



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

**“CRIPTOCOCOSIS MENINGEA:  
MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN CLINICA EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 2003-2008.”**

T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

I N F E C T O L O G Í A

PRESENTA:  
DR. Iván Ramiro Tenorio Barragán



ASESOR DE TESIS:  
DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA

MÉXICO D.F JULIO, 2008.



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.

**TITULO DE TESIS:**

**“CRIPTOCOCOSIS MENINGEA: MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN CLINICA EN  
EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 2003-2008”.**

---

**DR. IVAN RAMIRO TENORIO BARRAGAN  
AUTOR**

---

**DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA  
ASESOR DE TESIS Y  
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE INFECTOLOGÍA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres , por su apoyo incondicional.

Al Laboratorio de Micología del Hospital General de México por su gran ayuda y colaboración.

## **INDICE**

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN.

MARCO TEÓRICO.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

JUSTIFICACIÓN.

OBJETIVOS.

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS.

DISCUSIÓN.

CONCLUSIÓN.

BIBLIOGRAFÍA.

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCION**

Los pacientes inmunocomprometidos especialmente aquellos con VIH/SIDA tienen una alta incidencia de infecciones oportunistas. La criptococosis es actualmente una de las infecciones fúngicas más frecuente que amenaza la vida en pacientes con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), este afecta hasta el (8%) de los pacientes con VIH en estados avanzados

### **OBJETIVO**

Conocer la mortalidad, presentación clínica y evolución de los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica en el Hospital General de México durante los años 2003-2008.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica durante los años 2003-2008, haciendo énfasis en mortalidad, recaídas al tratamiento, reingreso, factores riesgo, y efectos secundarios de manejo anti fúngico

### **CONCLUSIONES**

La meningitis criptocócica es una enfermedad oportunista con una mortalidad muy alta (51%) en pacientes inmunocomprometidos especialmente en pacientes VIH SIDA.

Otro tipo de agentes oportunistas son muy frecuentemente diagnosticados en pacientes con meningitis criptocócica.

Son frecuentes los efectos adversos generados por el manejo farmacológico con Antotercina B.

*Cryptococcus neoformans var neoformans*, es el principal agente etiológico aislado en el Laboratorio de Micología del Hospital General de México en un (94%).

## INTRODUCCION

*Cryptococcus neoformans*, es un hongo heterobasidiomiceto encapsulado de distribución mundial que ha pasado de ser un hongo infrecuente para el ser humano, a ser un agente causal oportunista de gran importancia, esto debido al incremento de pacientes inmunocomprometidos en las últimas décadas ya sea por la epidemia del VIH o debido a los cada día más medicamentos inmunosupresores utilizados en las diferentes áreas medicas (1).

La criptococosis diseminada es actualmente una de las infecciones fúngicas más frecuente que amenaza la vida en pacientes con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), este afecta hasta el 8% de los pacientes con VIH en estados avanzados (2). En algunos países como Uganda la presentación de este hongo se ha visto hasta en un 17% de las muertes en los pacientes con SIDA(3).

La presentación clínica más frecuente es la meningoencefalitis, aunque este germen puede presentarse desde una colonización asintomática de las vías respiratorias hasta una diseminación de la infección a cualquier parte del organismo.

El diagnóstico oportuno y el manejo adecuado de la criptococosis meníngea son de vital importancia para el pronóstico y la evolución de estos pacientes.

## MARCO TEORICO

### ETIOLOGIA

Las levaduras del genero *Cryptococcus* tienen como principal característica la presencia de una capsula de mucopolisacaridos que envuelve células redondas u ovals incapaces de fermentar y que asimilan el inositol como única fuente de carbono, además producen la enzima ureasa, que desdobla la urea en amoniaco. Se han caracterizado más de 30 especies de *Cryptococcus*, de las cuales *C.neoformans* y *C.gatti* son habitualmente patógenas, mientras que *C.laurentii*, *C. albidus* y *C.curvatus* excepcionalmente han causado infecciones en pacientes con inmunocompromiso (4).

*Cryptococcus neoformans* es un hongo heterotálico que en condiciones de laboratorio desarrolla un estado sexual clasificado como un basidiomiceto miceliar, que se reproduce por basidiosporas y se clasifica como Filobasidiella neoformans.

*Cryptococcus neoformans* es el agente de la criptococosis e incluye dos variedades *C.neoformans* variedad *neoformans* y *C.neoformans* variedad *gatii*, sus diferencias se basan en variantes antigénicas, así como en ciertas pruebas fisiológicas (4).

El cultivo de *C.neoformans* y *C.gatii* en medios sólidos, como el agar glucosado de Sabouraud, produce colonias cremosas blancas o amarillentas y brillantes. Las levaduras son esféricas u ovals y de tamaño variable (2-5µm), se reproducen por gemación única o múltiple y están rodeada de una capsula visible al microscopia por contraste con una solución de tinta china o después de una tinción específica como el azul alción o el mucicarmin.

Otro de los medios de cultivo, selectivo para *C.neoformans*, es el medio de Staib, que tiene Dopa (dihidroxi-fenilalanina), este metabolito también esta



presenta en las semillas de Níger o alpiste negro, en este medio el crecimiento se presenta con un pigmento café-marrón, que se distinguen de otros géneros y especies ver foto anexa.(5)(6).

A pesar de ser un patógeno ampliamente descrito, solo hasta 2005 se identifica su genoma ampliando el conocimiento de este hongo y su relación con el humano como productor de enfermedad (7).



Se observa crecimiento de *Cryptococcus neoformans* en los medios de Staib (alpiste negro) a la izquierda con pigmento marrón y a la derecha en medio de agar glucosado de Sabouraud.

Cortesía Dr.A.Bonifaz.

