

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***“EVOLUCION Y FACTORES PRONOSTICOS DE LA CRIPTOCOCOSIS  
MENÍNGEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH C3”***

PRESENTA:

Dra. Xochitl Leticia Torres Carrillo

TESIS PROPUESTA PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN:

**MEDICINA INTERNA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. CLAUDIA VAZQUEZ ZAMORA**



MÉXICO, D.F. ABRIL 2005

m344017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# AUTORIZACIÓN DE TESIS



SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

Dr. Jorge Alberto Del Castillo  
Jefe de la División de Enseñanza



DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

Dr. Jose Manuel Conde Mercado  
Profesor Titular del Curso Universitario  
Especialización en Medicina Interna

Dra. Claudia Vazquez Zamora  
Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres que han sido mi apoyo aun estando tan lejos, gracias por creer en mi.

A mi esposo Roberto y a mis hijos Ana Cristina y Alejandro, que han sabido comprenderme y han sido tolerantes conmigo.

**“EVOLUCION Y FACTORES PRONOSTICOS DE LA CRIPTOCOCOSIS  
MENÍNGEA**

**EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH C3”**

## INDICE

	Página
Introducción.....	1
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Material y Metodos.....	9
Variables.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

## EVOLUCION Y FACTORES PRONOSTICOS DE LA CRIPTOCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH C3

### INTRODUCCION:

La criptococosis es una infección sistémica causada por el hongo levaduriforme encapsulado *Cryptococcus neoformans*.<sup>(1,2)</sup>

*Cryptococcus neoformans* es saprófito en la naturaleza, tiene distribución mundial y no muestra ningún área endémica definida. Las cepas de *Cryptococcus neoformans* clásicamente han sido agrupados en dos variedades que incluye 5 serotipos conocidos como *C. Neoformans* variedad *neoformans* (serotipos A,D, y AD) y *C. Neoformans* variedad *gattii* (serotipos B y C). Los diferentes serotipos entre las diferentes variedades refleja diferencias antigénicas resultantes de diferencias en el polisacárido capsular. La clasificación del serotipo de una cepa está determinado por el uso de suero de conejo absorbido<sup>(3)</sup> Algunos anticuerpos monoclonales están disponibles ahora para su uso para tipificación de cepas.<sup>(4,5)</sup> Recientemente se propuso separar el serotipo A en una diferente variedad conocida como *grubii* debido a una diferencia genética significativa del serotipo D<sup>(6,7)</sup> Los serotipos A y D se han observado con frecuencia en todo el mundo en deyecciones viejas de palomas, donde crece en altas concentraciones o lugares de nidación como anaqueles de ventanas y graneros. Los serotipos B y C tienen una distribución más restringida a las áreas tropicales y subtropicales, asociada con ciertas especies de árboles de eucaliptos.<sup>(8,9)</sup> No existe ninguna predisposición ocupacional y los antecedentes de exposición a palomas, polvo o árboles de eucalipto no son útiles.<sup>(10)</sup>

La infección se adquiere por inhalación de organismos aerosolizados y proliferación localizada con invasión pulmonar, en huésped inmunocompetente, la infección pulmonar puede ser asintomático, pero en inmunocomprometidos puede ser aguda, con infección pulmonar sintomática, la cual puede diseminarse por vía hematogena principalmente al Sistema Nervioso Central (SNC), pero también a piel, tejidos blandos, tracto genitourinario, hueso o articulaciones.<sup>(11,12)</sup> Los pacientes con defectos inmunológicos en los mecanismos de defensa del huésped mediados por células T parecen tener un riesgo elevado de criptococosis progresiva. Con el advenimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), alrededor del 80 al 90% de las infecciones criptocócicas tienen como factor predisponente esta enfermedad.<sup>(14,15)</sup> El sistema de clasificación de los Centers for disease Control and Prevention (CDC) para la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 1993 clasifica a los pacientes tanto por su estado clínico actual como por su probabilidad de desarrollar posteriormente complicaciones oportunistas de la enfermedad avanzada por VIH como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1: Sistema de estadificación de la infección por el VIH de los CDC de 1993.

Categorías de CD4 Número de CD4/μL	Categorías Clínicas		
	A	B	C
	HIV asintomático o agudo. LGP	Sintomáticos no A ni C	Enfermedades indicadoras de SIDA
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3
Enfermedades relacionadas con la infección por VIH incluidas en las categorías clínicas	Sx retroviral agudo	Angiomatosis bacilar Candidiasis oral Candidiasis vulvovaginal persistente Displasia cervical o carcinoma in situ Fiebre >38.5°C o diarrea mas de 1 mes Leucoplasia oral vellosa Herpes zoster dos episodios Púrpura trombocitopénica idiopática Listeriosis Enfermedad inflamatoria pélvica Neuropatía periférica	Neumonías recurrentes Tuberculosis pulmonar Tuberculosis diseminada  Candidiasis esofágica  Coccidioidomicosis extrapulmonar Criptococosis extrapulmonar Neumonía <i>P. carinii</i> Toxoplasmosis cerebral  Retinitis por citomegalovirus Leucoencefalopatía multifocal progresiva Histoplasmosis extrapulmonar Sarcoma de kaposi Linfoma cerebral primario

La zona sombreada indica los trastornos incluidos en las definiciones de caso de vigilancia de SIDA de 1993 para adolescentes y adultos.

