mucocutánea se presentó en 9 pacientes (47.4%), actividad en serosas en 6 (31.6%), neurológica y vasculitis cada una en 4 casos (21.2%) y finalmente actividad pulmonar en 2 (10.5%). Cuadro 12.

Se calcularon los siguientes índices de actividad de enfermedades reumatológicas en el momento del diagnóstico de la infección: para LEG el MEX-SLEDAI fue de 12(4-19) (el SLEDAI no se pudo calcular en la mayoría de pacientes por falta de datos clínicos en el expediente), DAS 28 para un paciente con AR fue 0 (el otro paciente con AR no contaba con datos clínicos suficientes para el cálculo); el BVASv3 para dos pacientes con vasculitis fue 12 y 10 respectivamente.

El tratamiento usado en 94.7% de los casos (n=18) fue prednisona y 67% (n=12) usaban más de 30mg/día. Once pacientes (57.9%) utilizaban azatioprina, mofetil micofenolato formaba parte del tratamiento de 2 (10.5%) de los pacientes, y 9 (47.4%) recibieron pulsos de ciclofosfamida. Cuadro 12.

En cuanto a los parámetros bioquímicos 51.6% (n=10) de los casos presentaban hemoglobina menor de 10g/dL, se observó linfopenia (<1000cel/ml) en 88.2% (n=15), 7 pacientes (38.9%) tenían menos de 100 000 plaquetas/ml, en 90% (n=10) de los 11 pacientes que tenían determinación de complemento, se encontraba por debajo del límite inferior; y 82.4% (n= 14) presentó hipoalbuminemia.

#### **v. Curso clínico.**

La estancia intrahospitalaria promedio fue de 37.2 días (1-110). Se egresó por mejoría a 73.6% (n=14), mientras que los otros 5 pacientes fallecieron (26.3%). Más de la mitad de los pacientes (n=10, 53%) requirió tratamiento en Uci durante un promedio de 22.3 días (1-83). Cuadro 10.

Hubo 3 recaídas, todas ellas en pacientes con LEG. Uno de ellos presentaban enfermedad activa (MEX SLEDAI10). Todos los pacientes que recayeron recibían tratamiento con prednisona 0.2 a 0.9 mg/kg/día. Dos de ellos también habían recibido tratamiento con ciclofosfamida. De los pacientes con recaída 2 presentaban infección con infección por *C. neoformans* y 1 por *C. gattii*. El único paciente a quien se aisló *Cryptococcus gattii* recayó. Cuadro 10.

Las complicaciones intrahospitalarias más frecuentes fueron: necesidad de ventilación mecánica invasiva en más de la mitad de los pacientes, (n=10, 52.6%), Insuficiencia renal aguda en 7 pacientes (36.8%) una de ellas diagnosticada como necrosis tubular aguda asociada a choque séptico y el resto atribuidas a uso de anfotericina. 8 pacientes (42.1%) presentó choque con necesidad de apoyo vasopresor, 2 pacientes requirieron ventriculostomía por hidrocefalia e hipertensión intracraneana prolongada, a uno de ellos se le realizó derivación ventriculoperitoneal. Un paciente fue sometido a traqueostomía por ventilación mecánica prolongada. Cuadro 10.

Se presentó infección intrahospitalaria en 4 pacientes, en ellos se documentaron 3 neumonías (15.7%), 2 bacteremias (10.5%) y 1 infección de vías urinarias. Un episodio de bacteremia se presentó en un paciente con neumonía y la otra en el paciente con IVU

#### **vi. Análisis de mortalidad.**

Cuadro 11. La tasa de mortalidad global fue 26.3% (n=5). Tres padecían LEG (60%), 1 vasculitis (20%) y uno AR (20%).

Se presentó enfermedad diseminada en 60% (n=3) de los pacientes que murieron. Todos los pacientes que murieron presentaban dificultad respiratoria y choque séptico a su ingreso, requirieron VMI e infusión de aminas (dopamina/norepinefrina). Cuatro (80%) de los pacientes que murieron se encontraban en UCI (n=4), representando un 52.6% de los pacientes que requirieron UCI.

Los pacientes con LEG y vasculitis que murieron, presentaban enfermedad activa (MEX-SLEDAI 8, 19, 19, y BVASv3 12). Una paciente con AR que falleció presentaba enfermedad inactiva, sin embargo se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor por una Glomerulonefritis membranosa concomitante (Cuadro 11, caso 5). Cuatro de 5 pacientes que fallecieron padecían enfermedad renal crónica. Todos los pacientes presentaban anemia, linfopenia y trombocitopenia.

Ningún paciente que falleció estaba expuesto a tabaco o drogas. Ningún paciente padecía desnutrición u obesidad ni enfermedad hepática crónica, un paciente padeció diabetes de 4 años de evolución.

Cuatro de 5 pacientes que murieron recibía más de 30mg/día de prednisona, y/o recibió bolos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida previo a la infección. Ninguno de los pacientes que falleció fue tratado con metotrexate, inhibidores de calcineurina, anticuerpos monoclonales. Todos los pacientes que murieron tenían un año o menos de uso de prednisona.

Dos pacientes murieron por enfermedad fulminante (<72 horas) sin recibir tratamiento, el diagnóstico se estableció posmortem, los otros 3 recibieron tratamiento con anfotericina, y solamente uno de ellos recibió tratamiento con anfotericina y fluconazol.

### **B. Comparación de los dos grupos.**

Se realizó comparación de poblaciones mediante Chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Cuadro 12.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos caso y control, para las variables por las cuales se realizó el pareamiento: edad, diagnóstico reumatológico, año de ingreso al instituto, tiempo de evolución de enfermedad reumatológica. Tampoco hubo diferencias al comparar el género ni la prevalencia de tabaquismo, hacinamiento, diabetes o ERC, entre ambos grupos.

Dentro de los sitios de actividad de la enfermedad reumatológica, se encontró asociación estadísticamente significativa entre los casos con infección por *C. neoformans* y: actividad renal ( $p= 0.000$ ), actividad hematológica ( $p= 0.039$ ), actividad en serosas ( $p= 0.001$ ) y actividad neurológica ( $p= 0.088$ ); en comparación con los controles sin infección. Los casos de LEG y criptococosis tuvieron un puntaje significativamente más alto en el índice de actividad de SLEDAI que los controles con LEG y sin infección ( $p<0.001$ ). No se encontró diferencia significativa para los índices de actividad en AR y vasculitis, probablemente debido a la falta de disponibilidad de datos así como el reducido tamaño de la muestra de estos grupos.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor se encontró diferencia entre los grupos, tanto en el uso de prednisona ( $p = 0.11$ ) como en la dosis, siendo estadísticamente significativo para una dosis mayor de 30 mg/día ( $p=0.001$ ). No hubo diferencia entre el tiempo de uso de la misma. No se encontró significancia para el uso de metotrexate, azatioprina ni mofetil micofenolato. El uso de ciclofosfamida presentó diferencia significativa entre los grupos ( $p=0.008$ ) sin embargo como se menciona más adelante al realizarse el análisis pareado de casos y controles, no se comprobó un aumento en el riesgo para padecer criptococosis.