## **ECOLOGIA**

*Cryptococcus neoformans* es una levadura de distribución universal que se aísla con facilidad del medio ambiente, principalmente de suelo contaminado con excrementos de palomas y otras aves. Esta característica se debe al alto contenido de creatinina de las excretas que utiliza como sustrato, también se aísla en frutas y en ciertos árboles y en madera en descomposición.

*C.neoformans* variedad *gatii*, se encuentra principalmente en Australia y en algunas áreas de Estados Unidos (San Francisco), en el resto el mundo se aísla más comúnmente la var *neoformans*.

Las dos tipos de variedades de *C.neoformans*, se han separado según su proporción de componentes en serotipos A y D de *C.neoformans* y B y C de *C.gatii* (4).

En México se realizó un estudio en el cual se muestra como *C.neoformans* variedad *neoformans* como la más prevalente (97,15%) seguida de *C. albidus* y *C. uniguttulatus*, estos resultados fueron comparables a estudios previos realizados en Latinoamérica. (8).

## **EPIDEMIOLOGIA**

La criptococosis se adquiere probablemente al inhalar pequeñas levaduras con capsula que se diseminan a los ganglios linfáticos y principalmente al SNC. Se han descrito inoculaciones traumáticas a través de la piel causando compromiso cutáneo primario.

No se conoce la transmisión de persona a persona. Es una enfermedad urbana ligada a la distribución de la población de riesgo para contraer la enfermedad.

Hasta la aparición de la epidemia del VIH, era una micosis de baja frecuencia que afectaba principalmente a pacientes con leucemia, linfomas y otros procesos causantes de inmunosupresión. En los años ochentas su incremento fue exponencial, presentándose como una infección oportunista grave en el enfermo con sida, principalmente cuando los CD4 son inferiores a 100.

A mediados de 1990 se estimaba que en Europa afectaba al 2% de los pacientes con sida, en Estados Unidos, al 10% y en África y sudeste asiático superaba el 15-20%; en los pacientes no tratados, causa una mortalidad del 100%, y en los tratados alcanza el 50% en algunas series (8).

A partir de la introducción de los nuevos antiretrovirales y la mejoría del estado inmunológico de los pacientes con VIH, se ha producido una drástica disminución de los casos (1).La especie causal de esta enfermedad es *C.neoformans*. Excepcionalmente se ha aislado *C.gatii*, que por el contrario

causa enfermedad en personas inmunocompetentes, en las que se ha encontrado el serotipo B (9).

La criptococosis, como micosis oportunista también se presenta en pacientes con neoplasias hematológicas, linfoma de Hodgkin, sarcoidosis o hepatopatías crónicas y en enfermos transplantados renales o tratados con altas dosis de glucocorticoides.

## **PATOGENIA**

Actualmente se ha logrado secuenciar los genomas completos de varias cepas de *C.neoformans*, esto ha contribuido a entender como esta levadura se convierte en un patógeno tan eficaz y mortal (7).

Dentro de los mecanismos que cuenta este germen para burlar las defensas inmunológicas se encuentran: la termotolerancia: esta le permite sobrevivir por encima de 37 °C; la capsula polisacárida, que lo protege de la fagocitosis y el efecto de las citocinas; la síntesis de la melanina, gracias a su enzima fenol-oxidasa (4).

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis varia según el estado inmunitario del paciente, siendo mucho más grave en los pacientes inmunodeprimidos y especialmente con sida.

En los pacientes con HIV las infecciones oportunistas generalmente no ocurren antes de que el conteo de linfocitos CD4 sea inferior a  $200 \times 10^6$  células/L. Otras enfermedades tienden a ser encontradas cuando se encuentran niveles de CD4 bajos y se enlistan como siguen.

- CD4+  $>200 \times 10^6$  células/L: neumonía bacteriana, tuberculosis (reinfeción).
- CD4+ 50 a  $200 \times 10^6$  células/L: neumonía bacteriana, tuberculosis primaria, infecciones fúngicas.
- CD4+  $< 50 \times 10^6$  células/L: neumonía bacteriana, tuberculosis de apariencia atípica, infecciones fúngicas, infección por micobacterias no tuberculosas y Citomegalovirus.

Las personas inmunocomprometidas tienen una respuesta inmunológica defectuosa y debido a esto, son susceptibles a las infecciones por microorganismos que están presentes en todas partes, pero que no causan enfermedad en personas saludables (10).

**TABLA 1**

<b>Factores de riesgo predisponente para presentar Criptococosis</b>
Infección por VIH
Tratamiento con corticoides (mayor de 20 mg de prednisona)
Transplante de órgano sólido
Linfomas, leucemias, Enfermedad de Hodgkin
Linfopenia
Diabetes mellitus
Enfermedades pulmonares crónicas o Cáncer pulmonar
Cirrosis
Embarazo
Falla Renal o Pacientes en Diálisis Peritoneal
Pacientes en manejo con anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab, alemtuzumab).

## CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es una de las infecciones fúngicas más comunes en pacientes con VIH y ésta usualmente coexiste con infección meningea. La infección puede ser asintomática pero la neumonía aparente clínicamente ocurre en el (30%) de los pacientes. Esta tiende a afectar a pacientes con recuento de CD4 menor a  $100 \times 10^6$ .

La criptococosis muestra varias diferencias en cuanto a la clínica en función de si el paciente presenta o no una infección subyacente por el VIH. Los pacientes infectados por el virus presentan más compromiso del sistema nervioso central (SNC) y extrapulmonares, unas tasas mayores de tinta china positivas, mayores títulos del antígeno polisacárido, hemocultivos positivos con

más frecuencia y menos células inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo. Estas distinciones clínicas dependen sobretodo de la gravedad de la inmunosupresión y de la elevada carga resultante de levaduras (4).

## SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL

Cuando hay compromiso del SNC, se presentan signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis subagudas como cefalea, fiebre, parálisis de los nervios craneales, letargo, coma, o amnesia durante varias semanas (11). Los síntomas pueden no ser los típicos y se puede presentar un cuadro con síntomas agudos de cefaleas intensas, con cefaleas intermitentes, o incluso sin cefalea, pero con un deterioro mental.

A la exploración física se puede encontrar fiebre, compromiso de pares craneales, hiperreflexia, signos meníngeos, papiledema y alteraciones del estado de conciencia.

Los pacientes infectados por el VIH y con meningitis criptocócica presentan varias diferencias en la presentación respecto a aquellos sin VIH. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas pueden ser más prominentes en los enfermos con sida. En primer lugar, la carga de levaduras suele ser mayor, lo que puede reflejarse en unos títulos mayores de antígenos polisacáridos, una conversión más lenta del líquido cefalorraquídeo (LCR) a la esterilización durante el tratamiento y una tendencia hacia una mayor aparición de hipertensión intracraneales. Segundo lugar, es más probable encontrar la levadura en lugares extracraneales. En tercer lugar, es más posible que se produzca un episodio secundario en el SNC, como una infección por *Toxoplasma gondii* o el desarrollo de linfoma. En cuarto lugar, el uso de tratamiento antiretroviral altamente activo (TARAA) en pacientes con sida ha originado un nuevo síndrome de reconstitución inmunitaria en las infecciones criptocócicas (12).

Después del comienzo del TARAA, algunos pacientes desarrollan síntomas agudos de meningitis criptocócica o dolor e inflamación de los ganglios linfáticos periféricos, hiliares o mediastínicos. Este síndrome también puede

ocurrir durante el tratamiento de la meningitis criptocócica en los primeros meses después de comenzar el TARAA (10).

Las alteraciones del LCR en los pacientes con afección del SNC son importantes ya que junto con la clínica son la base del diagnóstico; las alteraciones incluyen: Hipoglucorraquia, pleocitosis con predominio de linfocitos e hiperproteïnoraquia (13). Sin embargo hasta un 20% de los pacientes con cultivos positivos pueden tener un LCR normal.

La presión de apertura al tomar la muestra de LCR es usualmente mayor de 25 cm. H<sub>2</sub>O en el 60% de los pacientes (14).

Dentro de las secuelas de la meningitis criptocócica se incluyen: Hidrocefalia, disfunción cerebelosa, déficit motor o sensitivo, convulsiones y demencia (9).

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de la criptococosis se puede realizar por observación directa de la levadura, por histopatología y por serología (8).

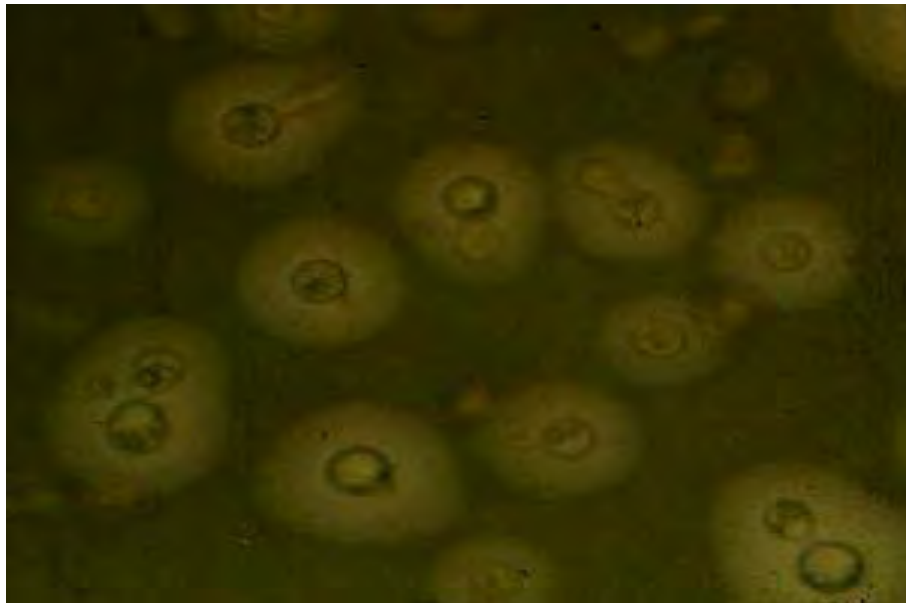
El diagnóstico se confirma con el aislamiento de *Cryptococcus* de un sitio estéril, además es de gran ayuda la histopatología y la detección del antígeno capsular.

El examen directo con tinta china, es un método rápido, eficaz y barato para el diagnóstico, este detecta la presencia de levaduras capsuladas cuando se encuentran aproximadamente 10<sup>3</sup> unidades formadoras de levaduras (13). ver gráfico anexo.

Con esta técnica se obtiene una sensibilidad de (30%) al (50%) en pacientes con meningitis criptocócica sin VIH, en pacientes con VIH y meningitis por *Criptococo* la sensibilidad aumenta hasta en un (80%). Se puede obtener una mayor sensibilidad si se centrifuga el LCR (4).

Las diferentes tinciones histológicas se utilizan para hacer el diagnóstico cuando hay compromiso pulmonar, en piel, cerebro, médula ósea entre otros órganos. Otros fluidos corporales obtenidos por aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos, nódulos pulmonares, humor vítreo y glándulas suprarrenales son útiles para el estudio citológico. El aspirado transtorácico con aguja fina de masas e infiltrados son de gran ayuda cuando la sospecha clínica incluye el

diagnostico de criptococosis pulmonar. El liquido peritoneal, el estudio del liquido broncoalveolar y el liquido seminal, son muestras clínicas de gran ayuda para confirmar el diagnostico.



