



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO
SUAREZ

Comparar hallazgos por imagen de cerebro y otros órganos en pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH, que asistieron al instituto de Neurología y Neurocirugía desde el año 2013 a mayo 2018.

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUB
ESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGIA**

PRESENTA

Xilonem Segovia Moreno Pino

TUTOR DE TESIS

Dra. Rosa Delia Delgado Hernández



Ciudad de Mexico, Julio 2018



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Jesús Taboada Barajas

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

Dra. Rosa Delia Delgado Hernández
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTO

A Dios porque fuiste nuestra roca fuerte para que saliera con bien en esta tesis y en cada uno de los proyectos de mi vidas.

Un sincero agradecimiento a mi querida tutora de tesis: Dra. Rosa Delia Delgado Hernández, por todo el tiempo que me han dado, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado, por el respaldo y la amistad.

Todo esto nunca hubiera sido posible sin el amparo incondicional de mi familia, mis padres y mi hija.

A mis estimados cotutores, quienes desinteresadamente me brindaron su tiempo y conocimientos para la realización de este trabajo.

No puedo olvidar a mis compañeros y amigos con los cuales he compartido despacho e incontables horas de trabajo. Gracias por los buenos y malos momentos.

DEDICATORIA

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Aquí el autor inicia su dedicatoria nombrando a Dios. Recuerda todos esos momentos de estrés que viviste en la realización de tu tesis y toda la paciencia que le pediste a Dios para continuar y no morir en el intento. Viste como el autor en un pequeño párrafo pudo expresar mucho sin necesidad de extenderse.

A mis padres: Boanerges Moreno y Marling Pino

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi hija: *Lya Valentina Nájjar Moreno, por ser mi motivación de lucha constante y por apoyarme a pesar de la distancia.*

INDICE

RESUMEN.....	5-6.
ANTECEDENTES.....	7-12

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA	13-14
PATOGENESIS Y PRESENTACION CLINICA.....	4-16
CRIOCOCCOSIS PULMONAR	16-17
CRIOCOCCOSIS DEL SISTEMA NERVIOS CENTRAL	17-20
CRIOCOCCOSIS CUTÁNEA PRIMARIA.....	21
CRIOCOCCOSIS CUTÁNEA SECUNDARIA.....	22
CRIOCOCCOSIS ÓSEA	22
CRIOCOCCOSIS DISEMINADA.....	23
DIAGNÓSTICO.....	24-26
TRATAMIENTO.....	27-29
PRONÓSTICO.....	30

PLANTIAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
HIPÓTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	33
JUSTIFICACIÓN.....	34-35

METOLOGIA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36-37
CRITERIOS DE SELECCION.....	38
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	39-42
ANALISIS ESTADISTICO.....	43
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	43
CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	43-44
RESULTADOS.....	45-47
DISCUSION.....	48
CONCLUSIONES.....	49-50
REFERENCIAS.....	51-55

RESUMEN

La meningitis criptocócica es una enfermedad con graves síntomas clínicos y complicaciones asociadas a infecciones, causando importante morbimortalidad. Por lo tanto el estudiar las características clínicas y radiológicas que se presentan de forma más usual en estos pacientes y siendo organizadas en una escala valorativa, nos brindará información propia del Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México, lo que implica un reflejo de la realidad nacional, al ser este el único hospital de neurología y de 3er nivel de atención, Esta valoración para el clínico generaría datos de extrema utilidad, disminuyendo el retraso en el manejo, hasta la aparición de tardados cultivos, así como disminuyendo el sobre diagnóstico de la enfermedad, mejorando la morbilidad y mortalidad en pacientes no solo de 3er nivel, sino más aún en nivel primario y secundario, donde la gran mayoría de pacientes son conocidos por primera vez y en etapas tempranas del padecimiento.

Meningoencefalitis criptocócica del SNC en sujetos VIH positivos (VIH +) y VIH negativos se asocia con una alta morbilidad y mortalidad a pesar del tratamiento antimicótico óptimo. Así llevamos a cabo un análisis detallado de los hallazgos de imágenes de RM y otros estudios de imagen complementarios, en 20 pacientes VIH + y 25 VIH -, para identificar imágenes hallazgos asociados con enfermedad refractaria.

La inflamación y el daño neurológico en sujetos VIH con criptococosis del SNC pueden ayudar a medir gravedad de la enfermedad y guiar el enfoque terapéutico en esos pacientes.

La meningoencefalitis criptocócica (CM) del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo una infección oportunista común en pacientes VIH positivos (VIH +), especialmente en países en desarrollo con acceso limitado a antirretrovirales terapias aunque su prevalencia ha disminuido en los EE. UU y otros países desarrollados.

La prevalencia de la infección en pacientes previamente sanos, VIH-negativos, por otro lado, ha sido persistente incluso en los países desarrollados, donde representa casi un tercio de los casos y se asocia con 30% de mortalidad a pesar de la terapia óptima.

A diferencia de los pacientes con VIH positivo, que tienen una inmunidad celular defectuosa, previamente sana. Los pacientes con VIH con CM y enfermedad clínicamente refractaria (Se ha definido la criptococosis refractaria como la persistencia de cultivos positivos de LCR después de 4 semanas de terapia antifúngica a una dosis efectiva). Muestran una fuerte expansión intratecal y activación de células de inmunidad innata y adaptativa a pesar del control microbiológico efectivo.

Por tanto, tomando en cuenta las ventajas de poder contar con una herramienta que nos permita dilucidar precozmente si la meningitis de nuestros pacientes es bacteriana o no, se decide llevar a cabo esta investigación con el objeto de determinar la validez y seguridad de predictores, por medio de las manifestaciones clínicas y de imagen.

ANTECEDENTES

La infección del sistema nervioso central (SNC), puede ser ocasionada por varios microorganismos como virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos (1).

La presentación clínica de una infección del SNC puede ser aguda, subaguda y crónica, dependiendo de la virulencia del agente infeccioso, y de la localización de la infección. Generalmente, dichas infecciones están asociadas a morbilidad significativa, siendo la presentación clínica más frecuente: fiebre, cefalea, alteración de la consciencia y déficits neurológicos focales, sin embargo, estos síntomas son inespecíficos y no todos los pacientes con infecciones del SNC los desarrollan (1, 2,3). La meningitis o inflamación de las meninges se identifica por la presencia de un conteo anómalo de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La meningitis aguda se define clínicamente como un síndrome que se caracteriza por la aparición de síntomas meníngeos en el transcurso de unas horas a varios días. Los virus son la principal causa del síndrome de meningitis aséptica. Los enterovirus suponen el 85-95% de todos los casos en los que se identifica un patógeno (1, 2,3).

La meningitis crónica se define como síntomas de por lo menos cuatro semanas de duración, con signos de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Las principales causas son infecciones fúngicas, tuberculosis y sífilis. (1,3, 4) La resonancia magnética con gadolinio y los estudios de líquido cefalorraquídeo constituyen las herramientas diagnósticas principales. (1, 6,7) En los últimos años la prueba de reacción en cadena de la polimerasa está adquiriendo un importante valor diagnóstico. (Técnica de laboratorio que permite amplificar pequeños fragmentos de ADN para identificar gérmenes microscópicos que causan enfermedades).

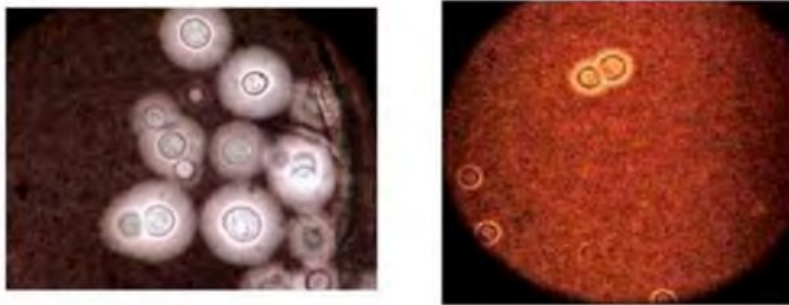
La infección por *Cryptococcus* es una enfermedad oportunista en alza, probablemente debido al aumento de las condiciones de inmunocompromiso, entre las cuales se distingue mayoritariamente el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). (1) En algunos países con alta prevalencia de VIH, la meningitis criptocócica se ha vuelto la primera causa de meningitis adquirida en la comunidad. La infección del Sistema Nervioso Central por criptococo, se presenta con una clínica en general inespecífica y el diagnóstico se realiza en base a los hallazgos del líquido cefalorraquídeo. (3) La terapia busca no sólo erradicar el microorganismo, sino también manejar el aumento de la presión intracraneana que se observa en un porcentaje importante de los pacientes. (1) Antes de la aparición de los anti fúngicos, esta enfermedad era altamente letal. Diferentes esquemas terapéuticos se han probado, fundamentalmente en base a Anfotericina B, azoles y flucitosina. (1) La criptococosis es una enfermedad causada por las especies pertenecientes al complejo *Cryptococcus neoformans*, éste se encuentra formado por: *C. neoformans* (var. *neoformans* y var. *grubii*) y *C. gattii*. (1)

Los métodos para la caracterización de las cepas del complejo *C. neoformans* utilizados mundialmente son fenotípicos como la serotipificación con sueros específicos (Ikeda 1982) y genotípicos como la PCR fingerprinting con primer M13 (Meyer 1999), la PCR - RFLP (Meyer 2003) y determinación de tipo apareamiento o tipo sexual. (1) Las cepas de *C. neoformans* var. *neoformans* son serotipo D genotipo VN IV, las cepas de *C. neoformans* var. *grubii* son serotipo A y pueden ser genotipo VN I o VN II, existe también cepas híbridas que pueden ser serotipo A, D o AD y genotipo VN III que surge de las combinaciones de VNI, VN II y VN IV. (1) Las cepas de *C. gattii* pueden ser serotipo B o C e, independientemente del mismo, pueden ser genotipo VG I, VG II, VG III y VG IV (Kwon-Chung 1992; Meyer 2003; Ikeda 1982). (1) La criptococosis producida por la especie *C. neoformans* es oportunista y cosmopolita.