Los parámetros bioquímicos de los casos mostraron claras diferencias con respecto a la de los controles: cifra total de hemoglobina ( $p < 0.001$ ), hemoglobina  $< 10$  ( $p = 0.000$ ), Comparación de linfocitos ( $p = 0.001$ ), linfopenia  $< 1000$  ( $p = 0.000$ ), cifra total de plaquetas ( $p = 0.004$ ), trombocitopenia  $< 100$ mil ( $p = 0.001$ ), media de complemento ( $p = 0.003$ ), C3 bajo ( $p = 0.023$ ), albúmina ( $p = 0.001$ ), hipoalbuminemia  $< 3$  g/dL ( $p = 0.001$ ),

No hubo significancia en: VSG, leucocitos, PCR, complemento fracción C4, creatinina ni anticuerpos Anti DNAdc.

### **C. Analisis pareado univariado de factores de riesgo para Cryptococcus. Cuadro 13.**

Se realizó análisis de casos y controles, utilizando Chi cuadrada de Mantel y Haenszel, cálculo de Razones de Momios (OR) e intervalos de confianza 95% (IC 95%).

En cuanto a actividad de la enfermedad encontramos los siguientes como factores de riesgo: Actividad renal (confiere un riesgo 8 veces mayor de padecer criptococosis); actividad en serosas (riesgo 12 veces mayor), tratamiento con dosis de prednisona mayor a 30mg/día (aumenta 22 veces el riesgo de infección); Hemoglobina  $< 10$ g/dL (Riesgo 20 veces mayor), Linfocitos  $< 1000$  (confiere un riesgo 12 veces mayor), plaquetas  $< 100$ mil (Riesgo 14 veces más alto), hipoalbuminemia  $< 3$  (riesgo 9 veces más alto). Actividad de LEG medida como MEXSLEDAI  $> 7$  (riesgo 9.5 veces más de adquirir infección por *Cryptococcus neoformans*).

En contraste con el análisis de comparación de dos poblaciones, no se encontraron diferencias en el análisis de actividad hematológica, actividad neurológica, uso de prednisona, uso de azatioprina, administración de bolos de metilprednisolona o ciclofosfamida, ni disminución de complemento C3.

## ***IX. Discusión***

---

Este es el primer estudio de casos y controles, realizado a nivel mundial que evalúa pacientes con enfermedades reumatológicas e infección por *Cryptococcus*, permitiendo identificar factores de riesgo específicos para criptococosis en esta población. Todos los estudios previos estudiaron prevalencia y factores de riesgo de infecciones fúngicas invasivas, específicamente en LEG, y todos mediante series de casos.

En este estudio encontramos que la mayoría de los casos son del sexo femenino, por la propia distribución de géneros dentro de las enfermedades reumatológicas. Existe predominio de pacientes originarios de la ciudad de México y área Metropolitana, que muy probablemente se debe a un sesgo de selección por la población de pacientes que recibe nuestro instituto. La población de casos era predominantemente joven, sin embargo existen un par de casos en mayores de 50 años, en el grupo de vasculitis.

Dentro de la población, predominan los casos en pacientes con lupus eritematoso generalizado, seguramente debido a las alteraciones de la inmunidad innata y adquirida, más floridas en esta patología; así como a que la intensidad del tratamiento inmunosupresor, es frecuentemente mayor en este grupo de pacientes por la manifestación multisistémica de datos de actividad de la enfermedad.

Al igual que en lo reportado en la literatura el sitio de infección más frecuente es en SNC seguido de pulmonar, sin embargo encontramos una frecuencia mayor de infecciones sanguíneas que la reportada en la literatura. Y encontramos un tercio de los pacientes con enfermedad diseminada.

Más de la mitad de los pacientes con infección por *Cryptococcus neoformans* se presentaron con datos de gravedad al diagnóstico: choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, deterioro del estado de alerta y hemoptisis. En nuestro instituto, este tipo de

pacientes fueron tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos, lo que contribuyó a que la mortalidad en nuestra serie (26.3%) sea menor que lo reportado en estudios previos (>50%). Únicamente 2 de los pacientes que murieron, no recibieron tratamiento ya que el diagnóstico se realizó posmortem. Los otros 17 pacientes se diagnosticaron de forma oportuna y recibieron tratamiento, de ellos, solamente 3 fallecieron.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, ha sido de utilidad encontrar mayor predisposición a infección en aquellos pacientes que presentaron hemoglobina menor de 10, linfopenia con menos de 1000 células, trombocitopenia menor a 100mil e hipoalbuminemia; desgraciadamente ninguno de estos parámetros es útil para predecir mortalidad, debido al tamaño de la muestra.

Los niveles bajos de C3, demostraron diferencias en el análisis de comparación de poblaciones, mas no en el análisis pareado. Sin embargo este es un parámetro que debe estudiarse de forma prospectiva y con una muestra mayor, dado que sabemos que el complemento es un componente importante de la inmunidad innata, y tiene un importante rol en la regulación de la respuesta inmune adaptativa, incluyendo la respuesta de los linfocitos T y las células asesinas naturales en contra de ciertos microorganismos.

Como se mencionó anteriormente, estudios previos han demostrado que la actividad de la enfermedad reumatológica a nivel renal es uno de los principales factores de riesgo asociados a infecciones. En este estudio la actividad renal es uno de los factores que confiere mayor riesgo, asimismo encontramos a la actividad renal como un factor de riesgo de muerte, ya que todos los pacientes que fallecieron presentaban daño renal inmunológico. El SLEDAI y MEX SLEDAI son herramientas que incluyen múltiples criterios clínicos y marcadores bioquímicos de actividad de LEG. En este estudio encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado de comparación de grupos. El grupo de infección por *Cryptococcus* presentó mayores puntajes en el MEX SLEDAI que el grupo de controles.

Una debilidad del presente estudio consiste en que se trató de un estudio retrospectivo, por lo que la información utilizada estaba condicionada a la disponibilidad de la misma en el expediente, lo que representó limitaciones, sobre todo al calcular los índices de actividad de las enfermedades reumatológicas.

Sabemos que los fármacos inmunosupresores predisponen a múltiples infecciones, incluyendo IFI. De acuerdo a los resultados de este estudio, concluimos que el fármaco que presenta diferencia estadísticamente significativa es la prednisona, por los efectos que ejerce sobre la inmunidad innata y adquirida; así como sobre las barreras naturales de defensa del sistema inmune. Un dato importante a analizar es que no existe diferencia entre los grupos en cuanto al uso de prednisona, pero sí existe una relación directa con la dosis en la que es administrada. En este estudio concluimos que el punto de corte a considerarse debe ser una dosis mayor de 30mg/día, confiriendo un riesgo 22 veces mayor que la población que consume una dosis menor. Ninguno de los otros fármacos, aún aquellos administrados en bolos o pulsos, confirieron mayor riesgo de adquirir infección por *C. neoformans*; es necesaria la evaluación de una muestra más numerosa para concluir por cierta esta afirmación.

Existen estudios que demuestran que la calcineurina es vital para la virulencia de *Cryptococcus*, y que fármacos inhibidores como tacrolimus o ciclosporina A, pueden interferir en ella, protegiendo al huésped. En este estudio ningún paciente se encontraba bajo tratamiento con estos fármacos. Ciclosporina A es un fármaco comúnmente empleado en el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas, a su vez tacrolimus es de uso extendido entre los pacientes receptores de trasplante renal, por lo que un estudio en una población de pacientes con estas características, puede brindar información útil. También hay estudios de casos y controles donde se demuestra que el uso de fármacos antimaláricos puede conferir protección contra la infección, sin embargo no se encontró asociación en el presente estudio, ni como factor de riesgo ni como factor protector.