Abreviatura: LGP: linfadenopatías generalizadas persistentes. CD4: Células T CD4. Sx: Síndrome.  
(Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention 1993)

Entre los pacientes con SIDA, la prevalencia de criptococosis es del 5 al 10% en los Estados Unidos de América (EUA) y es mayor en Africa central lo que la ubica entre las infecciones oportunistas más frecuentes. <sup>(10)</sup> Los casos asociados con SIDA suelen ocurrir cuando los recuentos de linfocitos T CD4+ caen por debajo de 100/mm<sup>3</sup>. <sup>(16)</sup>

La lesión característica en el encéfalo de la criptococosis, que también se observa a veces en otros tejidos consiste en grupos quísticos de hongos sin respuesta

inflamatoria. Típicamente, están más afectados los ganglios basales y la sustancia gris cortical.

El inicio de la criptococosis del sistema nervioso central (SNC) puede ser agudo o insidioso. Las manifestaciones agudas son más frecuentes en los pacientes inmunosuprimidos con SIDA <sup>(17)</sup>. Los síntomas pueden ser atribuibles al SNC, aunque pueden ser leves e inespecíficos, como cefalea, náuseas, mareos, irritabilidad, somnolencia, torpeza, confusión u obnubilación, así como deterioro de la memoria y el juicio o cambios de conducta que afectan las relaciones. Si se afectan los nervios craneales, lo cual ocurre en el 20%, el paciente puede notar una disminución de la agudeza visual, diplopía y entumecimiento o debilidad facial. <sup>(18)</sup>

A menudo los pacientes se encuentran afebriles o tienen un pico levemente elevado. La mayoría no muestran rigidez de nuca. Algunos pacientes manifiestan hiperreflexia, clonus de tobillo o respuestas plantares extensoras. Los grandes granulomas pueden producir hallazgos neurológicos focales, pero son raros. <sup>(19)</sup>

Excepto en los pacientes gravemente inmunosuprimidos como los que tienen SIDA, el compromiso del SNC casi siempre está indicado por anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como por ejemplo: La presión de apertura a menudo está elevada, la glucosa está disminuida, la concentración proteica suele estar elevada y los recuentos leucocitarios son de  $20/\text{mm}^3$  ó mayores, en general los linfocitos superan en número a los neutrófilos. Con frecuencia en los pacientes con SIDA y en ocasiones en otros existen anomalías mínimas o nulas del LCR, pero crecen criptococos en los cultivos. Además de los pacientes con SIDA, esto se observa con mayor frecuencia en aquellos con enfermedad asintomática temprana del SNC cuando se realizan punciones lumbares por criptococosis en otros sitios o en pacientes inmunosuprimidos que tiene

procesos malignos hematológicos graves complicados por criptococosis aguda de rápida progresión. En este último caso, la infección importante puede estar reflejada por la facilidad del hallazgo del microorganismo en los frotis de LCR con tinta china. En los pacientes que tienen una evolución indolente que aumenta y disminuye alternando con periodos asintomáticos, persisten las anomalías del LCR, lo que indica una actividad continua de la enfermedad. La detección del organismo por cultivo es necesaria para el diagnóstico. Los frotis con tinta china son útiles para apoyar el diagnóstico de presunción, cuando se realizan de forma correcta pueden detectar criptococosis meníngea en el 25 al 50% de los pacientes. <sup>(17)</sup>

Se han descrito varias pruebas serológicas para la criptococosis. La aglutinación de látex detecta antígeno en LCR, suero o ambos, en el 90% ó más de los pacientes con meningitis criptocócica.

Siempre que se documenta una criptococosis en cualquier sitio, se debe buscar en forma cuidadosa lesiones en otros sitios, tanto dentro como fuera del SNC.

Para los pacientes HIV negativos quienes tuvieron criptococosis meníngea entre 1990 a 1996 la mortalidad fue del 30%.<sup>(20)</sup>

Las muertes por meningitis criptocócica a menudo ocurren al inicio del tratamiento y con frecuencia se deben a edema cerebral que conduce a compresión del tronco encefálico<sup>(21)</sup>

Después de la curación inicial, del 20 al 25% de los pacientes sufren una recaída, y de los que se curan el 40% tiene déficit neurológico residual importante. La criptococosis del SNC puede ser complicada por hidrocefalia, cuando ésta es los suficientemente grave como para requerir derivación, tiene un pronóstico sombrío. <sup>(22,23,24,25)</sup> Se han determinado factores de mal pronóstico en el estudio del LCR tales como: presión de

apertura elevada, hipogluorraquia, recuento de leucocitos menores a  $20/\text{mm}^3$ , frotis de tinta china positivo, títulos elevados de antígeno criptocócico en sangre y/o LCR (mayores de 128), además de ausencia de cefalea y la presencia de deterioro del sensorio al comenzar el tratamiento. <sup>(2,23)</sup>

En pacientes con criptocosis meníngea el tratamiento debe instituirse con anfotericina B intravenosa a dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día mas flucitosina 150mg/kg/día via oral mientras dura el tratamiento con anfotericina B. <sup>(8)</sup> Una vez que el paciente esta clínicamente estable y afebril, lo cual ocurre dentro de 2 a 6 semanas, estos agentes deben ser remplazados por fluconazol 400 a 800mg/día<sup>(23,25)</sup>, después de 8 a 10 semanas de terapia de mantenimiento, el fluconazol es continuado a dosis de reducción por la duración de la supresion del sistema inmune para prevenir recaídas. <sup>(26,28,29,30)</sup>

Debido a que los factores de mal pronóstico de la criptocosis meníngea son principalmente las anomalías del LCR y éste procedimiento es sencillo y accesible, se realizó el presente estudio para determinar si éstos factores de mal pronóstico están presentes o son similares en los pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de infección por VIH C3 y meningitis por ***Cryptococcus neoformans***, como está reportado en la literatura así como determinar la evolución clínica de éstos pacientes.

### **HIPOTESIS:**

La evolución clínica y los factores pronósticos de la criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH en etapa clínica C3 hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México durante 1998 al 2002 son similares a los reportados en la literatura mundial.