Se presenta más comúnmente como una meningoencefalitis asociada a pacientes con SIDA y con otros desordenes de la inmunidad, aunque, se han sido diagnosticados casos en pacientes inmunocompetentes. (1) 4 La criptococosis causada por *C. gattii* se encuentra más frecuentemente asociada a individuos inmunocompetentes. El diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico, pero el principal problema es el sub-diagnóstico, principalmente en pacientes HIV negativos, donde el médico difícilmente sospecha esta micosis. (3). El hongo normalmente tiene su hábitat en el medio ambiente donde estaría principalmente asociado a la excreta de aves y material vegetal en descomposición. (1) Comúnmente, la reproducción de esta levadura es de tipo asexual por medio de brotación.

Fotografía del *Cryptococcus Neoformas*, agente patógeno que se ejemplifica;

Cryptococcus neoformans.



Fuente: Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. Revista Memoriza.com 2009; 5:34-44 (10)

Las basidiosporas son producidas tras la conjugación de células de tipo de apareamiento o “mating type” opuestos “ α ” y “a” (reproducción sexual). La reproducción sexual es heterotálica y para que ocurran dos cepas de un mismo serotipo y distinto “mating type” deben conjugarse. (1) Este tipo de reproducción, de ocurrir en la naturaleza, posibilitaría la liberación de partículas infectivas en el ambiente y sería una importante fuente de variación genética. (1) 5 Está demostrado que la virulencia del complejo *C. neoformans* depende de múltiples determinantes que pueden actuar o no en forma conjunta entre los que se incluye el tipo de apareamiento (Kwon-Chung 1992; Wickes 1996) y el genotipo. (2) El 98-99% de los aislamientos de *C. neoformans* ambientales y clínicos son mating type “ α ”. Los aislamientos con mating type “a” descritos pertenecen a la var.*neoformans*. El “mating type “a” de la var.*grubii* se creía extinto, pero recientemente se detectó un grupo de cepas clínicas con estas características geográficamente restringidos a la región de Botswana (Litvinstseva 2005). (22)

(2) Este descubrimiento ha estimulado la investigación de distintos grupos de trabajo para determinar la existencia y distribución global de aislamientos poco frecuentes con potencial para reproducción sexual. Además, nuevas cepas híbridas y cepas aneuploides han sido descritas (Bovers 2008, Xiaorong 2007). (34) Aparentemente, existen diferencias regionales respecto a la distribución de los genotipos, cepas híbridas, serotipos y tipos sexuales. (1) Los antecedentes de distribución y frecuencia de aislamientos de *C. neoformans* y *C. gattii* en Argentina son escasos. En un trabajo realizado por el hospital Muñiz (Bava1997) (50) se describieron 253 casos de pacientes con criptococosis diagnosticados entre 1983 y 1993. El 92% se encontraba asociado a SIDA, del 8 % restante 4 casos fueron producidos por *C. gattii*. (2) En una encuesta realizada durante el año 2004

entre 72 laboratorios de la Red Nacional de laboratorios de Micología de Argentina (RNLM) (Davel 2007) se observó que la criptococosis ocupaba el segundo lugar en frecuencia con 328 casos, correspondiente al 20% de las micosis profundas diagnosticadas durante ese año. (3) El advenimiento de la pandemia del SIDA ha originado un aumento de la incidencia de la meningitis criptocócica del 2 al 12%, modificaciones en la presentación clínica y cambios en su tratamiento. (5)

El SIDA es el factor predisponente en alrededor del 80 – 90% de las infecciones criptocócicas. La meningitis por *C. neoformans* es la tercera causa de afectación del SNC en pacientes con SIDA después del complejo Demencia – SIDA y la toxoplasmosis. (5) En aquellos países donde los pacientes infectados por VIH acceden a la terapia antiretroviral altamente efectiva (TARV) la incidencia de las infecciones oportunistas se redujo en forma espectacular. (5)

En la práctica clínica, esta infección oportunista continua siendo frecuente en aquellos pacientes que no desean recibir el TARV, no acceden al mismo o este fracasa. Se ha observado que los factores demográficos no son un factor de riesgo para la meningitis criptocócica. En la casuística Nacional, reportada por el Programa Nacional de SIDA del Ministerio de Salud Pública, en el Informe Epidemiológico VIH – SIDA 30/6/03, la criptococosis ocupa el 8º lugar entre las afecciones oportunistas del paciente con SIDA. (6) En la Cátedra de Enfermedades Infecciosas la criptococosis junto a la toxoplasmosis son las dos infecciones oportunistas más frecuentes del sistema nervioso central. (5) El *Cryptococcus neoformans* puede causar infección en piel, pulmón, encéfalo y meninges, siendo la forma de presentación clínica más común en pacientes VIH positivos la meningoencefalitis. (6) La afectación del SNC es consecuencia de la diseminación, primero linfática y luego hemática, del germen a partir del aparato respiratorio, que es la puerta de entrada. La composición química del cerebro así como la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria eficaz, explica esta localización predominante. (6) Debido a la inmunodepresión, la reacción inflamatoria meníngea puede ser escasa o nula y la irritación

meníngea puede estar ausente, lo que explica las formas de presentación oligosintomáticas.

(7) Es por esta razón, que frente a un paciente VIH positivo con fiebre, sin foco clínico o clínica paucisintomática, uno de los planteos diagnósticos es la meningoencefalitis por *C. neoformans*, la cual deberá ser siempre investigada. (6) El líquido céfalo raquídeo (LCR) presenta alteraciones inespecíficas y la presión de apertura está elevada con frecuencia. Al analizar el sedimento del LCR en microscopio con tinta china se evidencia la presencia de levaduras con una sensibilidad del 70- 80% aproximadamente. (6) La tomografía axial computada (TAC) de encéfalo se debe realizar en búsqueda de hidrocefalia, puede observarse criptocomas en menos del 10% y es normal en la mayoría de los casos. (5) La confirmación diagnóstica no ofrece mayores problemas en esta localización al obtener cultivos positivos del LCR en el 90% de los casos. Esto se asocia con hemocultivos positivos para criptococo en el 67% y urocultivos positivos en el 30%. (5) Un pequeño número de cultivos pueden ser negativos, no descartando la infección por *Cryptococcus*. Se puede deber a que el número de *Cryptococcus* en el líquido estudiado es muy bajo en etapas tempranas de la enfermedad, o por procesamiento inadecuado de la muestra como ser por la desecación. (7) Al teñirse el LCR, con tinta china, nos permite detectar el hongo. Este examen lo debe realizar un parasitólogo con experiencia en el tema, que observe la nitidez del límite entre la cápsula y la pared celular. A menudo se confunden artefactos con *Cryptococcus* cuando se ignora los detalles de la estructura celular. La detección de antígeno capsular polisacárido del *C. neoformans* en sangre o en LCR es un procedimiento con una sensibilidad de 90% y alta especificidad. (8) Por lo que esta prueba puede ser usada como screening en pacientes VIH positivos con fiebre, sin claro foco de origen (14). Un porcentaje bajo puede dar falsos positivos en sangre por la presencia de factor reumatoideo (13). Otro problema es la falta de estandarización entre los fabricantes por lo que los títulos no son comparables si no se considera el equipo utilizado.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

La criptococosis es infrecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos. El CDC(Center for Disease Control) de Atlanta indica que sólo el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad. El *Cryptococcus neoformans* se ha aislado de frutas cítricas, verduras, leche, excremento de palomas y otras aves. Las excretas de las palomas contienen los serotipos A o D (*C. neoformans* var. *neoformans*), mientras que el *C. neoformans* var. *gatti* se ha aislado de los desperdicios que rodean a los eucaliptos de las especies *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*; las cepas aisladas son del serotipo B. (17) Las palomas y otras aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que albergan en su organismo al *C. neoformans* sin desarrollar la enfermedad debido a que su elevada temperatura corporal es de aproximadamente 42° C. En estas condiciones el microorganismo sobrevive pero no se desarrolla. La viabilidad de las levaduras encapsuladas en las excretas de las aves se debe a factores como la humedad, la alcalinidad y presencia de productos nitrogenados, lo que les permite permanecer viables hasta más de dos años. Por ese motivo se ha aislado el *C. neoformans* var. *neoformans* de sitios donde se acumula el excremento de las palomas, como cornisas, cúpulas y áticos de edificios viejos, en pajares de establos y segadoras de heno. A pesar de que el criptococo se ha aislado de la leche y sus productos, y de algunas frutas cítricas, su ingestión no representa un problema clínico; en el caso de la leche es destruido por el proceso de pasteurización. En México, el hongo se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectados en áreas urbanas; en menor proporción de verduras, frutas y excremento de otras aves.