## **X. CONCLUSIONES.**

---

Los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan mayor predisposición a sufrir infecciones graves y/o recurrentes a lo largo de la evolución de su padecimiento. Las infecciones son la primera causa de hospitalización y una de las 3 principales causas de mortalidad en estos pacientes. Cada episodio de hospitalización por infecciones, la gravedad y la duración de la misma repercute negativamente en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedades reumatológicas. Las infecciones fúngicas invasivas y particularmente la infección por *Cryptococcus neoformans*, tienen una alta mortalidad en este grupo de pacientes, llegando a ser mayor de 50% en algunas series de casos.

Encontramos como factores asociados directamente a la infección por *Cryptococcus* la presencia de actividad renal y en serosas en forma particular, y los índices de actividad global la enfermedad, siendo de mayor importancia su relación con el índice SLEDAI. Específicamente algunos parámetros bioquímicos presentaron mayor asociación con infección, tales como hemoglobina <10g/dL, trombocitopenia <100000 cel/ml, aumento en la creatinina y linfopenia <1000. Además se encontró como factor de riesgo con alta significancia estadística, el tratamiento con una dosis de prednisona igual o mayor a 30mg/día. Todos estos parámetros deben ser tomados en cuenta para considerar a un paciente con enfermedad reumatológica en alto riesgo de infección por *Cryptococcus*. Fármacos como metilprednisolona o ciclofosfamida administrados en bolos, no mostraron relación con la incidencia de la infección, pero sí con la mortalidad.

La mortalidad en nuestra serie es menor a la reportada en la literatura, lo que pone en evidencia la eficacia de nuestro sistema de microbiología e infectología, así como el tratamiento óptimo en unidades de cuidados intermedios e intensivos.

Es indispensable realizar estudios prospectivos en estos pacientes, tomando en cuenta la información presentada, para determinar estrategias de prevención y profilaxis de criptococosis.

## XI. CUADROS Y FIGURAS.

Cuadro 1. Características generales de la población (pacientes con enfermedades reumatológicas e infección por *Cryptococcus* y controles)

Características	Controles (n=38)	Casos (n=19)	Frecuencia general (n=57)	Valor de p
Edad (años)*				
Media (±DE)	35.03 (±12.61)	35.68 (±13.12)	35.24 (±12.67)	0.930
Mediana (LI-LS) <sup>a</sup>	34.50 (18-64)	33.00 (19-63)	33.00 (18-64)	
Género n(%)				0.510
Femenino	28 (73.7)	16 (84.2)	44 (77.2)	
Masculino	10 (26.3)	3 (15.8)	13 (22.8)	
Diagnóstico reumatológico(%) <sup>b</sup>				0.700
AR				
LEG	4 (10.5)	2 (10.5)	6 (10.5)	
PAM	28 (73.7)	14 (73.7)	42 (73.7)	
GPA	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)	
SSP	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)	
PAN	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)	
PAN	2 (5.3)	0 (0)	2 (5.3)	
Lugar de origen n (%)				0.850
DF/metropolitana	21 (55)	10 (53)	31 (54)	
Provincia	17 (45)	9 (47)	26 (46)	
Lugar de residencia n(%)				0.440
DF/metropolitana	24 (63)	10 (53)	34 (60)	
Provincia	14 (37)	9 (47)	23 (40)	
Evolución de ER (años) <sup>d</sup>				0.890
Media (±DE)	6.03 (±5.80)	5.95 (±6.142)	6 (±5.85)	
Mediana (LI-LS) <sup>a</sup>	5 (0-25)	6 (0-24)	5 (0-25)	
Escolaridad				0.120
Sin información	5 (13.2)	0 (0)	5 (8.8)	
Ninguna	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)	
Primaria	7 (18.4)	5 (26.3)	12 (21.1)	
Secundaria	10 (26.3)	2 (10.5)	12 (21.1)	
Bachillerato	13 (34.2)	8 (38.1)	21 (35.8)	
Licenciatura	3 (7.9)	3 (15.8)	6 (10.5)	

a.LI-LS: Límite superior, límite inferior.

b. AR: artritis reumatoide. LEG: lupus eritematoso generalizado. PAM: poliangeítis microscópica. GPA: granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener). SS: síndrome de Sjögren primario. PAN: poliarteritis nodosa.

c. GMN: Glomerulonefritis membranosa en un paciente con AR. SAAAF secundario: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario. SSS: síndrome de Sjögren secundario.

d. Desde el momento de diagnóstico de la enfermedad reumatológica hasta el diagnóstico de criptococosis.

Cuadro 2. Lugar de origen y residencia

Característica	Controles (n=38)	Casos (n=19)	Frecuencia general (n=57)
<b>Lugar de origen n(%)</b>			
Sin información	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)
Estado de México	3 (7.9)	5 (26.3)	8 (14)
Tamaulipas	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Guanajuato	2 (5.3)	3 (15.8)	5 (8.8)
Michoacán	1 (2.6)	1 (5.3)	2 (3.5)
Guerrero	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)
D.F.	18 (47.4)	5 (26.3)	23 (40.4)
Hidalgo	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)
Veracruz	3 (7.9)	1 (5.3)	4 (7.0)
Jalisco	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Oaxaca	4 (10.5)	0 (0)	4 (7.0)
Morelos	2 (5.3)	0 (0)	2 (3.5)
<b>Lugar de residencia n(%)</b>			
Sin información	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)
Estado de México	6 (15.8)	5 (26.3)	11 (19.3)
Tamaulipas	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Guanajuato	2 (5.3)	3 (15.8)	5 (8.8)
Michoacán	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Guerrero	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)
D.F.	18 (47.4)	5 (26.3)	23 (40.4)
Hidalgo	2 (5.3)	1 (5.3)	3 (5.3)
Veracruz	4 (10.5)	1 (5.3)	5 (8.8)
Jalisco	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Oaxaca	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)
Morelos	2 (5.3)	0 (0)	2 (3.5)