Se observa en una tinción de tinta china las levaduras capsuladas  
Cortesía Dr.A.Bonifaz.

La tinción de Gram no es la tinción ideal, aunque se pueden observar las levaduras como cocos Gram-positivo. Existen diferentes tinciones no específicas para el diagnostico como son: Hematoxilina eosina, Giemsa, Diff-Quick, y la preparación de naranja de acridina. Estas estructuras fúngicas pueden teñirse con Calcofluor o con la tinción de plata de Gomori.

En pacientes con infecciones causadas por levaduras no capsuladas de criptococos, la levadura puede ser identificada con la tinción de Gomori o la tinción de plata de Fontana-Masson.

El diagnostico serológico, es otra de las opciones para el diagnostico de esta infección oportunista. El antígeno criptocócico (AC) se produce localmente en el espacio subaracnoideo por las levaduras que invaden el SNC, esta producción no implica que hubo difusión de antígeno del plasma al SNC.

El anfígeno soluble del *Criptococo* detectado en suero solo se ha visto aumentado en su producción en pacientes con enfermedad avanzada.

Presentaciones comerciales que detectan el AC en sangre y LCR existen en el mercado, estas presentaciones utilizan técnicas basadas en látex y radioenzimoinmunoensayo. La detección del AC con látex, en sangre y LCR tiene una sensibilidad del (93%-100%) y especificidad del (93-98%) (14).

Se puede obtener resultados Falsos positivos, esto debidos a infecciones por *Trichosporon beigelii*, con los cuales se producen reacciones cruzadas.

Falsos negativos se presentan al tener bajas concentraciones de AC (16). Aunque el anfígeno criptocócico sérico es positivo en el 95 al 99% de los casos con meningitis criptocócica (16).

La utilidad del anfígeno criptocócico sérico, en pacientes VIH asintomáticos está siendo estudiada actualmente antes de recomendar su uso e interpretación. Aunque la realización del anfígeno sérico criptocócico en pacientes con VIH asintomáticos no está recomendada, si da un resultado positivo, se recomienda ofrecer tratamiento ante el riesgo de presentar diseminación (18).

En cuanto al seguimiento de la meningitis criptocócica basado en la medida del AC en LCR y sérico, no hay un consenso aunque, el AC debe disminuir a medida que se emplea una terapia anti fúngica eficaz, sin embargo el seguimiento debe ser individualizado (19).

El cultivo de *C.neoformans* y *C.gatii* en medios sólidos, como el agar glucosado de Sabouraud, produce colonias cremosas blancas o amarillentas y brillantes. Las levaduras son esféricas u ovals y de tamaño variable, otro de los medios de cultivo, selectivo para *C.neoformans*, es el medio de Staib, que tiene Dopa (dihidroxi-fenilalanina), este metabolito también esta presenta en las semillas de Níger o alpiste negro, en este medio el crecimiento se presenta con un pigmento café-marrón, que se distinguen de otros géneros y especies, esta y otras características de *C.neoformans* variedad *neoformans* se muestran en la tabla 2.(5)(6).



**TABLA 2**

<b>PRODUCCION</b>	<b>C.neoformans</b>	<b>C.uniguttulatus</b>	<b>C.albidus</b>	<b>C.laurentii</b>	<b>C.gastricus</b>	<b>C.terreus</b>
Producció de Ureasa	+	+	+	+	+	+
Crecimiento 337°C	+	±	+	+	-	±
Crecimiento 40°C	+	-	-	-	-	-
Utilizaci3n de KNO <sub>3</sub>	-	-	+	-	-	+
Virulencia al rat3n	-	-	-	-	-	-
Pigmento en alpiste	+	-	-	-	-	±
Crecimiento 337°C	+	±	+	+	-	±
Capsula	+	+	+	+	+	+

Tomado de Micología Médica Bàsica.A.Bonifaz.pag:342. (5).

## **TRATAMIENTO**

La criptococosis meníngea es una importante causa de morbimortalidad en sujetos inmunocomprometidos especialmente en los pacientes con SIDA, por lo tanto el iniciar el tratamiento anti fúngico lo más pronto posible es fundamental. La mortalidad de esta entidad con tratamiento es del (10 al 25%) (13), reportándose mortalidades tan bajas del (6%) en algunos casos con tratamiento óptimo (20).

Dentro de los medicamentos anti fúngicos disponibles actualmente se encuentran la Anfotericina B, la Fluocitocina y los azoles, ver dosis y características de estos en la tabla 3(11).

El esquema de manejo actual para el manejo de la criptococosis meníngea actual se basa en el uso de Anfotericina B mas fluocitocina por 15 días (ver tabla 3) con posterior fluconazol oral por mínimo 10 semanas (21) (22).

A pesar de que en México no hay disponible la fluocitocina ,la evidencia señala que si se comparan Anfotericina B con Anfotericina B mas fluocitocina, no hay diferencias en mortalidad , pero con la terapia asociada a Fluocitosina se observa una mayor esterilización del LCR , (60%) posterior a 2 semanas de tratamiento vs. (51%) de esterilización en los pacientes que reciben solo Anfotericina. Además el uso de Fluocitocina se ha visto relacionado con menos recaídas si lo compararnos con el esquema que se da sin esta (20).