El *Cryptococcus neoformans* es responsable de la mayoría de las infecciones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En cambio el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* se ha relacionado más con infecciones en individuos inmunocompetentes, y existe en zonas tropicales y subtropicales. Entre los criadores de palomas, trabajadores de establos y gallineros no es más frecuente la enfermedad; sólo tienen títulos elevados de anticuerpos específicos. Los individuos inmunocomprometidos que pueden desarrollar la infección padecen desnutrición, sarcoidosis, enfermedades de la colágena como lupus eritematoso sistémico, leucemia, linfoma, diabetes o han recibido trasplante. Sin embargo, también hay casos sin compromiso inmunológico. Es más frecuente en hombres y en pacientes con SIDA, con relación de 4:1, tal vez debido a la mayor exposición de los hombres a este microorganismo.(17)

PATOGENESIS Y PRESENTACION CLINICA

La forma de contagio probablemente es por vía aérea, mediante la inhalación de pequeñas levaduras o posiblemente esporas. La primera infección pulmonar es frecuentemente asintomática. Ésta puede ser erradicada o bien contenida en granulomas..(9) Sin embargo, dependiendo de los factores del hospedero, el inóculo y posiblemente la virulencia del organismo, éste se podría diseminar rápidamente o después de un período 9 de latencia a sitios extra pulmonares, con particular predilección por el cerebro (Bicanic2005). (1) Se ha descrito un modelo en ratas, que podría reflejar la infección latente en un hospedero inmunocompetente como el hombre. En este modelo, la infección pulmonar es controlada sin ocurrir diseminación, pero las células criptocócicas permanecen al menos 18 meses dentro de granulomas intersticiales de macrófagos y células epiteliales. (8) Al disminuir la respuesta inmune mediante la administración de corticoides, hay aparición de levaduras extracelulares

y diseminación extrapulmonar (Goldman 2000). Se ha visto que la protección frente a la infección está relacionada fundamentalmente con la respuesta inflamatoria granulomatosa, la cual depende de la inmunidad celular y que involucra tanto linfocitos CD4 y CD8 además de un patrón Th1 de liberación de citoquinas (TNF- α , IFN- γ , IL-6) (Bicanic 2005). (1) En los pacientes VIH (+) la infección suele cursar de forma más aguda, con mayores cargas de criptococo y con menor respuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo(LCR). Típicamente ocurre en paciente con recuento CD4 menores de 100/microL. (Bicanic 2005). (1) Los síntomas generalmente aparecen en un período de una a dos semanas. Los tres síntomas más comunes son: fiebre, compromiso del estado general y cefalea. La rigidez de cuello, fotofobia y vómitos son vistos solamente en un cuarto a un tercio de los pacientes. Otros síntomas que sugieran enfermedad diseminada son tos, disnea y rash cutáneo. Raramente se presenta de forma fulminante (Cox 1997, Murakawa 1996). (2) En los pacientes VIH (-) existe una alta variabilidad en la presentación clínica. Usualmente tienen síntomas por un período de tiempo mayor, incluso varios meses previos al diagnóstico. La mayoría de los pacientes (hasta 90%) se presenta con signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis sub aguda. La fiebre esta presente sólo en el 50% de los casos. La cefalea, fiebre, cambios de personalidad y coma, se desarrollan dentro de un período habitualmente de 2 a 4 semanas (Pappas 2001, Cox 1997). (9) El examen físico habitualmente es poco esclarecedor. Un 24% tienen un estado mental alterado al momento del examen, y solo un 6% tiene déficit focal neurológico. Puede haber también manifestaciones sistémicas como taquipnea y lesiones cutáneas similares a molusco contagioso. Rara vez hay pérdida de visión o de audición (Murakawa 1996, Bicanic 2005). (1) El cuadro clínico de la criptococosis es diferente en pacientes con SIDA y en los no infectados con el VIH. En individuos inmunocompetentes la infección es autolimitada y poco sintomática. La enfermedad diseminada ocurre en huéspedes con alteraciones inmunológicas o con enfermedades debilitantes como linfomas, leucemias, lupus eritematoso

sistémico, diabetes mellitus descompensada y especialmente en pacientes con SIDA. Se presenta en forma aguda en pacientes con VIH, en pacientes bajo tratamiento con corticoides o en pacientes con neoplasias hematológicas. En otro tipo de enfermos la infección puede tener una evolución crónica. La mayoría de los pacientes tiene síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre y malestar general. Los hallazgos físicos son escasos y no orientan el diagnóstico; los signos meníngeos, los signos neurológicos focales o las convulsiones son infrecuentes. Es importante que el médico mantenga una alta sospecha de esta enfermedad para llegar al diagnóstico. De acuerdo al órgano afectado la enfermedad puede ser pulmonar, cerebral, cutánea, ósea o diseminada.

CRIPTOCOCOSIS PULMONAR

En pacientes inmunocompetentes la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar desde asintomática a grave. Las infecciones asintomáticas sólo se descubren por rayos X. En estos casos las lesiones son pequeñas y pueden pasar inadvertidas; además, algunas lesiones curan sin formar granulomas Sólo 5 a 25% de los pacientes con SIDA padecen tos y disnea. Algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas. En estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%. Solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos, y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Más tarde la fiebre se vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso, y tos productiva con expectoración mucosida, rara vez hemoptoica. (20) 11 En la criptococosis pulmonar fulminante hay fiebre continua elevada, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Las lesiones pulmonares pueden afectar un solo lóbulo o ser bilaterales.

Al examen físico se detecta hipoventilación, disminución de los movimientos de amplexión y amplexación, disminución del ruido respiratorio alveolar, submatidez o matidez a la percusión y en algunos casos, roce pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar. En la criptococosis miliar se pueden detectar estertores crepitantes en el ápice y en la base del pulmón. Radiografía de tórax. Se observan infiltrados intersticiales con tendencia a la organización; también puede observarse linfadenopatía hilar. Si curan, estas lesiones desaparecen o forman un pequeño granuloma que a veces se calcifica. Al progresar la enfermedad, aparece un infiltrado más amplio y difuso que afecta las áreas apicales y basales pulmonares. Se observan claramente los vasos y sombras nodulares. En enfermos con SIDA o inmunocomprometidos, la infección se exagera; se extiende a todo el pulmón y puede causar una neumonía intersticial bilateral. Otros pacientes tienden hacia la consolidación segmentaria o cavitaria, o bien a la producción de derrame pleural. Los infiltrados peribronquiales son extensos; la producción de fibrosis es mínima; la necrosis por caseificación y las calcificaciones son excepcionales. En los enfermos con linfomas y leucemia la criptococosis miliar se asemeja a la tuberculosis. Las lesiones están formadas por pequeños gránulos gelatinosos en todo el campo pulmonar. Posteriormente pueden formar granulomas. En los enfermos de SIDA la criptococosis puede cursar concomitantemente con neumonía producida por *Pneumocystis carinii*. (16)

CRIPTOCOCOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta usualmente como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica; en ocasiones con lesiones granulomatosas (criptococoma) o pseudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos; la meningoencefalitis en el 2% y los criptococomas en el 1%. (18) 12 Las manifestaciones clínicas de la criptococosis del SNC difieren entre los pacientes con VIH y los que no lo tienen. Los pacientes sin SIDA

generalmente tienen sintomatología crónica, incluso varios meses antes de que se realice el diagnóstico. En el 70 a 90% de los pacientes, la criptococosis se presenta como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis. El paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular; puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa; fiebre intermitente de 38°C acompañada de escalofrío y sudación que dura el mismo tiempo que la cefalea; síndrome de hipertensión intracraneana con cefalea, papiledema, diplopía, náusea y vómito. También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Datos neurológicos al evolucionar la enfermedad: rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello; signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos. Los cambios de personalidad, pérdida de la memoria, letargia y coma se desarrollan en promedio en cuatro a seis semanas. Hay casos sin cefalea, náusea, vómito, ni datos de irritación meníngea; rara vez ocurre parálisis de los nervios craneales. Ocasionalmente la lesión meningovascular se manifiesta en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales muy semejantes a los de la sífilis meningovascular. (23) La afectación ocular se expresa por neurorretinitis: fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. En algunos pacientes la sintomatología de hipertensión intracraneana se acompaña de depresión de conciencia, que no responde al tratamiento médico y que rápidamente lleva a la muerte. Si los pacientes logran recuperarse, generalmente quedan con secuelas de diverso grado de severidad. Por eso es importante realizar el diagnóstico lo antes posible. El examen de LCR muestra hiperproteorraquia; pleocitosis de más de 100 leucocitos/mL con predominio de monocucleares; el promedio de proteínas puede ser de 160 mg/dL. En la TAC de cráneo se puede observar atrofia subcortical, edema cerebral y dilatación moderada del sistema ventricular. El criptococoma o granuloma coccidoidal es infrecuente. Se localiza en el cerebro y puede causar cefalea, náusea, vómito, somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, nistagmo, vértigo, deterioro mental variable, desde irritabilidad hasta psicosis, estado de coma y hemiparesia. El diagnóstico clínico es difícil debido a lo inespecífico de la sintomatología. Debe sospecharse

en pacientes inmunocomprometidos que presenten cefalea, fiebre y signos y síntomas neurológicos. En pacientes inmunocompetentes debe sospecharse cuando tengan un cuadro clínico sugestivo de meningitis subaguda o crónica y el antecedente de tener contacto con aves, principalmente palomas. (25) Se debe realizar una punción lumbar para el diagnóstico definitivo por la presencia de criptococos. La medición de presión de apertura y el examen minucioso del LCR con tinta china permite establecer el diagnóstico en el 50% de los pacientes. En los pacientes con SIDA la sensibilidad de la prueba aumenta al 75%.²⁶ La presión de apertura en la mayoría de los casos se encuentra marcadamente elevada. En los pacientes con VIH es superior a 200 mm de agua. Las células del LCR en pacientes con SIDA son muy escasas: 0 a 50 células/mm³ y en pacientes sin SIDA se elevan de 20 hasta 200 células/mm³, con predominio de mononucleares. La glucosa en el LCR se encuentra en límites normales o ligeramente disminuida. La hipertensión endocraneana puede evidenciarse de manera indirecta en la TAC por el borramiento de surcos y cisternas, que son signos de los mecanismos de compensación, es decir, salida de LCR hacia el espacio subaracnoideo espinal. El diagnóstico concluyente se basa en el cultivo del microorganismo en el LCR. El resultado es positivo en 90% de pacientes sin SIDA. El cultivo se realiza con unos 5 mm³ de LCR. Las levaduras tardan tres a cuatro días en desarrollarse en el medio de cultivo. Si se hacen varias pruebas de laboratorio, aumenta la sensibilidad diagnóstica. (23)

La detección de antígeno capsular de criptococo en LCR tiene una sensibilidad de 90% en pacientes con SIDA y es discretamente menor en los pacientes sin SIDA. La prueba debe realizarse cuantitativamente con diluciones seriadas. Los títulos de dilución son directamente proporcionales a la cantidad de hongos en el organismo. La prueba es útil para valorar el resultado del tratamiento y para predecir recaídas en pacientes sin SIDA, pero no en pacientes con SIDA. Los pacientes con SIDA con hemocultivos positivos para *C. neoformans* deben ser sometidos a una punción lumbar para descartar infección en el SNC.

Comparar hallazgos por imagen de cerebro y otros órganos en pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH.