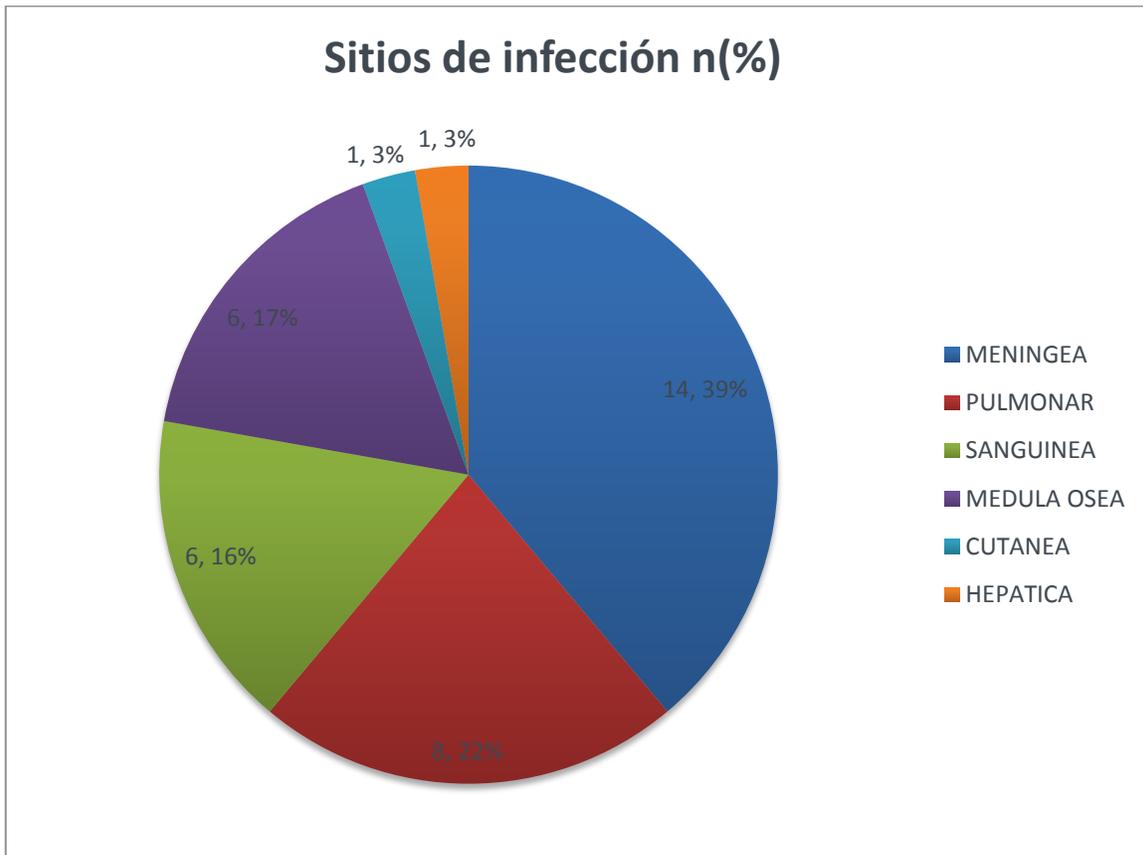
Cuadro 3. Descripción de frecuencia de ocupación en casos y controles.

Característica	Controles (n=38)	Casos (n=19)	Frecuencia general (n=57)
<b>Ocupación n(%)</b>			
Ama de casa	15 (39.5)	7 (36.8)	22 (36.8)
Comerciante	1 (2.6)	1 (5.3)	2 (3.5)
Desempleado	5 (13.2)	2 (10.5)	7 (12.3)
Asesor de ventas	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Empleada doméstica	1 (2.6)	1 (5.3)	2 (3.5)
Estudiante	6 (15.8)	2 (10.5)	8 (14)
Albañil	1 (2.6)	1 (5.3)	2 (3.5)
Enfermera	0 (0)	2 (10.5)	2 (3.5)
Médico	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Chofer	2 (5.3)	0 (0)	2 (3.5)
Empleado	4 (10.5)	0 (0)	4 (7)
Maestro	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)
Estilista	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)
Decorador	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)

Cuadro 4. Otros diagnósticos de enfermedad autoinmune presentes en la población.

Característica	Controles (n=38)	Casos (n=19)	Frecuencia general (n=57)
<b>Otros Diagnósticos n(%)<sup>c</sup></b>			
Ninguno	31 (81.5)	10 (52.6)	41 (71.9)
GMN membranosa	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
SAAF secundario	6 (15.8)	6 (31.6)	12 (21.1)
Síndrome de Evans	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
SSS	1 (2.6)	1 (5.3)	2 (3.5)

Gráfica 1. Sitio de infección.



- Se muestran los casos como el número total de aislamientos. Más de un sitio puede corresponder a un mismo paciente.
- Se define infección diseminada, como aquella demostrada en 2 o más sitios.
- En 6 (32%) casos la infección fue diseminada. De ellos, 3 presentaron infección meníngea pulmonar y sanguínea. 1 caso involucró infección meníngea, pulmonar, sanguínea y hepática (diagnóstico posmortem), 1 paciente presentó infección en meninges y médula ósea; y 1 tuvo criptococosis meníngea y pulmonar.

Gráfica 2. Manifestaciones clínicas de la infección por *Cryptococcus*.



Gráfica 3. Manifestaciones clínicas de la infección en SNC por *Cryptococcus*.



Cuadro 5. Hallazgos radiológicos pulmonares (Radiografía, TAC)

HALLAZGOS	N (%)
Normal	11 (57.89)
Derrame pleural	2 (10.5)
Neumonía de focos múltiples	2 (10.5)
Neumonía lobar	1 (5.3)
Caverna	1 (5.3)
Nódulos pulmonares	1(5.3)
TOTAL	18

Cuadro 6. Hallazgos radiológicos en sistema nervioso central (TAC, IRM).

TAC		IRM	
HALLAZGOS	N (%)	HALLAZGOS	N (%)
Normal	4 (21)	Normal	3 (15.7)
Calcificaciones	2 (10.5)	Criptococoma	2 (10.5)
Dilatación ventricular.	2 (10.5)	Reforzamiento meníngeo	1 (5.3)
Edema cerebral	1 (5.3)	Trombosis de seno sigmoideo	1 (5.3)
TOTAL	9	TOTAL	7

Cuadro 7. Metodología diagnóstica.

SITIO DE AFECCION	PRUEBA	RESULTADO
<b>MENINGITIS</b> n=14/19(74%)	TINTA CHINA n=11/14 (79%)	POSITIVO N=8/11 (73%)
	Ag LCR n=14/14 (100%)	POSITIVO n=13/14 (93%)
	CULTIVO n=14/14 (100%)	POSITIVO N=14/14 (100%)
<b>CRYPTOCOCOSIS EN GENERAL</b> n=19 (100%)	Ag Serico n=6/19 (32%)	POSITIVO n=5/6 (83)
	CULTIVO n=19/19 (100%)	POSITIVO n=19/19 (100%)

\*La mediana de toma de LCR para antígeno de *Cryptococcus* fue 2 con intervalo de 1-5 tomas. Los títulos variaron entre 1:4 hasta 1:1180.

Cuadro 8. Características de LCR en los pacientes con infección en SNC.

Características en LCR	pH	Lcc (cel/mm <sup>3</sup> )	Glucosa (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)
Media (±DE)	7.72 (±)	52 (±73)	33 (±)	78 (±)
Mediana (LI-LS)	7.737 (7.52-7.92)	2 (0-180)	32 (7-65)	67 (0.02-193)

Cuadro.9 Tratamiento.

Tratamiento recibido		
	N (%)	Nota
Ninguno	2 (12.5%)	Enfermedad fulminante (muerte<72 horas)
Anfotericina	16 (84.2%)	Dosis promedio 0.782 mg/kg (0.47-1.7mg/kg).
Fluconazol posterior a inducción con Anfotericina.	13 (68.4%)	Dosis promedio 453mg/d (300-800mg/d)

Cuadro 10. Curso clínico

Curso clínico.		
Condiciones al egreso	N (%)	
Mejoría	14 (73.6)	
Muerte	5 (26.3)	
Estancia hospitalaria (días)		
Promedio	37.2	
Rango	1-110	
Requerimiento UCI n (%)	10 (52.6%)	
Estancia en UCI (días)		
Promedio	22.33	
Rango	1-83	
Complicaciones Intrahospitalarias	N (%)	
Necesidad de VMI	10 (52.6)	1 NTA, 6 atribuidas a anfotericina.
Insuficiencia renal aguda	7 (36.8)	
Necesidad de aminas	8 (42.1)	
Hidrocefalia /HIC prolongada	2 (10.5)	
Ventriculostomía	2 (10.5)	
Derivación ventriculoperitoneal	1 (5.2)	
Traqueostomía	1 (5.2)	
Infección intrahospitalaria n(%)	4 (21.0)	
Neumonía	3 (15.7)	1 bacteremia se presentó en un paciente con neumonía y la otra en un paciente con IVU
Bacteremia	2 (10.5)	
Infección de vías urinarias	1 (5.2)	
Recaída de criptococosis	3 (15.7)	2 pacientes con <i>C. neoformans</i> y 1 con <i>C. gattii</i>

Cuadro 11 . Características de los pacientes con infección por Cryptococcus que murieron.