### **HIPOTESIS NULA:**

La evolución clínica y los factores pronósticos de la criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH en etapa clínica C3 hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, durante 1998 al 2002 son diferentes a los reportados en la literatura mundial.

## **OBJETIVOS:**

1. Describir las características clínicas y la evolución de la criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH en etapa clínica C3 durante el periodo comprendido del 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002, hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México.
2. Describir las características citoquímicas y citológicas del líquido cefalorraquídeo como factores pronósticos de la criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH en etapa clínica C3 hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, donde se revisaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH en etapa clínica C3 y diagnóstico de criptococosis meníngea confirmado por tinta china y cultivo de LCR positivos para *Cryptococcus neoformans* hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, durante el período comprendido del 1° de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002, a los cuáles se les evaluaron las características epidemiológicas, demográficas y clínicas; citológicas, citoquímicas, frotis de tinta china y cultivo de LCR, así como estudios radiológicos de cráneo al ingreso y cuantas veces fue necesario de acuerdo a su evolución.

Todos los pacientes fueron tratados con anfotericina B intravenosa a dosis de 0.5 a 1mg/kg/día, hasta llegar a una dosis total acumulada (DTA) de 1 gramo, realizándose en ese momento control de LCR que consistió en prueba de tinta china y cultivo para criptococos, el cual fue enviado al laboratorio de micología. Se consideró respuesta completa al tratamiento al tener un cultivo de LCR negativo, dándose por terminado el tratamiento con anfotericina B y continuándose con mantenimiento con fluconazol vía oral (v.o.). Se consideró falta de respuesta al tratamiento cuando se tenía un cultivo de LCR positivo, continuando con anfotericina B hasta completar una DTA de 1.5 gramos, tomándose nuevo control de LCR, en ese momento, de igual manera se consideró respuesta al tratamiento con cultivo de LCR negativo y ausencia de respuesta con cultivo positivo, si fué éste el caso se continuó con anfotericina B en éstos últimos hasta llegar a una DTA de 2 gramos tomándose de nuevo el control de

LCR, considerándose resistencia al tratamiento cuando después de 2 gramos de anfotericina B, el cultivo de LCR persistió positivo para *Cryptococcus neoformans*, cambiando el manejo a fluconazol v.o. a dosis máximas para evitar mayor toxicidad por la anfotericina B.

**a) CRITERIOS DE INCLUSION:**

Se incluyeron todos los expedientes con las siguientes características:

- Pacientes con infección por VIH con prueba confirmatoria (Western blot) positiva.
- Pacientes con diagnóstico de infección por *Cryptococcus neoformans* en SNC confirmado por cultivo de LCR positivo.
- Mayores de 18 años.
- Hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México durante el período comprendido del 1° de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002.

**b) CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Expediente incompleto: Ausencia de cultivo positivo en LCR para *Cryptococcus neoformans*, que no se haya realizado citoquímico de LCR previo al manejo inicial, que no se haya realizado prueba de tinta china en LCR.

**c) CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Paciente con infección por VIH hospitalizado por neuroinfección con diferente etiología a criptococosis meníngea.

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

### a) Evolucion.

- Definición conceptual: Es el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento instituido y posterior a este.
- Definición operacional: Por medio de las notas de evolucion, se da seguimiento del paciente durante el tratamiento y posterior a este, mediante las notas realizadas en la consulta externa.
- Tipo de variable: Cualitativa

### b) Factores pronosticos.

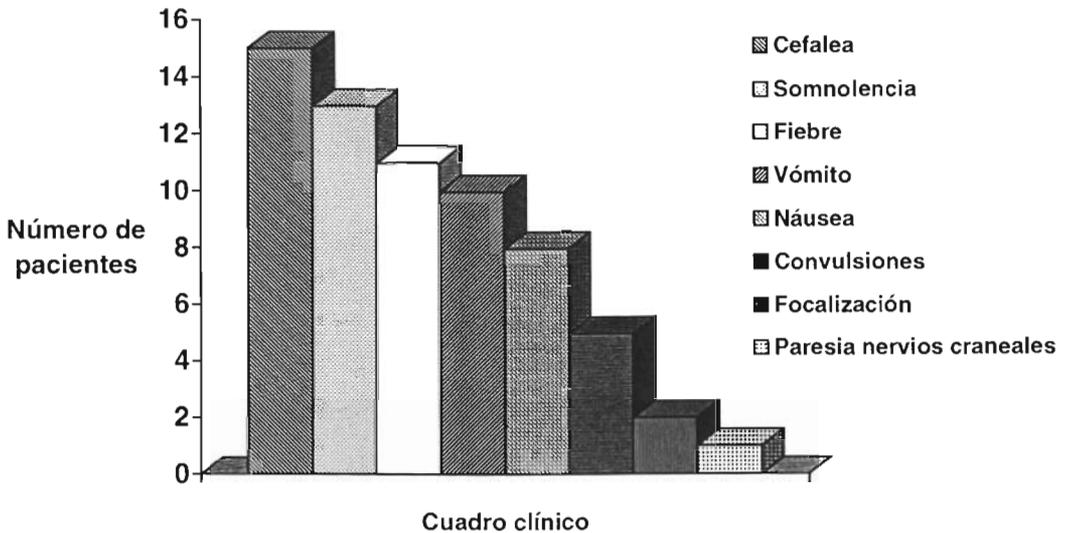
- Definición conceptual: Son las características que tiene particularmente cada LCR en relacion con estado inmune del paciente y que le confiere de forma indirecta, de acuerdo a sus diversos valores, un pronostico determinado para la vida del enfermo.
- Definición operacional: Atraves del expediente por medio de las notas realizadas posterior a procedimiento necesario para obtención de LCR (Puncion lumbar) se obtendra la presion de apertura, y mediante los exámenes de laboratorio se obtendran los valores del citoquimico realizado previo al manejo especifico para la enfermedad.
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta

## **RESULTADOS:**

De los 538 expedientes que comprendían la totalidad de los ingresos al servicio de Infectología en el periodo comprendido del 1º de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002, solamente 40 tuvieron diagnóstico de ingreso de neuroinfección, de éstos últimos solamente 18 pacientes tuvieron diagnóstico confirmado mediante cultivo de LCR positivo para criptococosis meníngea y cumplieron con los criterios de inclusión.