Imagenología. La TAC y la RM deben realizarse antes de la punción lumbar. Puede detectarse hidrocefalia que requiere la colocación de una derivación aurículoventricular. También se pueden detectar granulomas en el parénquima cerebral.

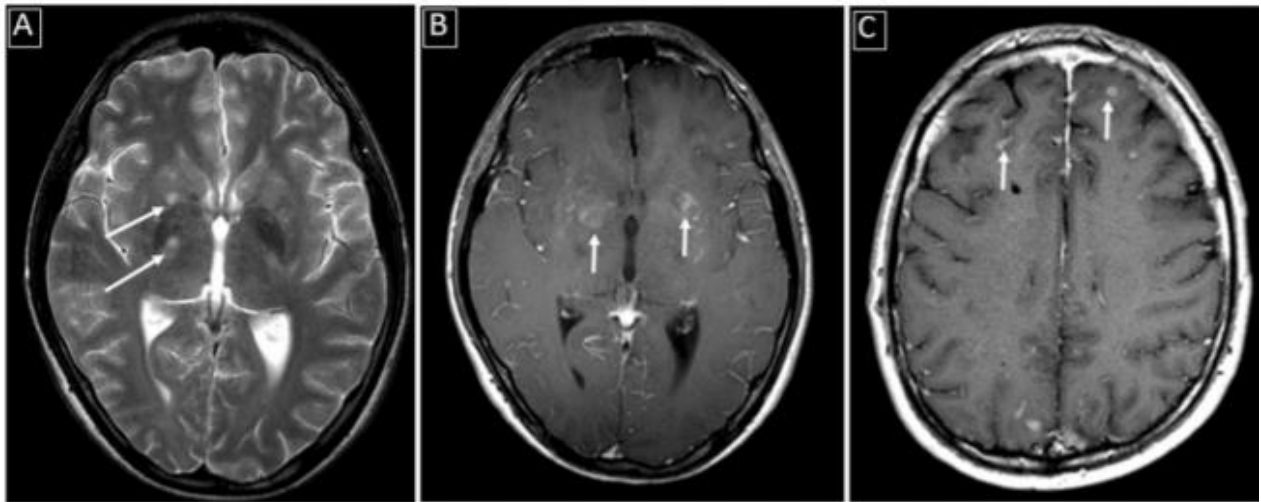


Figura 1. Ejemplos de afectación ventricular en la criptococosis del SNC: (A) mejora endimaria anormal a lo largo de los cuernos occipitales de los ventrículos laterales bilateralmente (flechas blancas) en una imagen potenciada en T1 mejorada; (B) Mejora endimaria anormal a lo largo de la cara posterior del cuarto ventrículo con probable plexitis coroidea asociada (flechas blancas); (C) Plexitis coroidea del ventrículo lateral derecho (flecha blanca) con hidrocefalia; (D) plexitis coroidea ventricular lateral (flecha blanca).

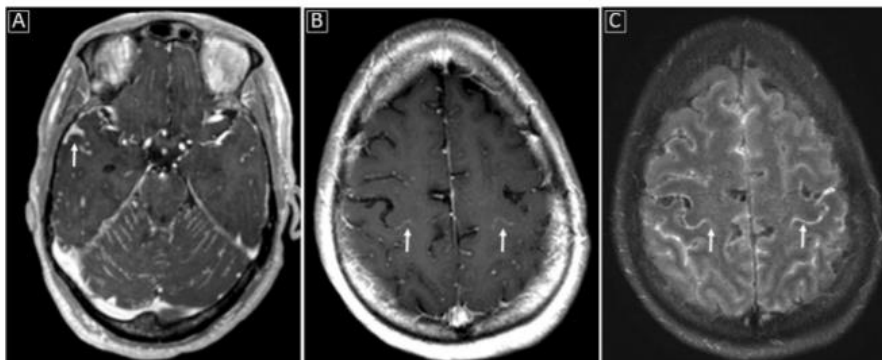


Figura 2. Ejemplos de afectación meníngea en la criptococosis del SNC: (A) Mejora meníngea anormal a lo largo de la folia cerebelar, así como a lo largo de los surcos dentro de la fosa craneal media (flecha blanca) en Imagen ponderada T1; (B y C) Mejora meníngea de Sulcal especialmente delineando la central (flechas blancas) y surcos poscentrales en imágenes mejoradas de FLAIR ponderadas en T1 y mejoradas obtenidas cerca de la convexidad

CRIPTOCOCOSIS CUTANEA PRIMARIA

Este padecimiento ocurre en forma regular en pacientes inmunosuprimidos. Suele ser una manifestación de la enfermedad diseminada y sucede en 10 a 15% de los casos. En algunos pacientes la vía de entrada del microorganismo es por una solución de continuidad en la piel. Las lesiones se desarrollan alrededor de una herida de donde el criptococo puede diseminarse internamente. Tienen forma de pápulas, pústulas acneiformes o abscesos que con el tiempo se ulceran. 15 En pacientes inmunocompetentes las lesiones son chancriformes y limitadas; generalmente involucionan espontáneamente; en otros casos dejan lesiones nódulogranulomatosas. En pacientes con SIDA, esta forma se ve en el 10% de los que cursan con criptococosis diseminada. Las lesiones se desarrollan especialmente en el cuello y en la cabeza; pueden ser similares a las producidas por el virus del Molluscum contagiosum. La criptococosis mucocutánea es menos frecuente que la cutánea. Las lesiones se presentan en forma de nódulos, granulomas o úlceras profundas o superficiales, y son focos secundarios de otros focos de infección. (22)



Fuente: Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. Revista Memoriza.com 2009; 5:34-44 (10)

CRIPTOCOCOCIS CUTANEA SECUNDARIA

Es más común que la primaria; se presenta por diseminación hematógica a partir de un foco meníngeo o pulmonar. Afecta principalmente cara, cuello y miembros. Las lesiones son ulceraciones superficiales con necrosis y formación de escaras, o bien lesiones trombóticas profundas muy destructivas; se inician como un absceso frío que se desarrolla en un área amplia y profunda de necrosis con formación de costras y esfacelo. Las lesiones deben diferenciarse de la celulitis bacteriana y de las lesiones herpéticas. En los pacientes con SIDA las lesiones aparecen en la cara y el cuello; tienen el aspecto de molusco contagioso.(22)

CRIPTOCOCOSIS ÓSEA

Esta forma clínica, es secundaria a la diseminación de un foco pulmonar, un foco meníngeo o de ambos. Como en otras enfermedades micóticas, los criptococos tienen predilección por las prominencias óseas, los huesos del cráneo y las vértebras. En la radiología se detectan lesiones múltiples, discretas, ampliamente diseminadas, destructivas, de evolución crónica. Los síntomas más frecuentes son inflamación y dolor de la zona afectada. Una lesión ósea aislada puede ser la única manifestación de la enfermedad. Puede haber periostitis, osteofibrosis y osteolisis. Ocasionalmente se ven fístulas que drenan material mucoso o seropurulento hacia la piel. Examen histopatológico. Si no se demuestra la presencia de levaduras encapsuladas mediante tinciones especiales, la infección puede confundirse con un sarcoma osteógeno o con enfermedad de Hodgkin debido a lo similar de la imagen histológica. (20)

CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA

Es una forma infrecuente que generalmente es secundaria a un foco infeccioso pulmonar. Los sitios que más afecta son los ojos, el corazón, la próstata y los testículos; menos frecuentemente el hígado, donde el dolor puede simular un abdomen agudo. La infección masiva de las suprarrenales puede dar signos de enfermedad de Addison. La coriorretinitis criptococósica puede ocurrir por diseminación hematológica o por extensión directa a partir del espacio subaracnoideo. La próstata puede ser un reservorio de *C. neoformans* y ser causa de recidivas en pacientes tratados aparentemente con éxito con anfotericina B. Menos del 10% de los enfermos con SIDA presenta fungemias aisladas. Hay pacientes con cultivos negativos y con antígeno positivo. Rara vez, ciertas lesiones extraneurales pueden deberse a la inoculación directa de esta levadura, incluyendo la linfadenitis esporotricócica, la queratitis o la peritonitis como complicación de una diálisis peritoneal. (15) El diagnóstico clínico es difícil porque las formas de presentación son inespecíficas; en consecuencia, el diagnóstico definitivo es el microbiológico. Esto es especialmente cierto en casos de meningitis en pacientes con SIDA, cuyo líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele mostrar alteraciones o si las hay, son mínimas. La muestra adecuada debe seleccionarse de acuerdo a la localización de la criptococosis: LCR, sangre, secreciones de la vía respiratoria, piel, orina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz es fundamental para evitar que el curso natural de la enfermedad produzca secuelas neurológicas severas o incluso la muerte (Saha 2006). En pacientes VIH (+) en que se sospecha enfermedad del sistema nervioso central, se deben descartar lesiones focales con imágenes cerebrales. previo a la realización de la punción lumbar (Saag 2000). Entre las lesiones focales más frecuentes en pacientes VIH(+) destacan toxoplasmosis, linfoma primario del SNC y criptococoma. (10) La primera aproximación al diagnóstico de meningitis criptocócica es el análisis de LCR. En pacientes inmunocompetentes produce un recuento celular elevado con predominio linfocitario, en cambio, en pacientes VIH (+) el recuento de leucocitos puede ser normal. Las proteínas generalmente están elevadas y la glucosa baja (Bicanic2005). (1)

En todas las muestras de LCR de pacientes inmunocomprometidos o en las muestras con alteración de concentración de glucosa, proteínas o linfocitos sin una adecuada explicación, se debe descartar la meningitis criptocócica (Denning 2003). (4) Tradicionalmente, el diagnóstico de meningitis criptocócica se realiza de forma directa mediante cultivos de *C. neoformans* o demostración de levaduras encapsuladas en preparaciones con tinta china de LCR (Gade 1991). Este último examen tiene una sensibilidad de 70-90% de los pacientes VIH (+) pero sólo un 50% en pacientes VIH (-), debido a la diferente carga de microorganismos en LCR (Bicanic 2005). (1) El cultivo se debe realizar en medios para hongos como el agar Sabouraud dextrosa, donde el *C. neoformans* forma colonias blancas de aspecto mucoso. Su temperatura óptima de crecimiento es entre los 30-35°C (Bicanic 2005) y debe ser incubado por un mínimo de 21 días (Denning 2003). (4) (1)