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	19	24	20	28	63
Género	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Diagnóstico <sup>a</sup>	PAM	LEG	LEG	LEG	AR
Otros Diagnósticos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Glomerulonefritis membranosa
Años de evolución de ER	6	7	1	2	24
Sitios de actividad	Renal Pulmonar Neurológica Vasculitis.	Renal Mucocutánea Articular Hematológica Serosas.Neurológica.	Renal Mucocutánea Serosas	Renal Mucocutánea Articular Hematológica Serosas	Inactiva
Hemoglobina <10	SI	SI	SI	SI	SI
Linfocitos <1000	SI	SI	Sin información	SI	SI
Plaquetas <100	SI	SI	SI	SI	NO
C3 bajo	?	SI	SI	SI	Sin información
Albúmina <3.0	NO	SI	Sin información	SI	SI
Comorbilidades	ERC 4 años. TRDVR 2 años	Diabetes 4 años.	ERC 1 año. En hemodiálisis.	ERC 1 año. En hemodiálisis.	ERC 2 años. Sin terapia de remplazo renal.
Índices de actividad <sup>c</sup>	BVASv3=12	MEX SLEDAI=19	MEX SLEDAI=19	MEX SLEDAI=8	DAS28=0
Prednisona >30mg/día (mg/kg/día)	SI (0.5-1 mg/kg/d)	NO (0.5-1 mg/kg/d)	SI (0.5-1 mg/kg/d)	SI (> de 1 mg/kg/d)	SI (0.5-1 mg/kg/d)
Otros tratamientos	Mofetil micofenolato 1500mg/d	Azatioprina 75mg/d, cloroquina 150mg/d.	Azatioprina 100mg/d	Hidroxicloroquina 100mg/d, mofetil micofenolato 1500mg/d	Ninguno
Fármacos administrados en bolo.	MPDN 3 bolos (hemorragia pulmonar)	Ciclofosfamida 12 bolos (a. renal)	MPDN 4 bolos (a. renal y hemorragia pulmonar) Ciclofosfamida 3 bolos (HP)	MPDN 3 bolos (a. neurológica) Ciclofosfamida 3 bolos (a. renal y neurológica)	Ninguno
Sitio de infección.	Pulmonar	Pulmonar	Diseminada: Meningea, pulmonar, sanguínea y en médula ósea.	Diseminada: Meningea, pulmonar, sanguínea y hepática	Diseminada: Meningea, pulmonar y sanguínea.
Manifestaciones clínicas de gravedad al diagnóstico	Hemoptisis, disnea.	Disnea, choque séptico.	Hemoptisis, disnea, choque séptico.	Disnea, Glasgow <8	Glasgow <8
Requerimiento de VMI/aminas.	SI / SI	SI / SI	SI / SI	SI / SI	SI / SI
Tratamiento recibido.	Ninguno	Ninguno	Anfotericina	Anfotericina	Anfotericina + fluconazol
Ingreso UCI : días (motivo de ingreso)	NO: 0 (enfermedad fulminante)	SI: 4 (SIRA/Choque séptico)	SI:2 (CCTCG, Hemorragia pulm)	SI: 4 (Deterioro SNC, Choque séptico)	SI: 13 (Deterioro SNC)
Estancia IH días	1	4	20	48	43
Complicaciones Intrahospitalarias	Ninguna.	Ninguna.	Infección IH (neumonía y bacteremia)	Ninguna.	Infección intrahospitalaria (neumonía)
Causa de muerte (intervalo ingreso-muerte)	Choque séptico, Criptococosis (1 día)	Choque séptico, HP, SIRA (3 días)	Choque séptico, HP, SIRA (29 días)	Meningitis, criptococosis (48 días)	Neumonía, criptococosis (43 días)

Todos los datos señalados corresponden al momento de diagnóstico de la infección por Cryptococcus.

a. PAM: poliangeítis microscópica. LEG: lupus eritematoso generalizado. AR: artritis reumatoide.

b. ERC: enfermedad renal crónica. TRDVR: trasplante renal de donador vivo relacionado.

c. Índices de actividad: MEX-SLEDAI evalúa LEG (enfermedad activa  $\geq 7$ ), BVASv3 evalúa vasculitis (enfermedad activa  $>5$ ), DAS28 Evalúa AR ( $<2.6$ =remisión;  $\geq 2.6$ - $<3.2$ =actividad leve;  $\geq 3.2$ - $\leq 5.1$ =actividad moderada;  $>5.1$ =actividad grave)

Cuadro 12. Análisis univariado de las características de los pacientes con enfermedades reumatológicas e infección por *Cryptococcus* en comparación con los controles sin infección.