Los 18 pacientes presentaron las siguientes características clínicas y demográficas: 16 del sexo masculino (88.88%) y 2 del femenino (11.11%); la edad promedio 33.22 años (rango 23 a 57 años). La infección por VIH fue adquirida por vía heterosexual en 10 pacientes (55.5%), de los cuales 8 (44.4%) eran del sexo masculino y 2 del sexo femenino, por vía homosexual 8 pacientes (44.4%) de los cuales todos eran del sexo masculino. Las manifestaciones clínicas al momento del ingreso fueron las siguientes: cefalea 15 pacientes (83.3%), somnolencia 13 (72.22%), fiebre 11 (61.1%), vómito 10 (55.5%), náusea 8 (44.4%), convulsiones 5 (27.7%), focalización (hemiplejía faciocrorporal derecha) en 2 (11.1%), meningismo 2 (11.1%) y paresia de nervios craneales uno (5.5%) (fig 1).

**Fig 1: Manifestaciones clínicas**



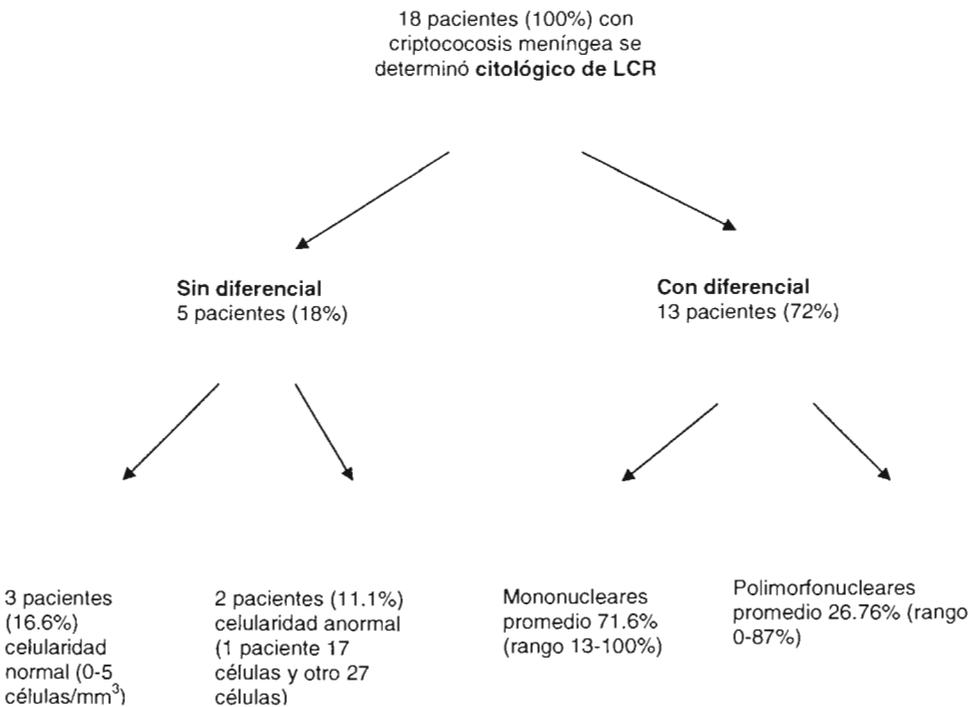
Las características del LCR fueron las siguientes (tabla 1): Las proteínas y la glucosa se determinaron en los 18 pacientes (100%), el promedio de proteínas fue 87.5mg/dL (rango 1-240 mg/dL), la glucosa promedio fue 28.83 mg/dL (rango 2-58 mg/dL). La presión de apertura se determinó sólo en 6 pacientes (33.3%) con un promedio de 28.1 cmH<sub>2</sub>O (rango 12-51 cmH<sub>2</sub>O).

**Tabla 1: Características del líquido cefalorraquídeo**

Características LCR		Número de (%) pacientes	Promedio	Rango
Presión cmH <sub>2</sub> O		6(33)	28.1	12-51
Proteínas mg/dl		18(100)	87.5	1-240
Glucosa mg/dl		18(100)	28.8	2-58
Celularidad cel/mm <sup>3</sup>		18(100)	118.5	0-520
Diferencial de la celularidad %	Mononucleares	13(72)	71.6	13-100
	Polimorfonucleares	13(72)	26.76	0-87
Sin diferencial		5(18)		

La celularidad del LCR se determinó en los 18 pacientes (100%) con un promedio de 118.5 células/mm<sup>3</sup> (rango 0-520 células/mm<sup>3</sup>) (fig 7), de éstos, en 5 pacientes (18%) no se realizó cuenta diferencial, ya que en 3 (16.6%) la determinación de las células fueron normales (rango 0-5 células/mm<sup>3</sup>), en los 2 pacientes restantes (11.1%) hubo pleocitosis leve (1 paciente con 17 células/mm<sup>3</sup> y el otro con 27 células/mm<sup>3</sup>) (fig 2).