El cultivo para criptococo, método considerado como Gold Standard, posee una baja sensibilidad (50-80%) y tiene la desventaja de entregar el resultado en diferido (Saha2006). La alta proporción de falsos negativos se puede explicar porque se procesan pequeños

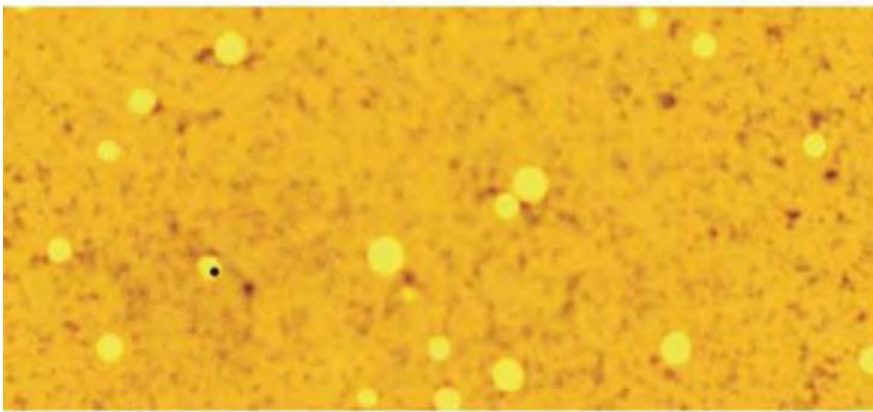
volúmenes de muestra (<5ml), no se utilizan los medios especiales para hongos, a pesar que 18 el *C. neoformans* puede crecer en medios convencionales, o los cultivos son desechados antes de tiempo (Denning 2003). (4)

El diagnóstico indirecto de meningitis criptocócica mediante serología es una técnica rápida que detecta antígenos capsulares en sangre o LCR. Este método puede utilizarse como complemento a los métodos directos para el diagnóstico clínico inicial (Saha2006). (11) Existen dos técnicas disponibles para la detección de antígeno polisacárido capsular: la aglutinación con látex y el inmunoensayo enzimático. Ambos métodos son rápidos y poseen un rendimiento similar (Gade 1991). Se prefiere, debido a su menor costo, la técnica de aglutinación con látex (Wheat 2006). (1)

En pacientes inmunocomprometidos la detección de antígenos es positiva en más del 95% de los casos (Denning 2003) La especificidad de estos exámenes es de alrededor de 95%. Causas de falsos positivos incluyen: factor reumatoideo, reacciones cruzadas con otros microorganismos como el *Trichosporon asahii* y *Capnocytophaga canimorsus* y contaminación de la muestra(Wheat 2006). (4) Altos títulos basales de antígeno

capsular en sangre o LCR se correlaciona con alta mortalidad durante el tratamiento agudo y mayor riesgo de recaídas durante la etapa de mantención. Sin embargo, el uso de niveles de antígeno tiene un rol limitado en la evaluación de respuesta a terapia antifúngica. No existe correlación entre los cambios en títulos de antígenos capsulares y resultados de tratamiento

inicial o riesgo de recaídas en etapa de mantención (Powderly 1994). (13) Los antígenos también pueden ser medidos en sangre, especialmente en pacientes VIH (+) en quienes una antigenemia positiva, a pesar de no presentar síntomas, requiere estudio de LCR para descartar meningitis criptocócica. La antigenemia persistente, aun con el resto del estudio negativo, es indicación de tratamiento específico (Feldmesser 1996). (7) Los anticuerpos contra *C. neoformans* pueden ser demostrados tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedad criptocócica. La medición de estos anticuerpos no es útil para el diagnóstico de meningitis criptocócica (Bicanic 2005, Wheat 2006). (1)



Fuente: Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. Revista Memoriza.com 2009; 5:34-44 (10)

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es lograr la erradicación de la infección mediante antifúngicos y el control del aumento de la presión intracraneal (Saag 2000). (1)

Erradicación de la infección

Tres drogas antifúngicas han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de meningitis criptocócica asociada a VIH (+) (Bicanic 2005, Saag 2000):

Anfotericina B: antifúngico polieno que actúa uniéndose a componentes de la membrana celular del hongo aumentando su permeabilidad y la salida de iones. Entre los efectos adversos más importantes se encuentra la nefrotoxicidad.

Fluconazol: triazol que inhibe la síntesis de ergosterol, componente de la membrana celular de los hongos. Sus efectos adversos se deben a la inhibición del citocromo P450 con la consecuente interacción con otras drogas.

Flucitosina: antifúngico que en presencia de una enzima que se encuentra en células bacterianas y fúngicas se convierte en 5-fluoruracilo, un análogo de pirimidina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.

Entre los efectos adversos se incluyen mielosupresión y alteraciones gastrointestinales.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B han sido probadas en meningitis criptocócica, presentando un menor perfil de toxicidad y menos efectos adversos en comparación a su formulación clásica, siendo una alternativa útil en pacientes seleccionados, como por ejemplo con insuficiencia renal (Saag 2000, Sloan 2009).

La flucitosina como monoterapia produce rápida resistencia, lo que no ocurre en combinación con anfotericina B (Bicanic 2005, Saag 2000). (1)

Ensayos clínicos demuestran que la terapia combinada con flucitosina y anfotericina B se asocia a aumento de la tasa de esterilización de LCR y disminuye la mortalidad a las dos semanas de tratamiento en comparación a Anfotericina B o fluconazol aislados. (van der Horst 1997). (13)

El esquema sugerido en EEUU y Europa consiste en una primera etapa de inducción compuesta por la combinación de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día en una dosis diaria endovenosa) con flucitosina (100 mg/kg/día dividida en 4 dosis, vía oral) durante las dos primeras semanas (Saag 2000, Denning 2003). Las recaídas están particularmente asociadas a la ausencia de flucitosina durante las primeras dos semanas de tratamiento (Saag 1999). Si la flucitosina no está disponible, es aceptable el tratamiento con anfotericina B aislada. Luego continuar con la etapa de consolidación con fluconazol 400 mg/día por 8 semanas o hasta que cultivos de LCR sean negativos (Saag 2000). (12)

Una reciente investigación de la Cochrane para el tratamiento de meningitis criptocócica en adultos VIH (+), con énfasis en áreas de recursos limitados, concluyó que no existen estudios que comparen los esquemas de tratamiento usualmente disponibles en estas regiones (Anfotericina B o fluconazol aislados), por lo que no es posible recomendar un esquema sobre otro. La recomendación de tratamiento sigue siendo la combinación de Anfotericina B y Flucitosina (Sloan 2009). (11)

El uso de antifúngicos intratecales o intraventriculares se ha utilizado en pacientes refractarios a tratamiento antifúngico parenteral. Debido a su inherente toxicidad y dificultad de administración se reserva para situaciones de salvataje (Polsky 2006). (14) (15)

Por último, es recomendable realizar una terapia de mantención como profilaxis secundaria debido al alto riesgo de recaídas luego del tratamiento agudo. Hay dos elementos claves para prevenir nuevos episodios de meningitis criptocócica: por un lado el control de VIH 21 mediante terapia antirretroviral agresiva y el uso de terapia antifúngica crónica con fluconazol 200 mg/día. Se recomienda tratamiento a permanencia o bien suspender luego de 12 a 18 meses de exitosa supresión de la replicación viral (Saag 2000). (11)

Manejo de Hipertension Intracraneana

El 50% de los pacientes con meningitis criptocócica asociada a VIH (+) presenta un aumento significativo de la presión de apertura (>25 cm H₂O) probablemente por obstrucción del flujo de LCR a través de las vellosidades aracnoidales. El cuadro generalmente se manifiesta por aumento de cefalea, compromiso de conciencia, papiledema y signos neurológicos focales, especialmente de pares craneanos (Graybill2000). (11)

El manejo de pacientes con presión de apertura elevada (>20 cm H₂O) se realiza mediante drenaje lumbar percutáneo hasta lograr presiones de cerrado < 20 cm de H₂O o 50% de la presión de apertura inicial. Se debe repetir el procedimiento diariamente hasta obtener presiones de apertura estables. En casos severos (>400 cm H₂O) o refractarios al drenaje lumbar percutáneo se puede instalar un drenaje lumbar. Si a pesar de este manejo se mantienen elevadas las presiones de apertura o progresa el compromiso neurológico, está indicada la derivación ventrículo-peritoneal (Saag 2000). (12).

PRONÓSTICO

Antes del uso de anfotericina, la meningitis criptocócica tenía un curso inevitablemente fatal (Feldmesser 1996, Diamond 1974). (7) La mortalidad de pacientes con diagnóstico de VIH (+) y criptococosis en la era pre- HAART y luego de la introducción de HAART es de 63,8% y 15,3% al año, respectivamente. Al seguimiento de los pacientes, la mortalidad a los 6, 12, 24 y 48 meses fue de un 32%, 54%, 76% y 92% en el periodo pre-HAART y de un 22%, 25%,34% y 42% en la era de HAART, observándose que la diferencia en mortalidad entre ambos grupos, se acentúa con el paso del tiempo (Lortholary 2006). (6) Un estudio retrospectivo comparó las características clínicas y de laboratorio al ingreso de 111 pacientes con meningitis criptocócica. Los factores que se asociaron a un pobre pronóstico incluyeron: condición de base, por ejemplo el uso de corticoides o neoplasia linforeticular; alteración del estado de conciencia; alta carga de microorganismos 22 medido a través del test de tinta china o títulos elevados de antígenos capsulares en sangre o LCR; cultivos positivos para criptococo en tejido extraneural; baja respuesta inflamatoria (LCR con menos de 20 leucocitos/ml) y presión de apertura aumentada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen reportes que indican que, tras una infección del parénquima cerebral, algunos pacientes presentan déficit neurológico y/o deterioro cognitivo, así como la muerte en casos más severos que pudiera estar relacionados con la meningitis criptocócica en pacientes sanos y con VIH. Es importante notar que las secuelas neurológicas por imagen que pueden ocurrir aún después del tratamiento adecuado. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, la correlación entre los hallazgos por imagen con la clínica en pacientes con criptococosis meníngea previamente sanos y con VIH no ha sido del todo establecida. Más aún, son escasos los estudios que demuestran las diferencias en la evolución por imagen en estos pacientes con meningitis criptocócica. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, se cuenta con las herramientas funcionales de resonancia magnética para la valoración, lo que proporciona una medida objetiva sobre los hallazgos por imagen y otras complicaciones inflamatorias por dicha patología a nivel del SNC. Por lo anterior, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

¿Demostrará diferencias en los hallazgos por imagen y cambios estructurales en los pacientes con meningoencefalitis criptocócica en pacientes previamente sanos y con el diagnóstico de VIH? ¿Ofrecerá información relevante para diferenciar el comportamiento por imagen con meningitis criptocócica en pacientes previamente sanos e inmunodeprimidos por VIH?