**TABLA 3**

<b>AGENTE</b>	<b>DOSIS</b>	<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>	<b>INTERACCIONES</b>	<b>COMENTARIOS</b>
<b>Anfotericina B</b>	<u>Dexocicolato</u> 0,7 mg Kg. Día <u>Liposomal</u> 3-6 mg Kg. Día <u>Complejo lipidico</u> 5 mg Kg. Día	Hipersensibilidad fiebre hipotensión nauseas vomito hipokalemia nefropatía	Aminoglucósidos Pentamidina Foscarnet cidofovir	
<b>Fluocitosina</b>	25 mg Kg. cada 6h	Síntomas gastrointestinales supresión en medula ósea	Medicamentos nefrotóxicos	Requiere ajuste según función renal
<b>Fluconazol</b>	400 mg día en fase aguda , 200 mg día en	Nauseas , Rash , Hepatitis	Rifabutina Rifampicina Nevirapina	

	fase de mantenimiento			
<b>Itraconazol</b>	200-400 mg cada 12 horas vía oral	Nauseas , dolor abdominal , Rash Cefalea , Edema Hipokalemia	Rifamicina Ritonavir Fenobarbital antiácidos Indinavir Ciclosporina Digoxina Fenitoina	I

Tomado de AIDS THERAPY, Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2008.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la meningitis por criptococo son las siguientes.ver tabla 4. (21) (23).

**TABLA 4**

<b>Tratamiento de los pacientes con criptococosis meníngea en pacientes con VIH</b>
Anfotericina B 0,7 a 1 mg/ Kg. /día , preferiblemente 0,7 mg/ Kg. /día mas Fluocitosina 100 mg/ Kg. /día , por 2 semanas , luego fluconazol 400 a 800 mg/ Kg. /día por mínimo 10 semanas

A pesar de estar bien establecidas las dosis de anfotericina B recientes publicaciones sugieren utilizar dosis más altas, hasta de 1mg/Kg día más fluocitosina en pacientes con VIH y criptococosis meníngea obteniendo una esterilización más rápida del LCR sin aumentar los efectos secundarios (24).

## **PRONÓSTICO**

En pacientes con compromiso meningeo , el mal pronóstico está relacionado con la enfermedad de base , la positividad de la tinta china , el título de anfígeno  $>1/1.024$  , Una carga elevada de levaduras, una baja respuesta inflamatoria , cultivos positivos en muestras extraneurales , una baja concentración de glucosa y la desorientación del paciente ;por el contrario , si el paciente muestra un buen estado mental , dolor de cabeza y respuesta inflamatoria  $>20$  células/ $\mu$ l, el pronóstico es más favorable.(9).

El pronóstico de los pacientes que presentan VIH y meningitis por criptococo varían según el autor reportando mortalidades de hasta el (17%) en Uganda (3) hasta mortalidades del (51%) en Brasil (26).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la mortalidad y la evolución clínica de los pacientes con criptococosis meníngea del Hospital General de México durante los años 2003-2008?

## **JUSTIFICACION**

Los pacientes inmucomprometidos especialmente aquellos con VIH/SIDA tienen una alta incidencia de infecciones oportunistas. La criptococosis diseminada es actualmente una de las infecciones fúngicas más frecuente que amenaza la vida en pacientes con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), este afecta hasta el (8%) de los pacientes con VIH en estados avanzados (2). En algunos países la mortalidad de este hongo se ha visto relacionada hasta en un (51%) de las muertes en los pacientes con SIDA en Latinoamérica (26).

El diagnosticar esta enfermedad de manera oportuna e iniciar tratamiento anti fúngico adecuado lo más pronto posible es de vital importancia. La mortalidad de esta entidad con tratamiento es del (10%) al (25%) (12), reportándose mortalidades tan bajas del (6%) en algunos casos con tratamiento óptimo (19).

Se requieren ensayos clínicos en países en vías de desarrollo ya que la meningitis criptocócica sigue siendo una de las enfermedades con mayor impacto en la mortalidad en pacientes con VIH SIDA ; estudios a diferentes niveles se deberían promover para intentar comprender y así poder influir en la evolución clínica de esta infección oportunista (27).

## **OBJETIVO GENERAL**

- Conocer la mortalidad, presentación clínica y evolución de los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica en el Hospital General de México durante los años 2003 2008.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir los hallazgos clínicos de los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea en el Hospital General de México.
- Describir los hallazgos de laboratorio de los pacientes con criptococosis meníngea del Hospital General de México
- Establecer la coinfección en pacientes con criptococosis meníngea
- Describir los efectos secundarios que presentaron los pacientes tratados con diagnóstico de criptococosis meníngea.
- Determinar el número de reingresos por recaída de los pacientes diagnosticados con criptococosis meníngea.

## VARIABLES

- Edad
- Sexo
- Muerte
- Estado de procedencia
- Carga viral y CD4
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Leucocitos
- Coinfección por otro germen oportunista
- Leucocitos en LCR
- Proteínas en LCR
- Glucosa en LCR
- ADA en LCR
- Dosis de acumulada de anfotericina
- Hipokalemia como efecto secundario de Anfotericina B
- Nefrotoxicidad como efecto secundario de Anfotericina B
- Negativización del LCR de estructuras fúngicas en punción lumbar de control
- Crecimiento de Bacilos ácido alcohol resistentes en LCR.
- Reingreso por criptococosis
- Porcentaje de Criptococos que presentaron crecimiento en el medio de alpiste negro.(Identificación de *Cryptococcus neoformans*)



## **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron todos los pacientes que fueron admitidos en el Hospital General de México y que tuvieron el diagnóstico de criptococosis meníngea durante el periodo comprendido entre enero 2003 y mayo 2008.

Teniendo en cuenta la base de datos del laboratorio de Micología, se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnósticos durante los años 2003-2008, haciendo énfasis en mortalidad, recaídas al tratamiento, reingreso, factores riesgo, y efectos secundarios de manejo anti fúngico.

Se tendrá una base de datos en Excel para el análisis de los datos.

### **TIPO DE ESTUDIO:**

- Retrospectivo
- Descriptivo

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de Criptococosis meníngea ingresados en el Hospital General de México durante los años 2003-2008

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de mayo del 2008, 58 casos de criptococosis meningea fueron identificados.