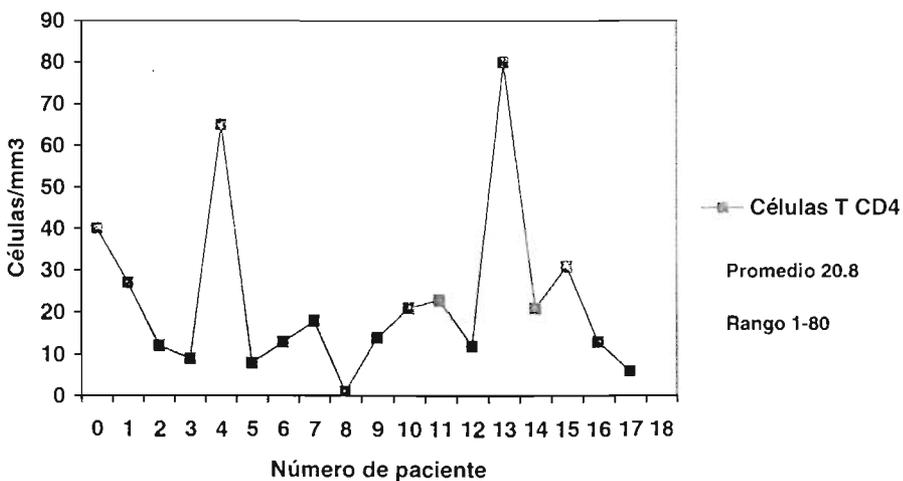
**Figura 2: Citológico de Líquido cefalorraquídeo**



De los 13 pacientes restantes (72%) en que se realizó celularidad diferencial, el predominio fue de mononucleares con un promedio de 71.6% (rango 13-100%), y el promedio de polimorfonucleares fué de 26.76% (rango 0-87%).

Se determinó conteo de células T CD4 en el 100% de la población de estudio encontrándose un promedio de 20.83 células/mm<sup>3</sup> (rango 1-80 células/mm<sup>3</sup>) (fig 3).

**Figura 3: Determinación de linfocitos T CD4+**



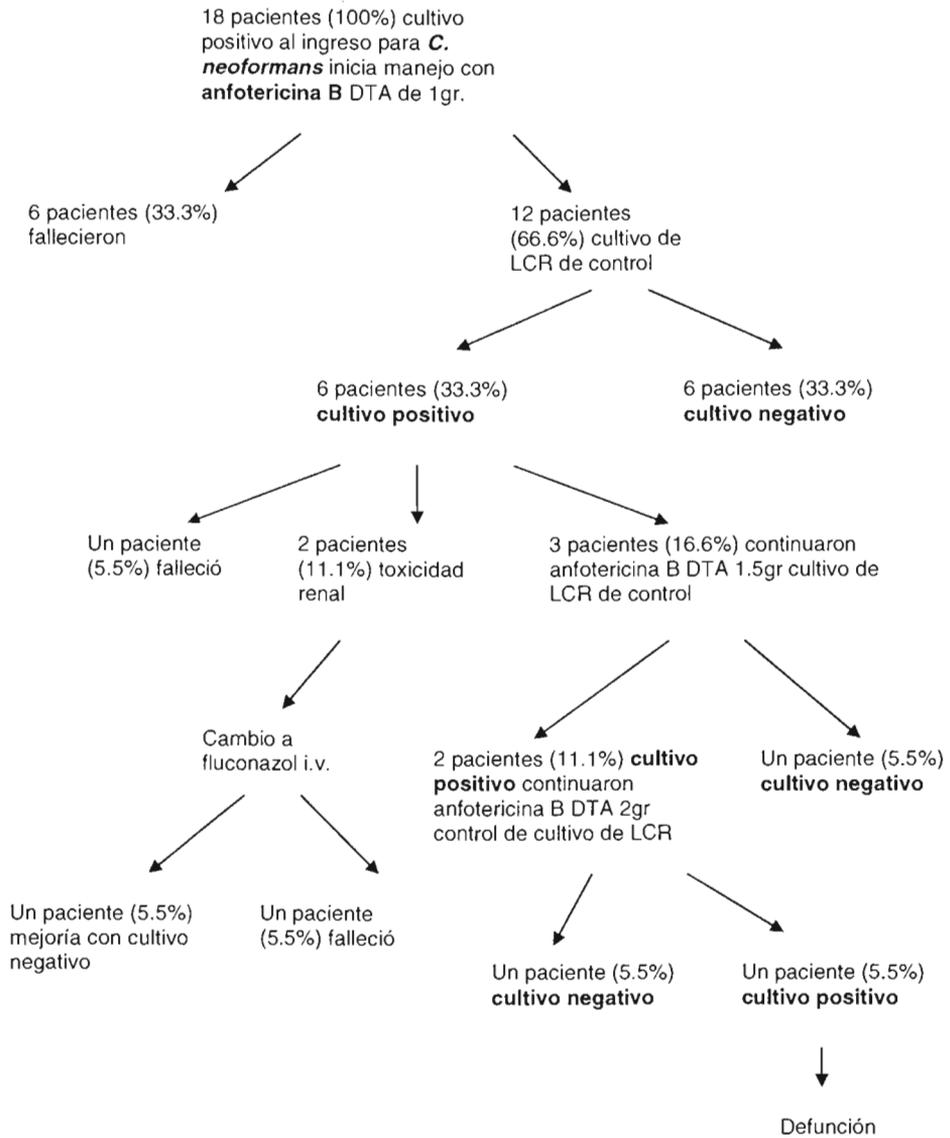
Se realizó estudio tomográfico de craneo simple y contrastado a 9 pacientes (50%) de los cuales, 3 pacientes (33.3%) tuvieron diagnóstico de infarto, 1 paciente (11.1%) con edema cerebral y 5 pacientes (55.5%) resultaron normales, de éstos últimos, 2 pacientes (40%) persistieron con deterioro neurológico y en uno de ellos se agregó hemiparesia fasciocorporal derecha por lo que se realizó resonancia magnética que mostró infarto en el paciente focalizado y normal en el otro.