HIPÓTESIS

1: La meningoencefalitis criptocócica tiene diferente presentación por imagen en pacientes previamente sanos y en pacientes inmunodeprimidos.

2: Los hallazgos por imagen en pacientes previamente sanos con meningitis criptocócica son menos frecuentes que los encontrados en pacientes inmunocomprometidos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar hallazgos por imagen de cerebro y otros órganos en pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH, que asistieron al instituto de Neurología y Neurocirugía desde el año 2013 a mayo 2018.

Objetivos específicos:

1. Analizar los hallazgos de variables de Resonancia Magnética, Tomografía de cráneo-tórax y Radiografía de tórax y compararlos entre pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH.
2. Conocer el pronóstico por medio de imagen con pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH.
- 3.
4. Aportar información de la evolución por imagen de la enfermedad del paciente con criptococosis meníngea previamente sano y con VIH.

JUSTIFICACIÓN

La meningitis bacteriana criptocócica es una enfermedad con graves síntomas clínicos y complicaciones asociadas a infecciones, causando importante morbimortalidad. Por lo tanto el estudiar las características radiológicas y clínicas, que se presentan de forma más usual en estos pacientes, nos brindará información propia del Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Juárez Velazco, lo que implica un reflejo de la realidad nacional, al ser este el único hospital especialista en patologías neurológicas, ya que no existen precedentes de dicho estudio que reporten datos nacionales, de donde se obtenga información de las diferencias por imagen en pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH de base. Esta valoración para el clínico generaría datos de extrema utilidad, para orientar el diagnóstico temprano, disminuyendo el retraso en el manejo, hasta la aparición de tardados cultivos, así como disminuyendo el sobre diagnóstico de meningitis bacteriana, mejorando la morbilidad y mortalidad en pacientes no solo de 3er nivel, sino más aún en nivel primario y secundario, donde la gran mayoría de pacientes son conocidos por primera vez y en etapas tempranas del padecimiento. Por tanto, tomando en cuenta las ventajas de poder contar con una herramienta que nos permita dilucidar precozmente los hallazgos por imagen en pacientes previamente sanos y con VIH con meningitis criptocócica, se decide llevar a cabo esta investigación.

Meningoencefalitis criptocócica del SNC en sujetos VIH positivos (VIH +) y VIH negativos, se asocia con una alta morbilidad y mortalidad a pesar del tratamiento antimicótico óptimo. Así llevamos a cabo un análisis detallado de los hallazgos de imágenes de RM, tomografía y otros estudios de imágenes en pacientes VIH - y VIH + para identificar imágenes y hallazgos asociados con enfermedad refractaria. (Se ha definido la criptococosis refractaria como la persistencia de cultivos positivos de LCR después de 4 semanas de terapia antifúngica a una dosis efectiva). Entre las cuales se encuentran anomalías ventriculares, ependimitis y coroides la plexitis, esta última en un estudio anterior se observó en el VIH -, pero no en los sujetos VIH +. La inflamación y el daño neurológico en sujetos sin y con VIH con criptococosis del SNC pueden ayudar a medir gravedad de la enfermedad y guiar el enfoque terapéutico en esos pacientes.

METODOLOGIA

a) Diseño

Se realizará un estudio de tipo descriptivo cohorte retrospectivo.

b) Población y muestra

Población de consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; pacientes atendidos en Servicio de Neuroinfectología, a quienes se les haya diagnosticado tras valoración clínica de meningitis criptocócica con pacientes previamente sanos y con VIH, que cuenten con imágenes de resonancia magnética y Tomografía simples y contratadas con secuencias propias para observar hallazgos, con al menos un estudio basal al momento del diagnóstico.

C) Protocolo de Adquisición de Resonancia Magnética:

Los pacientes serán escaneados en los equipos disponibles en el servicio de Neuroimagen: Equipo de Resonancia Magnética 1.5 Tesla, General Electric, modelo Signa excite HDXT 1.05T y Equipo de Resonancia Magnética 3.0 Tesla, Siemens, modelo Magnetom Skyra. Adquiriendo todas las secuencias habituales usadas dentro del protocolo para estudio de encéfalo, que incluyen una secuencia 3D potenciado en T1 SPGR (Spoiled Gradient Echo) y/o BRAVO (Brain Volumen Imaging), con un espesor de corte de 5.0mm a un intervalo de 2.5mm. El campo de visión (FOV) de 250 mm (Magnetom) y 240 mm (Signa).

Tiempo de inversión 300ms, tiempo de repetición 15 ms, tiempo de eco 7ms, tamaño de la matriz 256x256, aproximadamente 160 cortes, con un tamaño del voxel de 1x1x1.5mm.

El tamaño de la matriz de 256x256 en ambos escáneres.

C-1) Protocolo de Adquisición de Tomografía Computada de Cráneo

120 kVp

350 mAs ref con CareDose4D

5 mm adq. 64 X 0.6 mm

Pitch 0.8

Tiempo de rotación del tubo 1s

Reconstrucciones de 1 y 3 mm.

C-2) Protocolo de Adquisición de Tomografía Computada de Tórax:

120 kVp

100 mAs ref con CareDose4D

1 mm adq 64 x 0.6 mm

Pitch 1.4

Tiempo de rotación del tubo 0.5 s

Reconstrucciones de 1 mm y una adicional de ventana pulmonar.

D) Criterios de selección para el estudio

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores a 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de Meningitis criptocócica tratados en el Servicio de Neuroinfectología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
3. Pacientes con al menos un estudio de RM en su expediente que cuenten con secuencia básicas.
4. Pacientes con al menos un estudio de TAC, en su archivo radiológico basal.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con deserción hospitalaria.
2. Pacientes que no tengan confirmado el diagnóstico de Criptococosis meníngea.
3. Pacientes que no tengan estudios de TAC y RM al momento de diagnóstico.
4. Pacientes que presenten otras patologías de base a nivel cerebral.
5. Pacientes con neoplasias sistémicas conocidas.
6. Trastornos neurológicos conocidos que pueden afectar al SNC.
7. Pacientes con acontecimientos recientes de vida graves que pudieran haber interferir en la valoración neuropsicológica.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con diagnóstico de Meningitis criptocócica en pacientes previamente sanos y con VIH, tratados en el Servicio de Neuroinfectología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, que durante la revisión de expedientes no terminaron con diagnóstico de meningitis infecciosa criptocócica.
2. Pacientes menores de 18 años.
3. Pacientes en los que se decida por algún motivo no realizar participar en este estudio.
4. Pacientes que no tengan estudio de resonancia y tomografía.

E) Operacionalización de variables

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Naturaleza	Dimensión o Medida	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido de una persona desde su nacimiento	Independiente	Cuantitativa Continua		Nominal
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer	Nominal
Radiografía de Tórax	Examen de diagnóstico por rayos X, genera imágenes del corazón, pulmones, vías respiratorias, vasos sanguíneos y los huesos	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Normal Anormal	Nominal
Cardiomegalia	Aumento patológico del tamaño del corazón	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Cefalización del Flujo Pulmonar	Redistribución del flujo sanguíneo desde las zonas pulmonares inferiores a las superiores.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Neumonía	Es una inflamación de los espacios alveolares de los pulmones.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Incremento de la Cava Superior	Aumento de las dimensiones de la vena Cava	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
TAC de Tórax	Prueba indolora, utilizada una máquina especial de emisión de rayos X para tomar imágenes	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Normal Anormal	Nominal
Caverna	Excavación ulcerosa que queda después de la evacuación del pus de un absceso	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Derrame Pericárdico	Acumulación anormal de líquido en la cavidad pericárdica	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Incremento del tronco Pulmonar	Aumento de grosor del tronco pulmonar	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Engrosamiento del Intersticio	Trastornos en los cuales los tejidos pulmonares resultan inflamados y dañados.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Bronquiectasia	Dilatación permanente de uno o varios bronquios.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Derrame Pleural	Es una acumulación anormal y excesiva de este líquido	Dependiente	Cualitativa Politómica	Bilateral Unilateral Negado	Nominal

VALORACIÓN DE LA VOLUMETRÍA AUTOMATIZADA EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS INFECCIOSA CRÓNICA

Alteraciones en la TAC de craneo	Imágenes fuera de la anatomía normal	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Isquemia	Cese del riego sanguíneo por vaso sanguíneo obstruido	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Reforzamiento Meníngeo	Trastorno irritativo de las membranas que recubren al sistema nervioso central (meninges)	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Otras	Alteraciones que no se tomaron en cuenta en los hallazgos posibles frecuentes	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No por TAC	Nominal
Alteraciones en la RM	Imágenes fuera de la anatomía normal vistas en Resonancia	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Isquemia en RM	Cese del riego sanguíneo por vaso sanguíneo obstruido	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Leucopatía	Daños ocasionados en la sustancia blanca y gris.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección al Lóbulo Temporal por RM	Alteración de la forma, señal y tamaño del lóbulo temporal	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Reforzamiento Meníngeo en RM	Trastorno irritativo de las membranas que recubren al sistema nervioso central (meninges)	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Otras	Alteraciones que no se tomaron en cuenta en los hallazgos posibles frecuentes	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Engrosamiento Esclera Posterior	Inflamación Ocular	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Hemorragia Retina	Sangrado de los vasos sanguíneos de la retina en el interior de su ojo. La retina es una capa delgada que cubre la parte posterior de su ojo.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Otros Hallazgos Globo Ocular	Otras patologías no tomada en consideración como hallazgos posibles a encontrar	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Seno Cavernoso	es un componente del sistema venoso del endocráneo, es un gran grupo de venas de pared fina que forman una cavidad limitada por el esfenoides, situado lateralmente con respecto a la silla turca y al hueso temporal del cráneo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Hipofisitis	Inflamación de la glándula hipófisis	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Infundíbulo Selar	Porción de la glándula hipófisis en forma de embudo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Aracnoiditis Basal	Inflamación de la aracnoide	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal

VALORACIÓN DE LA VOLUMETRÍA AUTOMATIZADA EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS INFECCIOSA CRÓNICA					
Afección Cutánea	Enfermedad de la piel	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección Faringomucoso	Enfermedad del tracto respiratorio superior	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Masa en Cuello	Lesión localizada a nivel del cuello	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Incremento Tamaño Glándulas Salivales.	Aumento de tamaño de las glándulas salivales	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección Tiroidea	Alteración en forma, tamaño a nivel de la glándula tiroides	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Incremento Número Ganglios en Cuello	Aparición de adenopatías palpables en la región del cuello	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Incremento Tamaño Ganglios en Cuello	Aumento del tamaño normal de los ganglios del cuello	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Esofagitis	Inflamación, irritación o hinchazón del esófago	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección G. Mamaria	Alteraciones o presencia de lesiones en las mamas	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección Cardiovascular	Alteraciones en la anatomía del corazón	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Hepatomegalia	Aumento del tamaño del corazón	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Enterocolitis	Inflamación aguda o crónica del intestino delgado y del colon	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección G. Adrenales	Alteración en su anatomía de las Glándulas Adrenales	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Afección Próstata	Alteraciones en la forma de la glándula protática	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Osteoarticular	Afectan a los huesos, cartílagos, tendones y/o articulaciones	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Doppler TC	Estudio para valorar el flujo cerebral	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Alteración en Doppler	Afectación del flujo normal del cerebro	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Vasculitis Leve	Inflamación leve de las arterias cerebrales	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Vasculitis Moderada	Inflamación moderada de las arterias cerebrales	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Vasculitis Severa	Inflamación severa de las arterias cerebrales	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal

ACA Izq	Arteria que se origina en la arteria carótida interna izquierda	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
ACP Der	Arteria que se origina en la arteria carótida interna izquierda	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
ACP Izq	Es la que se originan en la bifurcación de la arteria basilar	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Cambios Atróficos	Es considerada como una variante o forma enfermedades raras, enfermedades degenerativas y atróficas	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Criptococoma	Lesión producida por el criptococo es un hongo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Hidrocefalia	Aumento anormal de la cantidad de líquido cefalorraquídeo en las cavidades del cerebro	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Descenso de Amígdalas por TAC y RM	Protrusión de las amígdalas cerebrales mas de 5 mm.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal
Edema por TAC y RM	acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares del cerebro	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Nominal

F) Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos, para las variables continuas, proporciones y porcentajes para variables nominales. Utilizando SPSS software estadístico, edición

20.0 (SPSS). La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

G) Consideraciones éticas

Es un trabajo ético ya que no interfiere en el diagnóstico y manejo del paciente, se mantuvo la confidencialidad de datos los pacientes y de los hallazgos encontrados en los estudios de imagen, utilizando los expedientes de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión; previo consentimiento informado.

D) Consideraciones financieras

Aporte Financiero: Ninguno ya que son estudios programados realizados de consulta externa por sus médicos tratantes que requieren el estudio de imagen para seguimiento de la enfermedad.

Recursos con los que se cuenta: Se cuenta con los servicios utilizados en el Instituto en el Servicio de Neuroimagen y que son parte de lo que el paciente paga por su atención, se paga

una parte proporcional o la totalidad del estudio de acuerdo a evaluación socioeconómica a la cual se somete al paciente. Además de ser estos estudios parte de su protocolo de atención.

Humanos: Investigador y pacientes Físico: área y equipos:

1. Equipo de Resonancia magnética 1,5 Tesla, General Electric, modelo Signa excite HDXT 1,5T
2. Equipo de Resonancia magnética 3 Tesla, Simens, modelo Magnetom Skyra.
3. Recursos a solicitar: Ninguno

Análisis del costo por paciente este es relativo ya que se fija a través de trabajo social y es parte de la atención normal de paciente y control.

RESULTADOS

La edad media de las personas con meningitis criptocócica previamente sanas fue de 30-50 años al momento del escaneo; mientras que la edad promedio de las personas con meningitis criptocócica con VIH positivo fue de 35 años.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el incremento de la silueta cardiopericárdica, esto es debido a que, en su mayoría, los pacientes con VIH presentan esta característica (incremento de tamaño del ventrículo izquierdo), mientras que los pacientes sin VIH, la distribución es homogénea ($p= 0.013$).

En cuanto a la cefalización del flujo pulmonar, se observa que los pacientes con meningitis criptocócica con VIH positivo muestran mayor cefalización del flujo que los que aquellos pacientes sin HIV; esta característica tiene una distribución homogénea, sin embargo, la mayoría de los pacientes sin VIH no la presentan, lo cual es estadísticamente significativo ($p= 0.027$).

La distribución de los pacientes con VIH que presentaron o no engrosamiento del intersticio pulmonar es homogénea; por otro lado, los pacientes sin VIH en su mayoría no presentan esta característica ($p= 0.007$).

En los pacientes con VIH, el derrame pleural unilateral o bilateral, se presenta en igual proporción, mientras que la mayoría de los pacientes sin VIH no presentan derrame pleural ($p= 0.023$).

Todos los pacientes con meningitis criptocócica con VIH positivo, presentaron alteraciones al SNC en la TAC, y con la aplicación del medio contraste; por el contrario, los pacientes sin VIH no presentaron esta alteración en su mayoría ($p<0.001$). La mayoría de los pacientes con VIH, presentan otras características por TAC como edema cerebral y presencia de válvula ventricular por hidrocefalia, mientras que, los pacientes sin VIH pueden o no presentarlas ($p= 0.027$).

En cuanto a la Resonancia Magnética, los pacientes con VIH presentan alteraciones, mientras que la mayoría de los pacientes sin VIH no las presentan ($p < 0.001$), otra de las características es el reforzamiento meníngeo, el cual se encontró en los pacientes con VIH, a diferencia de los pacientes sin VIH en donde la mayoría no presenta esta característica ($p = 0.015$).

Los pacientes con VIH en su mayoría presentan otras alteraciones por este método de estudio, como edema cerebral, presencia válvula ventricular y aumento de la glándula lacrimal; mientras que esto no sucede en los pacientes sin VIH ($p < 0.001$). Al evaluar los globos oculares, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de comparación, en el engrosamiento de la esclera posterior ni la hemorragia de retina, sin embargo; al caracterizar otros hallazgos aumento de tamaño de las glándulas lacrimales, éstos no se presentaron en los pacientes sin VIH, pero, en los pacientes con VIH, estos hallazgos pueden presentarse o no ($p = 0.044$). Se observa que, tanto en los pacientes con VIH como en el grupo de comparación, no presentan hipofisitis, sin embargo esta tendencia es más marcada en los pacientes sin VIH ($p = 0.020$).

Por otro lado, tanto la afección cutánea y la afección faringomucosa, son características que tienden a no presentarse en los pacientes sin VIH y con VIH, pero estas características resaltan en el grupo de pacientes sin VIH, ya que ninguno de ellos las presentó ($p = 0.001$, $p = 0.010$ respectivamente).

Al evaluar la existencia de masa en cuello se observó que es poco común encontrar este hallazgo en los pacientes con VIH, mientras que los pacientes sin VIH esta característica no se observó ($p = 0.005$). Se estudiaron dos características de los ganglios del cuello, número y tamaño, en las que se encontró que tanto en los pacientes con VIH como en los pacientes sin

VIH tienden a no presentar incremento en estas características, sin embargo, los pacientes sin VIH esta tendencia se acentúa. ($p= 0.020$, $p= 0.020$ respectivamente).

Así mismo, se observó que en ambos grupos de comparación la afección cardiovascular y la enterocolitis, tienen una presentación poco frecuente, y esto se comprueba ya que, en los pacientes sin VIH, no se registró ninguna afección de este tipo ($p= 0.041$, $p= 0.041$ respectivamente). La vasculitis leve en el grupo de pacientes con VIH se presenta en menor frecuencia, a diferencia de los pacientes sin VIH en donde la presentación de este hallazgo es homogénea ($p= 0.006$). En contraste con la vasculitis moderada, en donde se encontró que los pacientes con VIH esta predomina, y esto es inverso a lo que se observa en los pacientes sin VIH ($p < 0.001$).

Para las variables de vasculitis con afección es estos territorios: ACM, ACA y ACP, derecha e izquierda, se observó que todos los pacientes con VIH presentaron estas características, mientras que en el grupo sin VIH predominó la ausencia de estos hallazgos ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ respectivamente).

Se observaron cambios atróficos en los pacientes con VIH, a diferencia de los pacientes sin VIH en donde este hallazgo se encontró en la mitad de los pacientes ($p < 0.001$). La hidrocefalia tiende a presentarse en los pacientes con VIH, mientras que este es un hallazgo poco frecuente en los pacientes sin VIH ($p = 0.001$).

DISCUSION

En este estudio, cabe mencionar que la muestra no sobrepasa los 50 pacientes; sin embargo, los hallazgos encontrados por imagen son interesantes.

La sumatoria de las variables: Isquemia y reforzamiento meníngeo para la tomografía computada contrasta de cráneo; así como la sumatoria de isquemia, reforzamiento meníngeo, leucopatía y afección del lóbulo temporal en pacientes con meningoencefalitis criptocócica con HIV positiva, resulta útiles ($p < 0.001$), para discriminarla del meningoencefalitis criptocócica sin HIV.