53 pacientes (91.3%) fueron masculinos y 5 (8.9%) femeninos.

La edad promedio fue de 35 años (19-69).

Los pacientes diagnosticados fueron procedentes del distrito federal 34 (58 %), del Estado de México 19 (32%), de otros lugares 5 (8.6%).

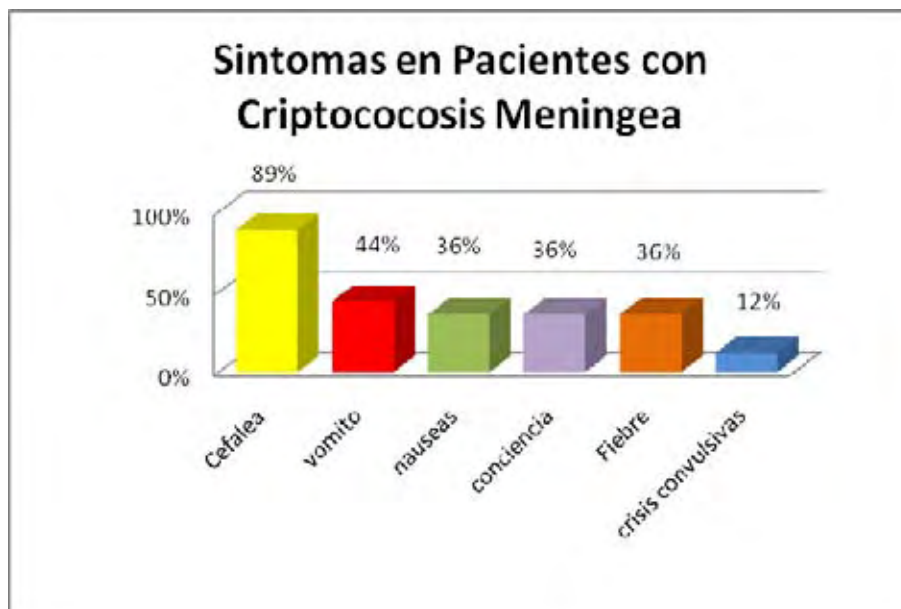
De un total de 58 casos diagnosticados, 52 (92.8%) fueron VIH positivos y 6 (10.7 %) fueron VIH negativos. De los pacientes con VIH negativos (6) el (66%) tuvieron una condición predisponente conocida: Linfoma no Hodgkin, Diabetes mellitus, Alcoholismo, Dermatopolimiosistis; en 2 pacientes no se obtuvo una prueba de VIH ni se detectaron inmunodeficiencias.

De los pacientes diagnosticados con VIH (52), 25 (48%) debutaron con criptococosis meningea. Ningun paciente con VIH se encontraba con tratamiento antiretroviral con más de 1 mes de iniciado.

17 pacientes tenían recuento de linfocitos CD4 al momento del diagnostico con un promedio de 49.2 linfocitos CD4 (100-2), los datos de la carga viral se tuvieron disponibles en 14 pacientes con una media de 236815 (750000-400).

El tiempo de evolución de los síntomas fue en promedio de 18.4 días (1-90).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se observan en la Grafico 1.



**Gráfico 1.**  
**Síntomas de los pacientes con criptococosis meníngea**

A los 58 pacientes se les realizó punción lumbar a su ingreso, los hallazgos fueron los siguientes .ver tabla 5.

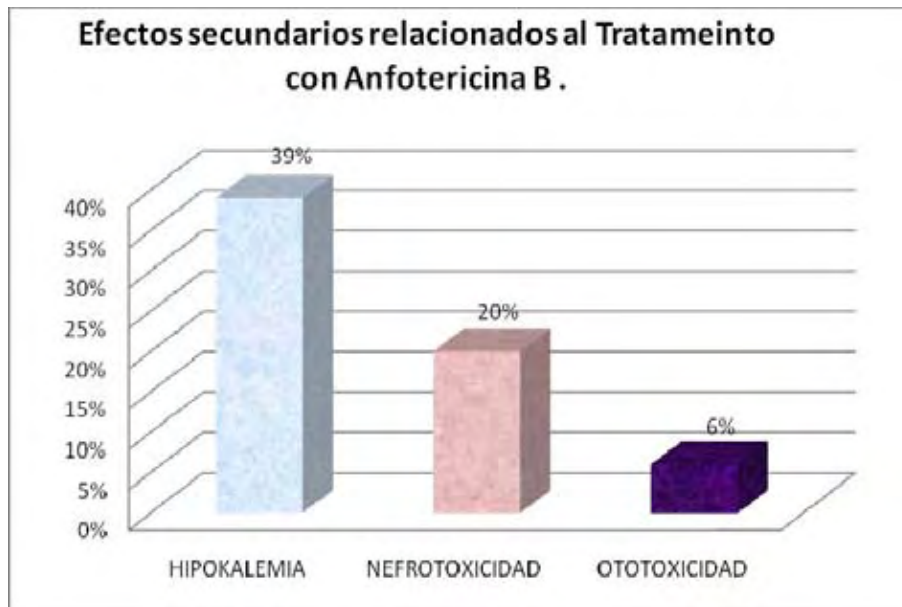
Glucosa	Proteínas	Leucocitos	Diferencial	ADA
31.1	132	67	67% linfocitos	9.5

**Tabla 5.**  
**Promedio de los hallazgos en el LCR de los pacientes con Criptococosis meníngea.**

El recuento leucocitario al ingreso fue en promedio de 5879 (12000-2000).

El tratamiento de elección fue la anfotericina B, este se inició en 55 pacientes (94%), de los cuales 30 (54%) presentaron efectos secundarios. En el gráfico 2 se observan los principales efectos secundarios. La dosis promedio de los pacientes que completaron el tratamiento por al menos 15 días fue de 0.9 gramos en 27 pacientes (49%).