Diez y siete pacientes (94.4%) no contaba con tratamiento antirretroviral previo y solamente uno (5.6%) lo tenía en monoterapia.

A todos los pacientes se les realizó prueba de tinta china y cultivo para hongos (agar Sabouraud) en LCR al ingreso al servicio de Infectología siendo positivos en el 100% de los pacientes.

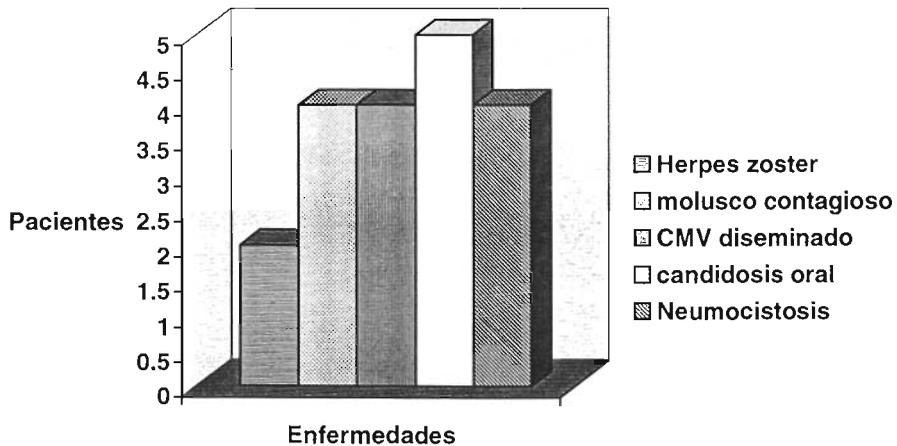
Se inició tratamiento con anfotericina B al 100% de la población a dosis de 0.5 a 1mg/kg/día, evaluándose la respuesta clínica y microbiológica por medio de cultivo de LCR para criptococos, al cumplir una DTA de anfotericina B de 1gr. En 6 pacientes no se logró ésta primera evaluación por defunción. De los 12 pacientes restantes en los que se evaluó la respuesta al tratamiento, el cultivo de LCR fué negativo en 6 pacientes a quienes se continuó con fluconazol i.v. De los 6 pacientes que tuvieron cultivo positivo de LCR posterior a 1gr de DTA de anfotericina B, un paciente falleció y 2 pacientes por presentar toxicidad renal secundario a anfotericina B fue necesario suspenderla y se continuó con fluconazol I.V.. en uno de ellos el cultivo de LCR de control fue negativo y en el otro persistió positivo falleciendo finalmente. En los 3 pacientes restantes se continuó con anfotericina B hasta una DTA de 1.5gr: el cultivo de LCR de control fue negativo en un paciente y persistió positivo en 2 pacientes, de éstos al completar 2gr de DTA de anfotericina B, el cultivo de control de LCR fue negativo en un paciente continuando tratamiento con fluconazol I.V. y positivo en el otro, falleciendo posteriormente (fig 4).

Figura 4: Resultados del tratamiento con anfotericina B



De los 18 (100%) pacientes estudiados, 7 (38.8%) presentaron comorbilidades simultaneas asociadas a la inmunosupresión por VIH. Cuatro (22.2%) desarrollaron neumocistosis pulmonar y 4 CMV diseminado (uno de ellos presentó ambas). Otras comorbilidades fueron candidosis oral 5 (27.7%) pacientes, molusco contagioso 4 y herpes zoster 2 (11.1%) (fig 5).

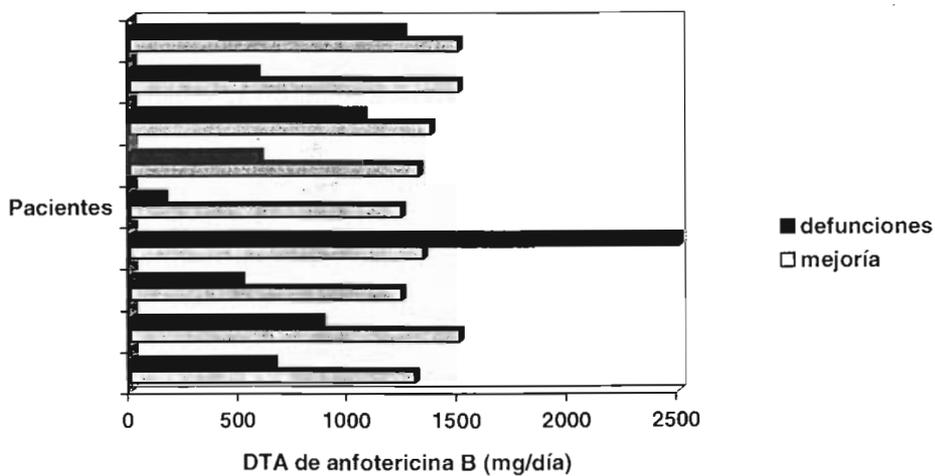
**Figura 5: Comorbilidades**



La estancia hospitalaria promedio fué de 29 días, (rango 5-80 días).

La mortalidad fué de 9 pacientes (50%) atribuida en forma directa a la criptococosis meníngea y 9 tuvieron mejoría clínica y microbiológica. (fig 6).

Figura 6: Evolución clínica



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSIÓN:

Alrededor del 80 al 90% de las infecciones criptocócicas tienen como factor predisponente el SIDA, en nuestro estudio no encontramos ningún expediente que no tuviera coinfección por VIH, como factor predisponente para criptococosis meningea.