En esta revisión, no encontramos criptocomas, en ninguno de los dos grupos de trabajo.

La mitad de la población de los pacientes con HIV positivo presenten pérdida de volumen tanto cerebelos, como supratentorial (cortico-subcortical); y la mitad de esta misma población presenta hidrocefalia. Todos los pacientes con meningoencefalitis criptocócica con HIV vasculitis moderada, con afección en los territorios: ACM, ACA Y ACP, bilateral.

CONCLUSIONES

- En este estudio la edad media de las personas con meningitis criptocócica previamente sanas fue de 30-50 años al momento del escaneo; mientras que la edad promedio de las personas con meningitis criptocócica con VIH positivo fue de 35 años.
- Los pacientes con VIH presentan (incremento de tamaño del ventrículo izquierdo), mientras que los pacientes sin VIH, la distribución es homogénea.
- En este estudio la cefalización del flujo pulmonar, se observa en los pacientes con meningitis criptocócica con VIH positivo, al contrario de aquellos pacientes sin HIV.
- En este estudio la distribución de los pacientes con VIH que presentaron o no engrosamiento del intersticio pulmonar es homogénea; por otro lado, los pacientes sin VIH en su mayoría no presentan esta característica.
- El estudio demuestra que los pacientes con VIH, el derrame pleural unilateral o bilateral, se presenta en igual proporción, mientras que la mayoría de los pacientes sin VIH no presentan derrame pleural.
- El estudio demostró que todos los pacientes con meningitis criptocócica con VIH positivo, presentaron alteraciones al SNC en la TAC, (Edema cerebral y presencia de válvula ventricular por hidrocefalia,) y con la aplicación del medio contraste (Reforzamiento meníngeo); por el contrario, los pacientes sin VIH no presentaron esta alteración en su mayoría.

- En cuanto a la Resonancia Magnética, los pacientes con VIH presentan alteraciones (Reforzamiento meníngeo, edema cerebral, presencia válvula ventricular y aumento de la glándula lacrimal), mientras que la mayoría de los pacientes sin VIH no las presentan.
- En este estudio de observo que la vasculitis con afección es estos territorios: ACM, ACA y ACP, derecha e izquierda, se observó que todos los pacientes con VIH, mientras que en el grupo sin VIH predominó la ausencia de estos hallazgos.
- Se observaron cambios atróficos en los pacientes con VIH, a diferencia de los pacientes sin VIH en donde este hallazgo se encontró en la mitad de los pacientes.
- La hidrocefalia tiende a presentarse en los pacientes con VIH, mientras que este es un hallazgo poco frecuente en los pacientes sin VIH.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Criptococosis. En: Micología médica ilustrada. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2008;239-246.
2. Bava A, Trombetta L, Galache V. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. Acta Bioquím Clín Latinoam 2010;44(1):33-36.
3. Ballesteros M, García I, Daudén E, y col. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. Actas Dermosifiliogr 2004;95(9):574-7.
4. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2005 Apr 18;72:99-118.
5. Botero JC, Ruiz J, Márquez S. Criptococosis en un paciente inmunocompetente. Informe de un caso. Revista CES Medicina 2003;17(1):51-56.
6. Cancela R. Manifestaciones cutáneas del SIDA. Rev Fac Med UNAM 2003;46(4):162- 165.
7. Cancela R, Méndez P, Padilla MC, et al. Criptococosis cutánea diseminada y sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA. Reporte de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2005;14(1):26-30.
8. Cox, GM, Perfect, JR. Cryptococcus neoformans var neoformans and gattii and Trichosporon species. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections (9th Ed), Edward, LA (Ed), Arnold Press, London 1997.
9. Carrada BT. Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Int Met 2004;20(5):392-395.
10. Calderón F et al. Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico Revista Memoriza.com 2009; 5:34-44 ISSN 0718-7203
11. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA; British Society for Medical 41
12. De Kok E, Cirocco A, Ruiz A. Criptococosis diseminada: a propósito de un caso. Dermatología Venezolana 2004;42(1):22-24.

13. Mycology. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis.* 2003 Apr;3(4):230-40.
14. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med.* 1974 Feb;80(2):176-81.
15. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, Casadevall A. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996 Oct;23(4):827-30.
16. Franzot, SP, Salkin, IF, Casadevall, A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37:838.
17. Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS, Gilligan P, Kelly W, Wait K, Greer D, Pinilla M, Kaplan RL. Comparison of the PREMIER cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection.
18. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses 19. Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000 20. Gordon SB, Walsh AL, Chavonda M et al. (2000) Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clin Infect Dis*, 31, 53–57.
21. Kwon-Chung, KJ, Boekhout, T, Fell, JW, Diaz, M. *Taxon* 2002; 51:804. 42
22. Mirza SA, Phelan M, Rimland D (2003) The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*, 36, 789–794.
23. Murakawa, GJ, Kerschmann, R, Berger, T. Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132:545.

24. Padilla M, Alonzo L, Novales J, y col. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(1):13-20.
25. Revenga F, Paricio J, Nebreda T. Criptococosis. *Piel* 2001;16:329-334.
26. Bennett, J. Dolin, R. Blaser, M. Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica. Octava Edición. 2016. Volumen 2; H (88): 1136-1193.
27. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:317– 28.
28. Sáenz B, Hernandez-Pando R, Fragoso G, Bottasso O, Cárdenas G. The dual face of central nervous system tuberculosis: A new Janus Bifrons? *Tuberculosis* 93 (2013) 130e135.
29. Nau R, Soto A, Bruck W. Apoptosis of neurons in the dentate gyrus in humans suffering from bacterial meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:265–74.
30. Free SL, Li LM, Fish DR, et al. Bilateral hippocampal volume loss in patients with a history of encephalitis or meningitis. *Epilepsia* 1996; 37:400–05.
31. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 2006; 129:333–45.
32. Piotr Czupryna, et al. MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis, *Infectious Diseases*, 2016 48:1, 1-8, DOI: 10.3109/23744235.2015.1083119
33. Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, et al. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:118–23.
34. Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49:741–57.
35. Focke NK, Helms G, Casper S, et al. Multi-site voxel-based morphometry—not quite there yet. *Neuroimage* 2011; 56:1164–70 *AJNR*.
36. Chen et al. Structural deficits and cognitive impairment in tuberculous meningitis. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:279 DOI 10.1186/s12879-015-1011-z.
37. Fice NK, Kallenberg K, Mohr A, Djukic M, Nau R, Schmidt H. Distributed, limbic gray matter atrophy in patients after bacterial meningitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(6):1164–7.

- 38.de Jonge RC, Swart JF, Koomen I, Rombouts SA, Gemke RJ, Barkhof F, et al. No structural cerebral differences between children with a history of bacterial meningitis and healthy siblings. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1390–6.
- 39.Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2017. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html .
- 40.Chin JH. Meningitis tuberculosa: desafíos diagnósticos y terapéuticos. *Neurología: práctica clínica.* 2014; 4 (3): 199-205. doi: 10.1212 / CPJ.0000000000000023.
- 41.Mehmet Turgut, et al. Tuberculosis of the Central Nervous System, Pathogenesis, Imaging, and Management. Springer International Publishing AG 2017
- 42.Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol.* 2011; 6:1067-1082.
- 43.Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections : pathophysiology , diagnosis and treatment. *Nat Publ Gr [Internet].* 2016;12(11): 662–74.
- 44.Thwaites, Guy E et al. Meningitis tuberculosa: más preguntas, todavía muy pocas respuestas *The Lancet Neurology*, 2013 Volumen 12, Número 10, 999 – 1010
- 45.Le Thi Phuong Thao, et al; Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis, *Clinical Infectious Diseases*, cix849, <https://doi.org/10.1093/cid/cix849>.
- 46.Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-699.

47. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJV, Mehta Z, Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke* 2010; 41:1290-1293.
48. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2010;(19):1717-725
49. Fischl, Bruce. "FreeSurfer". *NeuroImage* 62.2 (2012): 774-781.
50. Anderson, N.E. et al. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand *Journal of Clinical Neuroscience*, 2010. Volume 17 , Issue 9 , 1114 – 1118.

APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

FECHA:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo de Investigación N°

¹ Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Investigadores responsables:

1. Dra. Xilonem Segovia Moreno Pino
2. Dra. Rosa Delia Delgado Hernández.

Se me ha invitado a participar en el proyecto de investigación de esta institución titulado **Comparar hallazgos por imagen de cerebro y otros órganos en pacientes con criptococosis meníngea en pacientes previamente sanos y con VIH, que asistieron al instituto de Neurología y Neurocirugía desde el año 2013 a mayo 2018.**

que tiene como objetivo realizar medir el posible grado de atrofia en un paciente que haya sido diagnosticado de meningoencefalitis infecciosa crónica.

Como parte del estudio se me practicara el estudio de resonancia magnética como solicita mi médico tratante, que durará aproximadamente de 40-50 minutos. Sin embargo por razones de su seguridad, es necesario avisar al **médico investigador si es que poseo una prótesis, dispositivo metálico o marcapasos en el cuerpo**, pues estos no me permitirían ser candidato para el estudio.

La información será registrada será completamente confidencial, de uso exclusivo por personal médico de la institución.

Mi participación será completamente voluntaria y entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración e información sobre esta investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma, así como el derecho de no aceptar participar sin que esto afecte mi atención médica en el futuro. En caso de dudas sobre sus derechos como paciente, usted puede comunicarse con el comité de Bioética de esta Institución al Tel. 56-06- 38-22 extensión 5027. En caso de dudas sobre el estudio usted puede contactar a la Dra. Mónica Mariela Cajas Palomino en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" al 5568019103.

Habiendo leído y comprendido la información en su totalidad previamente descrita sobre el estudio y aclarandotodas mis dudas con respecto a mi participación en el proyecto, autorizo a los investigadores por medio de mifirma en la presente forma incluirme en este proyecto de investigación a condición deque en todo momento se mantenga el secreto profesional.

Nombre y firma del paciente.

Firmas