Completaron el tratamiento por 15 días con Anfotericina B (27/58), presentando positividad de el examen directo con tinta china al momento de su egreso 13 (48%).



**Gráfico 2**  
**Efectos secundarios del tratamiento con Anfotericina B en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea**

En 55 (94%) se logró el diagnóstico con un examen directo de los pacientes con cultivo positivo a las 48 horas. La sensibilidad del examen directo realizado en el Laboratorio de Micología fue del 95%.

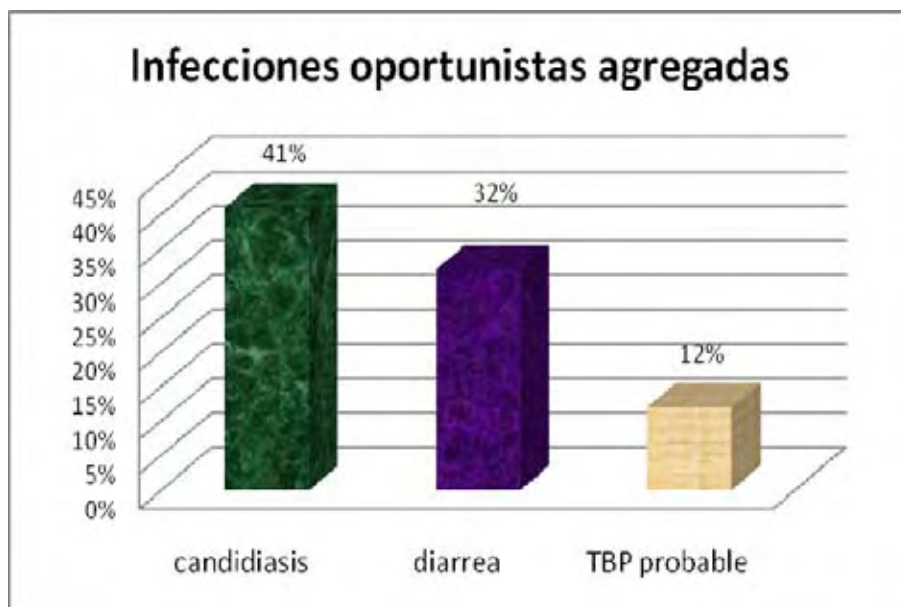
De los 56 pacientes, se logró aislar *Cryptococcus neoformans* en 55 (94%), en 2 (3.4%) se hizo el diagnóstico de *Cryptococcus spp*, en un paciente se observaron levaduras capsuladas en el examen directo pero no hubo crecimiento en ninguno de los medios.

El reingreso por la infección meníngea a los 2 meses del diagnóstico inicial se observó en 8 casos (13%).

Por PCR se obtuvieron 2 casos diagnosticados para *M.tuberculosis*, estableciendo la coinfección meníngea en un (3.4%), en total se tomaron 6 exámenes para diagnosticar *M.tuberculosis* por PCR.

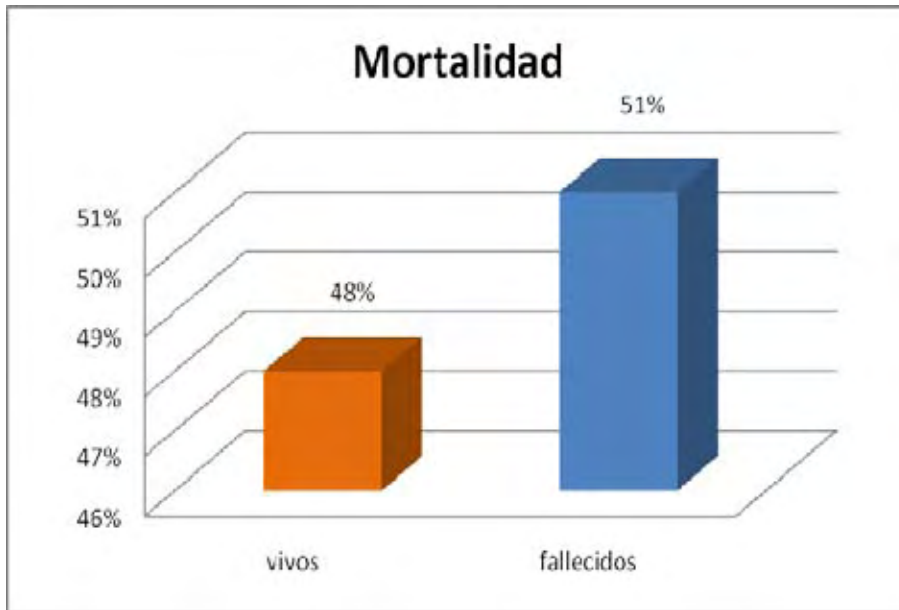
No se obtuvieron cultivos positivos para *M. tuberculosis* en todos los pacientes.

Algún otro tipo de infección oportunista se diagnosticó en pacientes con criptococosis meníngea en 42 (72%), las más frecuentes fueron: candidiasis oral 24(41%), diarrea por oportunistas 19 (32%), tuberculosis pulmonar probable 7(12%), de estos se confirmó microbiológicamente en 2 pacientes. ver gráfico 3.



**Gráfico 3**  
**Coinfección no meníngea, en pacientes con meningitis criptocócica**

La mortalidad de los pacientes con criptococosis fue de 30 (51%).



**Grafico 4**  
**Mortalidad de los pacientes con criptococosis meníngea en los pacientes diagnosticados en los años 2003-2008**

## DISCUSIÓN

La Criptococosis meníngea es una enfermedad con un gran morbimortalidad en pacientes con inmunosupresión, alcanzando una letalidad alta a pesar de su adecuado diagnóstico y tratamiento, los datos obtenidos son comparables con los descritos por otros autores (26) (28).