De acuerdo con lo reportado en la literatura, no hay diferencia en la sintomatología clínica de éstos pacientes, ya que predominaron los síntomas inespecíficos (principalmente la cefalea) y solamente un paciente presentó hemiparesia faciocorporal derecha (secundaria a infarto cerebral). El 61.1% de nuestra población de estudio presentó fiebre, contrario a lo que sabemos que éstos pacientes cursan afebriles o tienen fiebre leve, esta diferencia la podemos explicar debido a que éstos pacientes contaban con comorbilidades infecciosas al momento del diagnóstico de criptococosis meningea, que pueden explicar la fiebre como son: CMV diseminado, neumonía por *P. carinii*, entre otras.

Como se explicó anteriormente los pacientes con SIDA con frecuencia tienen mínimas o ninguna anomalía del LCR, esto es consecuencia de un sistema inmunológico incompetente. En nuestros pacientes estudiados todos tuvieron alguna anomalía del LCR como: hiperproteorraquia, pleocitosis con predominio de mononucleares, hipogluorraquia y/o presión de apertura elevada, sin embargo y como era de esperarse, ninguno tuvo todas las anomalías descritas, debido a su inmunocompromiso.

De los 9 (50%) pacientes que fallecieron, 8 (88%) tuvieron por lo menos un factor de mal pronóstico (presión de apertura elevada, hipogluorraquia, células normales), y sólo uno presentó alteraciones del LCR no consideradas de mal pronóstico, por lo que su

defunción pudo haber estado en relación a otras comorbilidades, sin embargo, no se encontró explicación de su defunción en el expediente.

El promedio de células T CD4+ fue de 20.83  $\text{cél}/\text{mm}^3$  lo que era de esperarse, debido a que la literatura menciona que se desarrolla la criptocosis meníngea con CD4+ menores de 100  $\text{cél}/\text{mm}^3$ .

Al ingreso al hospital solo un paciente (5.5%) contaba con tratamiento antirretroviral inapropiado con monoterapia y el resto de los pacientes desconocían tener infección por VIH, realizando el diagnóstico confirmatorio mediante Western blot durante su hospitalización.

La finalidad del tratamiento antirretroviral es la elevación de los linfocitos T CD4+ y disminuir la carga viral, ya que es bien sabido que el tratamiento con monoterapia no es efectivo, ya que no incrementa de forma permanente el conteo de CD4+ y predispone al desarrollo de resistencia a antirretrovirales, demostrable en éste paciente cuya determinación de linfocitos T CD4+ no fue diferente al de los pacientes que no tenían ningún tratamiento.

La evolución clínica de los 9 pacientes (50%) que tuvieron mejoría cumplieron con una DTA de anfotericina B en promedio de 1.3gr, con cultivos de LCR de control negativos, cambiando el tratamiento a fluconazol vía oral, mismo que puede ser suspendido solo cuando con un tratamiento antirretroviral adecuado mantiene un conteo permanente de CD4+  $>100 \text{cél}/\text{mm}^3$  y que además tenga un cultivo de LCR para hongos negativo.

La mayoría de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria prolongada porque las diversas comorbilidades al momento de su ingreso incrementaron de forma importante en algunos casos, el tiempo de atención hospitalaria, así como incrementaron el riesgo de muerte, sin embargo, en ninguno de los pacientes su muerte se atribuyó a las otras

infecciones oportunistas con las que cursaron y unicamente se evidencio su deterioro en relacion a la infeccion criptocococica meningea, todo esto de acuerdo a las notas del expediente.

## CONCLUSIONES:

Es evidente que la inmunodeficiencia de células T, por la infección por VIH, es un factor predisponente importante para la presentación de cuadros clínicos producidos por gérmenes oportunistas. Y la evolución clínica y los factores de pronóstico desfavorable mencionados en la literatura para la meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA, no difieren en el grupo de pacientes estudiados, sin embargo, dado el estado de inmunocompromiso en que se encuentran estos pacientes, ya que todos los pacientes desconocían ser portadores del VIH y por ende no tenían manejo antirretroviral excepto en un paciente (que como ya se mencionó era inadecuado), todos los pacientes tenían un promedio de conteo de CD4+ de 20.8 células/mm<sup>3</sup>, es decir en fase terminal de su infección por VIH, lo que los hace susceptibles de presentar de forma coexistente otras infecciones oportunistas, que pudieran interferir de forma importante en su morbi-mortalidad, y para poder definir esta asociación, se requeriría de otros estudios, por lo tanto es factible que algunas de las defunciones ocurridas en este estudio pudieran ser atribuidas a la coinfección de otros oportunistas, y no de forma directa a la infección meníngea por criptococos.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Mitchell TG, Perfect JR: CRYPTOCOCCOSIS IN THE ERA OF AIDS-L00 YEARS AFTER THE DISCOVERY OF *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995;8:515-548
2. Millar RF, Lucas SB, de Cock KM, et al: DISSEMINATED CRYPTOCOCCAL INFECTION DESPITE TREATMENT FOR CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. Genitourinary Medicine 1995;71:187-192.
3. Ikeda R, Shinoda T, Fukuzawa Y. ANTIGENIC CHARACTERIZATION OF *Cryptococcus neoformans* SEROTYPES AND ITS APPLICATION FOR SEROTYPING OF CLINICAL ISOLATES. J Clin Microbiol 1982;36:22-29.
4. Dromer F, Gueho E. SEROTYPING OF *Cryptococcus neoformans* BY USING A MONOCLONAL ANTIBODY SPECIFIC FOR CAPSULAR POLYSACCHARIDE. J Clin Microbiol 1993;1:359-363.
5. Perfect Jr, Casadevall A. FUNGAL INFECTIONS, PART I: RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION OF OPPORTUNISTIC MYCOSES. Infect dis clin N Am 2002;16:837-874.
6. Franxot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* VAR *grubii* : SEPARATE VARIETY STATUS FOR *Cryptococcus neoformans* SEROTYPE A ISOLATES. J Clin Microbiol 1999;37:838-840.