CARACTERÍSTICA	CONTROLES	CASOS	TOTAL	Valor de p
Hacinamiento n(%) <sup>a</sup>				0.247
Sí	7 (18.4)	1 (5.3)	8 (14)	
No	31 (81.6)	18 (94.7)	49 (86)	
Tabaquismo n(%)				0.109
Sí	12 (31.6)	2 (10.5)	14 (24.6)	
No	26 (68.4)	17 (89.5)	43 (75.4)	
<b>Actividad renal n(%)</b>				<b>0.000</b>
<b>Sí</b>	<b>9 (23.7)</b>	<b>15 (78.9)</b>	<b>24 (42.1)</b>	
<b>No</b>	<b>29 (76.3)</b>	<b>4 (21.1)</b>	<b>33 (57.9)</b>	
Actividad mucocutánea n(%)				0.584
Sí	15 (39.5)	9 (47.4)	24 (42.1)	
No	23 (60.5)	10 (52.6)	33 (57.9)	
Actividad articular n(%)				0.394
Sí	20 (52.6)	13 (68.4)	33 (57.9)	
No	18 (47.4)	6 (31.6)	24 (42.1)	
<b>Actividad hematológica n(%)</b>				<b>0.039</b>
<b>Sí</b>	<b>9 (23.7)</b>	<b>10 (52.6)</b>	<b>19 (33.3)</b>	
<b>No</b>	<b>29 (76.3)</b>	<b>9 (47.6)</b>	<b>38 (66.7)</b>	
<b>Actividad en serosas n(%)</b>				<b>0.001</b>
<b>Sí</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (31.6)</b>	<b>6 (10.5)</b>	
<b>No</b>	<b>38 (100)</b>	<b>13 (68.4)</b>	<b>51 (89.5)</b>	
Actividad pulmonar n(%)				0.107
Sí	0 (0)	2 (10.5)	1 (3.5)	
No	38 (100)	17 (89.5)	55 (96.5)	
<b>Actividad neurológica n(%)</b>				<b>0.088</b>
<b>Sí</b>	<b>2 (5.3)</b>	<b>4 (21.2)</b>	<b>6 (10.5)</b>	
<b>No</b>	<b>36 (94.7)</b>	<b>15 (78.9)</b>	<b>51 (89.5)</b>	
Vasculitis n(%)				0.717
Sí	6 (15.8)	4 (21.1)	10 (17.5)	
No	32 (84.2)	15 (78.9)	47 (82.5)	
Miositis n(%)				1.000
Sí	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.8)	
No	37 (97.4)	19 (100)	56 (98.2)	
<b>Índices de actividad de enfermedad MEX-SLEDAI &gt;7 Enfermedad activa</b>				<b>&lt;0.001</b>
<b>5 (18)</b>		<b>11 (73)</b>	<b>16 (37)</b>	
Diabetes n(%)				0.655
Sí	4 (10.5)	1 (5.3)	5 (8.8)	
No	34 (89.5)	79 (94.7)	52 (91.2)	
<b>Prednisona n(%)</b>				<b>0.011</b>
<b>Sí</b>	<b>24 (63.2)</b>	<b>18 (94.7)</b>	<b>42 (73.7)</b>	
<b>No</b>	<b>14 (36.8)</b>	<b>1 (5.3)</b>	<b>15 (26.3)</b>	
<b>Dosis de prednisona (mg/día)</b>				<b>&lt;0.001</b>
<b>Media (±DE)</b>				
<b>Mediana (LI-LS)</b>	<b>14.6 (±11.88)</b> <b>10.0 (3-50)</b>	<b>36.94 (±18.40)</b> <b>37.50 (10-60)</b>	<b>23.87 (±18.73)</b> <b>20.00 (3-60)</b>	
<b>Dosis de prednisona &lt;30 mg/día</b>	<b>21 (88)</b>	<b>6 (33)</b>	<b>27 (64)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>≥30 mg/día</b>	<b>3 (13)</b>	<b>12 (67)</b>	<b>15 (36)</b>	
Tiempo de uso prednisona (años)				0.30
Media (±DE)	5.48 (±6.78)	3.72 (±4.73)	4.71 (±5.97)	

Mediana (LI-LS)	3.00 (0-25)	1 (0-15)	2.00 (0-25)	
Metotrexate n(%)				
Sí	7 (18.4)	1 (5.3)	8 (14)	0.247
No	31 (81.6)	18 (94.7)	49 (86)	
Azatioprina n(%)				0.099
Sí	13 (34.2)	11 (57.9)	24 (42.1)	
No	25 (65.8)	8 (42.1)	33 (57.9)	
Dosis de azatioprina (mg/día)				0.96
Media (±DE)	88.46 (±28.16)	84.62 (±36.14)	86.54 (±31.80)	
Mediana (LI-LS)	100.0 (50-150)	100.0 (0-50)	100.0 (0-150)	
Tiempo de uso azatioprina (años)				0.85
Media (±DE)	4.62 (±4.73)	4.0 (±4.13)	4.32 (±4.37)	
Mediana (LI-LS)	4.0 (0-15)	2.5 (1-15)	3 (0-15)	
Mofetil micofenolato n(%)				0.255
Sí	1 (2.6)	2 (10.5)	3 (5.3)	
No	37 (97.4)	17 (89.5)	54 (94.7)	
<b>Ciclofosfamida n(%)<sup>o</sup></b>				<b>0.008</b>
<b>Sí</b>	<b>5 (13.2)</b>	<b>9 (47.4)</b>	<b>14 (24.6)</b>	
<b>No</b>	<b>33 (86.8)</b>	<b>10 (52.6)</b>	<b>43 (75.4)</b>	
No. de pulsos de ciclofosfamida				0.76
Media (±DE)	7 (±5.78)	9 (±7.348)	8.33 (±6.72)	
Mediana (LI-LS)*	6 (1-13)	9 (0-18)	9 (0-18)	
<b>Hemoglobina</b>				<b>&lt;0.001</b>
<b>Media (±DE)</b>	<b>13.34 (±2.08)</b>	<b>9.30 (±2.23)</b>	<b>12.04 (±2.84)</b>	
<b>Mediana (LI-LS)*</b>	<b>13.80 (7.80-16.0)</b>	<b>9.55 (5.80-14.0)</b>	<b>12.75 (5.8-16.0)</b>	
<b>Hemoglobina</b>				<b>0.000</b>
<b>≥10 g/dL</b>	<b>35 (92.1)</b>	<b>8 (44.4)</b>	<b>43 (76.8)</b>	
<b>&lt;10</b>	<b>3 (7.9)</b>	<b>10 (51.6)</b>	<b>13 (23.2)</b>	
Leucocitos				0.450
Media (±DE)	6657.8(±2469.01)	6838.8 (±4800)	6716 (±3351.13)	
Mediana (LI-LS)*	6500 (2400-14100)	5800 (1400-20100)	6350 (1400-20100)	
<b>Linfocitos</b>				<b>0.001</b>
<b>Media (±DE)</b>	<b>16.41 (±697.44)</b>	<b>616 (±362.66)</b>	<b>1324.81 (±775.13)</b>	
<b>Mediana (LI-LS)*</b>	<b>1703.75 (184-3258)</b>	<b>595 (51-1427)</b>	<b>1391.60 (51-3258)</b>	
<b>Linfocitos</b>				<b>0.000</b>
<b>≥ 1000</b>	<b>30 (78.9)</b>	<b>2 (11.8)</b>	<b>32 (58.2)</b>	
<b>&lt;1000</b>	<b>8 (21.1)</b>	<b>15 (88.2)</b>	<b>23 (41.8)</b>	
<b>Plaquetas</b>				<b>0.004</b>
<b>Media (±DE)</b>	<b>275 (±100.58)</b>	<b>175.06 (±108.634)</b>	<b>243.09 (±112.63)</b>	
<b>Mediana (LI-LS)*</b>	<b>258.50(4-562)</b>	<b>153.00 (19-347)</b>	<b>236.00 (4-562)</b>	
<b>Plaquetas</b>				<b>0.001</b>
<b>≥100</b>	<b>37 (97.4)</b>	<b>11 (61.1)</b>	<b>48 (85.7)</b>	
<b>&lt;100</b>	<b>1 (2.6)</b>	<b>7 (38.9)</b>	<b>8 (14.3)</b>	
VSG				0.090
Media (±DE)	19.22 (±16.04)	37.27 (±30.76)	23.63 (±21.67)	
Mediana (LI-LS)*	19.00 (1-80)	36.00 (0-102)	20 (0-102)	