El VIH SIDA es el principal factor de riesgo en el Hospital General de México para presentar Criptococosis meníngea, sin embargo otro tipo de condiciones que afectan la inmunidad pueden predisponer para presentar este tipo de meningitis.

Los síntomas clásicos de una meningitis nos sugieren una infección del SNC, pero los antecedentes son importantes al intentar aproximarnos a el agente causal .El examen directo con tinta china y el cultivo son de gran utilidad para el diagnóstico, pero las pruebas serológicas podrían optimizar aun más la sensibilidad de forma rápida y eficaz.

Para el manejo de la criptococosis meníngea se tiene disponible la Anfotericina B, este medicamento produce innumerables efectos secundarios que muy probablemente estén subregistrados ya que a pesar de ser altos en esta serie, se suelen presentar con mayor frecuencia. Solo se registro un caso de rash y malestar general con la infusión de este anti fúngico.

Sería de gran utilidad poder contar con otro tipo de anti fúngicos como seria la 5-fluocitoina, ya que este mejoraría la esterilización del LCR al ser usado conjuntamente con la Anfotericina B.

*Cryptococcus neoformans var neoformans*, es el principal agente etiológico aislado en el Laboratorio de Micología del Hospital General de México, esto concuerda con datos obtenidos en diferentes países de Latinoamérica. (8).

La coinfección por otro tipo de oportunistas en pacientes con meningitis criptococcica es un punto a tener en cuenta si queremos tratar de manera adecuada a estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- La meningitis criptocócica es una enfermedad oportunista con una mortalidad muy alta en pacientes inmunocomprometidos especialmente en pacientes VIH SIDA.
- Otro tipo de agentes oportunistas son diagnosticados frecuentemente en pacientes con meningitis criptocócica.
- Son frecuentes los efectos adversos generados por el manejo farmacológico con Antotercina B.
- *Cryptococcus neoformans var neoformans* , es el principal agente etiológico aislado en el Laboratorio de Micología del Hospital General de México



## BIBLIOGRAFIA

1. Friedman GD, Fessel WJ, Udatsova NV, Hurley LB, Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic. *Mycoses* 48:122, 2005.
2. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States 1987 to 1992. *Ann Intern Med* 123:933, 1995.
3. French N, Gray K, Wairea C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 16:1031, 2002.
4. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, Vol 2. 6th edition. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2997–3012.
5. Alexandro Bonifaz. *Micología Médica Básica*. Méndez Editores. Reimpresión 2005. p 331-344.
6. Langfelder K, Streibel M, John B, et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal Genet Biol*. 2003; 38:143-158.
7. Loftus BJ, Fung E, Roncaglia P, et al. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science* 2005; 307(5713):1321–4.
8. Castañon-Olivares, L.R.; Arreguín-Espinoza, R.; Ruiz-Palacios, Y.; Santos, G. & Lopez-Martinez, R. - Frequency of *Cryptococcus* species and varieties in México and their comparison with some Latin American countries. *Rev. lat. amer. Microbiol.*, 42: 35-40, 2000
9. V Ausina Ruiz, S Moreno Guillen. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*. Panamericana. 2005. p 625-629.
10. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(49):17258–63.
11. Methee Chayakulkeeree, John R. Perfect. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am*. 20: 507-544. 2006.
12. Raphael Dolin, Henry Mansur, Michael Saag, *AIDS THERAPY*, Third

Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2008.p.765-780.

13. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35(12):e128–33.
14. Chuck SL, Sande MA .Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome.*N Engl J Med* 321: 794, 1989.
15. 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* 30:47, 2000.
16. Casadevall, A., and J. R. Perfect. 1998. *Cryptococcus neoformans* ASM Press, Washington, D.C.
17. TannerDC, Weinstein MP, Fedoview B, et al .Comparasion of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 32:1680, 1993
18. McManus EJ, Jones JM.Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated *Trichosporon* infection.*J Clin Microbiol* 21:681, 1985
19. Feldmeseer M, Harris C, Reichberg S, et al .Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS .*Clin Infect Dis* 23:827, 1996.
- 20 Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, et al.Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the Management of AIDS –associated criptococcal meningitis .*Clin Infect Dis* 18:789, 1994.
21. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al: Treatment of cryptococcal Meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome, *N Eng J Med* 337:1 1997.
22. Saag MS, Graybill RJ, Larsen, RA, MSG Cryptococcal Subproject Practice Guidelines for the management of cryptococcal disease.*Clin Infect Dis* 30:710, 2000.
23. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al: Treatment of cryptococcal Meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome, *N Eng J Med* 337:1 1997.
24. USPHS/AIDS Preventions of Opportunistic Infections Working Group.

- Guidelines for preventing Opportunistic Infections Among HIV Infected Persons. Recommendations of the U.S. Public Health Service and The Infectious Diseases Society of America .MMWR 51(RR8), 2002.
25. Bibanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-Dose Amphotericin B with Flucytosine for the treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV-infected Patients Randomized trial. *Clin Infect Dis* 47:123-130, 2008.
26. Lindenberg A, Chang M, Paniago A, et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 50(2):75-78, March-April, 2008
27. Lortholary O. Editorial Commentary: Management of Cryptococcal Meningitis in AIDS: The Need for Specific Studies in Developing Countries. *Clin Infect Dis* 45:81-83, 2007
28. Fernando Góngora-Rivera, José Santos-Zambrano, Talía Moreno. The Clinical Spectrum of Neurological Manifestations in AIDS Patients in Mexico. *Arch Med Res*. 2000 Jul –Aug; 31(4):393-8