7. Taylor MB, Chad Wick D, Barcharnt. FIRST REPORTED ISOLATION OF *Cryptococcus neoformans* VAR *gatti* FROM A PATIENT IN SINGAPORE. J Clin Microb 2002;40:3098-9.
  
8. Bennett JE, Kwon-Chung KJ. EPIDEMIOLOGY DIFFERENCES AMONG SEROTYPES OF *Cryptococcus neoformans* . Am J Epidemiol 1977;105:582-584.
  
9. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. EPIDEMIOLOGIC DIFFERENCES BETWEEN THE TWO VARIETIES OF *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1984;120:123-140.
  
10. Levitz SM. THE ECOLOGY OF *Cryptococcus neoformans* AND THE EPIDEMIOLOGY OF CRYPTOCOCCOSIS. J Infect Dis 1991;13:1163-1169.
  
11. Cretien F, Lortholary O, Kansai I. PATHOGENESIS OF CEREBRAL *Cryptococcus neoformans* INFECTION AFTER FUNGEMIA. J Infect Dis 2002;186:522-30.
  
12. Dale DC, Augenbrawn M. INFECTIOUS DISEASE: THE CLINICAN'S GUIDE TO DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION, 2003, ED. WebMD.

13. French N, Gray K, Watera C. CRYPTOCOCCAL INFECTION INA COHORT OF VIH-1 INFECTED UGANDAN ADULTS. AIDS 2002;16:1031'1038.
14. Zuger A, Lovie E. CRYPTOCOCCAL DISEASE IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME: DIAGNOSTIC FEATURES AND OUTCOME OF TREATMENT. Ann Intern Med 1986;104:234-240.
15. Hajjaman A, Conn LA. CRYPTOCOCCOSIS: PPULATION-BASED MULTISTATE ACTIVE SURVEILLANCE AND RISK FACTORS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PERSONS. CRYPTOCOCCAL ACTIVE SURVEILLANCE GROUP. J. Infec Dis 1999;179:449-454.
16. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE. MEASUREMENT OF CRYPTOCOCCAL ANTIGEN IN SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID: VALUE IN THE MANAGEMENT OF AIDS-ASSOCIATED CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. Clin Infect Dis 1994;18:789-792.
17. Chuck SL, Sande MA. INFECTIONS WITH *Cryptococcus neoformans* IN THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. N Engl J Med. 1989;321:791-799.
18. Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al. CATASTROPHIC VISUAL LOSS DUE TO *Cryptococcus neoformans* MENINGITIS. INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Clin Infect Dis 2000;30:710

- 19.** Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA. PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CRYPTOCOCCAL DISEASE. Clin Infect Dis 2000;30:710-718.
- 20.** Pappas PG, Perfect JR, Colud GA, et al. CRYPTOCOCOSIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-NEGATIVE PATIENTES IN THE ERA OF EFFECTIVE AZOE THERAPY. Clin Infect Dis 2001;33:690.
- 21.** Newton PN, Thai LH, Nguyen OT. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF ACETAZOLAMIDE FOR THE TREATMENT OF ELEVATED INTRACRANIAL PRESSURE IN CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. Clin Infec Dis 2002;35:769-72.
- 22.** Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. TREATMENT OF HYDROCEPHALUS SCONDARY TO CRYPTOCOCCAL MENINGITIS BY USE OF SHUNTING. Clin Infect Dis 1999;28:629
- 23.** Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH AIDS AND CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. Clin Infect Dis 2000;30:47.54.
- 24.** Liliang PC, Liang CL, Chang WN. USE OF VENTICULOPERINTOEAL SHUNTS TO TREAT UNCONTROLLABLE INTRACRANIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WHO HAVE CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. Clin Infec Dis 2002;34:64-8.

25. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH. ELEVATED CEREBROSPINAL FLUID PRESSURES IN PATIENTS WITH CRYPTOCOCCAL MENINGITIS AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *Am J Med* 1991;91:267-72.
26. Saag MS, Cloud GA, Graybill Jr, et al. A COMPARASION OF ITRACONAZOLE VERSUS FLUCONAZOLE US MAINTENANCE THERAPY OF AIDS-ASSOCIATED CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-296.
27. Groll AH, et al. FUNGAL INFECTIONS, PART II: RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF ENDEMIC AND CUTANEOUS MYCOSES. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:159-191.
28. Fauci AS, Bartlett JG. GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIRETROVIRAL AGENTS IN HIV-1 INFECTED ADULTS AND ADOLESCENTS. Julio 2003. AIDS info web site.
29. Singh N, Barnish MJ, Berman S. et al. LOW DOSE FLUCONAZOLE AS PRIMARY PROPHYLAXIA FOR CRUYPTOCOCCAL INFECTION IN AIDS PATIENTS WITH CD4 CELL COUNTS FOR  $<100/\text{mm}^3$ : DEMONSTRATION OF EFFICACY IN A PROSPECTIVE, MULTICENTER TRIAL. *Clin Infect Dis* 1996;23:1282.

**30.** Chariyalestsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T. A CONTROLLED TRIAL OF ITRACONAZOLE AS PRIMARY PROPHYLAXIS FOR SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION IN THAILAND. *Clin Infec Dis* 2002;34:277-84.