PCR Media (±DE) Mediana (LI-LS)*	0.277 (±0.187) 0.266 (0.12-0.59)	2.233 (±3.59) 0.320 (0-6.38)	1.011 (±2.176) 0.267 (0-6.38)	0.780
Complemento <b>C3</b> <b>Media (±DE)</b> <b>Mediana (LI-LS)*</b>	<b>87.40 (±33.90)</b> <b>90.95 (23-144.0)</b>	<b>47.86 (±29.71)</b> <b>62.20 (0-87)</b>	<b>74.97 (±37.20)</b> <b>72.00 (0-144.0)</b>	<b>0.003</b>
C4 Media (DE) Mediana (LI-LS)*	15.52 (8.74) 14.20 (1.7-33.7)	10.46 (8.58) 8.90 (0-25.9)	13.97 (8.89) 12.00 (0-33.7)	0.140
<b>C3</b> <b>Normal</b> <b>Bajo</b>	<b>13 (54.2)</b> <b>11 (45.8)</b>	<b>1 (9.1)</b> <b>10 (90.9)</b>	<b>14 (40.0)</b> <b>21 (60.0)</b>	<b>0.023</b>
<b>Albúmina</b> <b>Media (±DE)</b> <b>Mediana (LI-LS)*</b>	<b>3.61 (±0.66)</b> <b>3.7 (1.8-4.8)</b>	<b>2.29 (±0.79)</b> <b>2.30 (0.9-3.6)</b>	<b>3.16 (±0.944)</b> <b>3.35 (0.9-4.8)</b>	<b>0.001</b>
<b>Albúmina</b> <b>≥ 3</b> <b>&lt;3</b>	<b>29 (87.9)</b> <b>4 (12.1)</b>	<b>3 (17.6)</b> <b>14 (82.4)</b>	<b>32 (64.0)</b> <b>18 (36.0)</b>	<b>0.000</b>
Creatinina Media (±DE) Mediana (LI-LS)*	0.88 (±0.48) 0.76 (0.37-2.81)	2.11 (±2.06) 1.41 (0.35-8.27)	1.27 (±1.34) 0.81 (0.35-8.27)	0.025
Anticuerpos Anti DNAdc Media (±DE) Mediana (LI-LS)*	83.93 (±142.91) 9.6 (0-563.9)	71.87 (±163.76) 18.20 (0-505)	80.54 (±146.44) 12.20 (0-563.9)	0.860

- Definido como cociente ocupantes/cuartos > 2, de acuerdo a lo referido en el expediente en el momento de diagnóstico de criptococosis.
- Todos los sitios de actividad documentados en el expediente en el momento del diagnóstico de criptococosis y hasta 8 semanas antes del mismo.
- Comorbilidades asentadas en el expediente en el momento de diagnóstico de criptococosis sin importar el tiempo de evolución.
- Todos los fármacos que el paciente se encuentre recibiendo, durante las 8 semanas previas al diagnóstico de criptococosis.
- Ciclofosfamida y metilprednisolona fueron consideradas, en cualquier momento de la enfermedad reumatológica.
- Determinación de los valores disponibles en el expediente en el momento del diagnóstico de criptococosis.

Cuadro 13. Análisis pareado univariado de factores de riesgo para *Cryptococcus*.

Factor de riesgo	OR	IC 95%	P	$\chi^2$
<b>Actividad renal</b>	<b>8.0</b>	<b>3.01-21.25</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>17.3</b>
Actividad hematológica	4.6	0.99-22.7	>0.2	3.50
<b>Actividad serosas</b>	<b>12.0</b>	<b>3.83-37.60</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>18.56</b>
Actividad neurológica	7.0	0.69-70.9	>0.2	2.72
Uso de CFA*	12	1.31-109.56	0.2	4.81
Uso de Prednisona**	7.0	1.1-44.45	0.2	4.71
<b>Prednisona <math>\geq 30</math> mg/día</b>	<b>22</b>	<b>4.60-103.0</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>15</b>
Azatioprina	3.2	0.74-14.35	>0.2	2.4
Metilprednisona (bolos)	3.33	0.59-17.94	>0.2	1.43
<b>Hb &lt;10 g/dL</b>	<b>20</b>	<b>3.85-103</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>12.64</b>
<b>Linfocitos &lt;1000 cel/ml</b>	<b>12</b>	<b>3.05-47.06</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>12.49</b>
<b>Plaquetas &lt;100,000 cel/ml</b>	<b>14</b>	<b>2.32-84.23</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>8.15</b>
C3 bajo	NC	NC	>0.20	5.3
<b>Albumina &lt;3.0g/dL</b>	<b>9</b>	<b>2.11-38.37</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>8.8</b>
<b>MEX-SLEDAI &gt;7</b>	<b>9.50</b>	<b>2.24-40.12</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>9.28</b>

GL=3

\*CFA= Uso de ciclofosfamida a lo largo de la evolución de la enfermedad reumatológica

\*\* Uso de prednisona en el momento de criptococosis y corresponde al mismo tiempo de evolución en el control



## 2. Hoja de recolección de datos. Dorsal.

### Características clínicas y bioquímicas del proceso infeccioso.

7. Sitio de infección	
Meningea	
Pulmonar	
Cutánea	
Sanguínea	
Médula ósea.	
Otra (especifique)	

8. Manifestaciones clínicas al diagnóstico (marque las opciones necesarias)	
Fiebre	Cefalea
Tos	Disnea
Hemoptisis	Náusea
Lesiones cutáneas	Vómito
Choque séptico	Artritis
Focalización.	Alucinaciones
Crisis convulsivas	Sx cerebeloso

9. Si la presentación fue pulmonar.	
Tos	
Hemoptisis	
SIRA	
Rx. Neumonía lobar	
Rx Neumonía de focos múltiples	
Rx Cavernas	
Rx Nódulos	
Rx infiltrado intersticial.	
Rx derrame pleural.	

10. Si la presentación fue meningea	
Meningitis	
Criptococoma	
Encefalitis	
Crisis convulsivas	
Hipertensión intracraneana	
Lesiones en TAC (fecha)	
Lesiones en IRM (fecha)	

12. Metodología diagnóstica.	
Tinta china	
Ag Cryptococcus LCR	
Ag Cryptococcus sérico	
Cultivo	

13. Ag Cryptococcus	Si	No
Sitio		
No. Tomas		
Resultados:		

14. Cepa de Cryptococcus	Si	no
Gatli		
Neoformans		

11. LCR. Fecha	
Leucocitos	
pH	
Glucosa	
Proteínas	
Presión de apertura	

### 15. Tratamiento (señale los necesarios)

Amfotericina	Si	No
Dosis		
Fecha de inicio		
Fecha de término		

Fluconazol	Si	No
Dosis		
Fecha de inicio		
Fecha de término		

Voriconazol	Si	No
Dosis		
Fecha de inicio		
Fecha de término		

Flucitocina	Si	No
Dosis		
Fecha de inicio		
Fecha de término		

Anidulafungina	Si	No
Dosis		
Fecha de inicio		
Fecha de término		

### Desenlace (señale los necesarios)

16. ¿El paciente Egresó?	Si	No
Condiciones al egreso		
Fecha de ingreso		
Fecha de egreso		

17. ¿El paciente requirió estancia en UTI?	Si	No
Motivo de ingreso		
Fecha de ingreso		
Fecha de egreso		

18. Complicaciones	
HIC prolongada	Si/no
Hidrocefalia	Si/no
Insuficiencia renal aguda	Si/no
Requirió VMI	Si/no
Requirió Aminas	Si/no
Requirió cirugía (especifique)	
Infecciones intrahospitalarias	Si/no
IVU	Si/no
Neumonía	Si/no
Otra (especifique)	

19. ¿El paciente Murió?	Si	No
Causa de la muerte		
Fecha de ingreso		
Fecha de muerte		

Escalamiento	Si	No
Fármaco inicial		
Fármaco secundario		
Indicación		

### **XIII. REFERENCIAS.**

---

1. Wickes BL. *The role of mating type and morphology in Cryptococcus neoformans pathogenesis*. Int. J. Med. Microbiol. 2002; 292:313-329.
2. Sánchez A; Escandón P; Castañeda E. *Determinación in vitro de la actividad de los factores asociados con la virulencia de aislamientos clínicos del complejo Cryptococcus neoformans*. Rev Iberoam Micol. 2008; 25:145-149.
3. Liaw S-J; Wu H-C; Hsueh P-R. *Microbiological characteristics of clinical isolates of Cryptococcus neoformans in Taiwan: serotypes, mating types, molecular types, virulence factors, and antifungal susceptibility*. Clin Microbiol Infect. 2010; 16:696–703.
4. García-Rodas R; Zaragoza O. *Catch me if you can: phagocytosis and killing avoidance by Cryptococcus neoformans*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012; 64:147–161
5. Kiertiburanakul S; Wirojtananugoon S; Pracharktam R; et. al. *Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients*. Int J Infect Dis. 2006; 10:72—78.
6. Bovers M; Hagen F; Boekhout T. *Diversity of the Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii species complex*. Rev Iberoam Micol. 2008; 25:S4-S12
7. MacDougall L; Fyfe M, Romney M; et. al. *Risk Factors for Cryptococcus gattii Infection, British Columbia, Canada*. Emerg Infect Dis 2011; 17:193-199.
8. Springer DJ; Chaturvedi V. *Projecting Global Occurrence of Cryptococcus gattii*. Emerg Infect Dis. 2010; 16(1):14-20
9. Casadevall A; Rosas AL; Nosanchuk JD. *Melanin and virulence in Cryptococcus neoformans*. Curr Opin Microbiol. 2000; 3:354–358.
10. Schop J. *Protective Immunity Against Cryptococcus Neoformans Infection*. MJM. 2007; 10(1):35-43
11. Cassadeval A. *Antibody Immunity and Invasive Fungal Infections*. Infect Immun. 1995; 63 (11):4211–4218
12. Vilchez RA; Fung J; Kusne S. *Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview*. Am J Transplant. 2002; 2: 575–580.
13. Singh N; Dromer F; Perfect JR; et. al. *Cryptococcosis in Solid Organ Transplant Recipients: Current State of the Science*. CID. 2008; 47:1321–7
14. Cuchacovich R; Gedalia A. *Pathophysiology and Clinical Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus*. Rheum Dis Clin N Am. 2009; 35: 75–93.
15. Jongwutiwes U; Sungkanuparph S; Kiertiburanakul S. *Comparison of Clinical Features and Survival between Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive and HIV Negative Patients*. Jpn. J. Infect. Dis. 2008; 61:111-115.

16. Diamond RD; Bennett J; *Disseminated cryptococcosis in man: decreased lymphocyte transformation in response to Cryptococcus neoformans*. J Infect Dis 1973;127:694—7
17. Perfect JR; Dismukes WE; Dromer F; et. al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases. CID. 2010; 50:291–322
18. González LA; Vásquez G; Restrepo JP; et. al. *Cryptococcosis in systemic lupus erythematosus: a series of six cases*. Lupus. 2010; 19:639–645.
19. Ippolito A; Petri M. *An update on mortality in systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(51): S72-S79.
20. Cervera R; Khamashta M; Font J; et. al. *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients*. Medicine. 2003; 82: 299-308.
21. Bouza E; Garcia-Lechuz J; Muñoz P. *Infections in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis*. Infect. Dis. Clin. North Am. 2001; 15: 335-361.
22. Jallouli M; Frigui M; Marzouk S; et. al. *Infectious complications in systemic lupus erythematosus: a series of 146 patients*. Rev Med Interne. 2008; 29(8): 626-31
23. Greenberg SB. *Infections in the immunocompromised rheumatologic patient*. Crit Care Clin. 2002; 18: 931– 956.
24. Bernatsky S; Boivin JF; Joseph L et al. *Mortality in Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2550-7.
25. Chen MJ; Tseng HM; Huang YL; et al. *Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up*. Rheumatology. 2008; 47(9): 1352–7
26. Chen HS; Tsai WP; Leu HS; et al. *Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review*. Rheumatology. 2007; 46(3): 539–544.
27. Lee PP; Lee T; Ho MH; et al. *Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus—a close link with long-term disease damage*. Rheumatology. 2007; 46(8):1290–6
28. Fessler BJ. *Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis*. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002; 16: 281–291.
29. Zonana-Nacach A; Camargo-Coronel A; Yañez P; et al. *Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study*. Lupus. 2001; 10(7): 505-10.
30. Ruiz-Irastorza G; Olivares N; Ruiz-Arruza I; et.al. *Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res Ther. 2009; 11: 109-15.
31. Merayo-Chalico J; Gómez-Martín D; Piñeirúa-Menéndez A; et.al. *“Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus:a case–control study”*. Q J Med. 2013; 106:451–457.

32. Tristano AG. *Criptococosis meníngea y lupus eritematoso sistémico: Reporte de un caso y revisión de la literatura*. Rev Chil Infect. 2010; 27 (2): 155-159
33. Yang CD; Wang XD; Ye S; et.al. *Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol. 2007; 26:895–901.
34. Chen Y; Li W; Zheng M. *Invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus: Experience from a single institute of Northern China*. Gene 2012; 506: 184–187
35. Chen HS; Tsai WP; Leu HS; et al. *Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review*. Rheumatology. 2007; 46(3):539–44
36. Tsai W; Wu CS; Hsu PN. *Invasive fungal infections in systemic lupus erythematosus: 10-year experience in a teaching hospital in Taiwan*. Formosan J Rheumatol. 2009;23:43-51
37. Juárez M; Mischia R; Alarcón GS. *Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis*. Rheum Dis Clin North Am. 2003; 29: 163–184
38. Ferreira S; Vasconcelos J; Marinho A; et. al. *CD4 lymphocytopenia in systemic lupus erythematosus*. Acta Reumatol Port. 2009; 34:200–6.
39. Le Moing V; Leport C. *Infections and lupus*. Rev Prat. 1998; 48:637–42
40. Odom A; Muir S; Lim E. *Calcineurin is required for virulence of Cryptococcus neoformans*. The EMBO Journal.1997; 16(10): 2576–2589.
41. Sieving RR; Kauffman CA; Watanakukorn C. *Deep fungal infection in systemic lupus erythematosus. Three cases reported, literature reviewed*. J Rheumatol. 1975; 2: 61–72.
42. Pauw B; Walsh TJ; Donnelly JP; et al. *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. 2008; 46: 1813-21.
43. Rivera R. “*TESIS: Tendencia epidemiológica de las Infecciones por Cryptococcus neoformans, en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México: 1990-2011*”
44. Kwon-Chung KJ; Varma A. *Do major species concepts support one, two or more species within Cryptococcus neoformans?* FEMS Yeast Res. 2006; 6: 574–587.
45. Ascoglu S; Rex JH; de Pauw B; et al. *Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus*. Clin Infect Dis. 2002; 34: 7–14.
46. Bicanic T; Harrison T; Niepieklo A; et. al. *Symptomatic Relapse of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis after Initial Fluconazole Monotherapy: The Role of Fluconazole Resistance and Immune Reconstitution*. Clin Infect Dis. 2006; 43:1069–73.

47. Gladman DD; Ibañez D; Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*. J Rheumatol. 2002; 29(2): 288-91,
48. Guzmán J; Cardiel MH; Arce-Salinas A; Sánchez-Guerrero J; Alarcón-Segovia D. *Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices*. J Rheumatol. 1992; 19: 1551-8.