



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA CRYPTOCOCOSIS  
MENÍNGEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS EN EL  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DURANTE EL PERIODO DE  
TIEMPO DEL 2012 A 2017”**

**TÉSIS:**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. ANDRÉS FELIPE ZAPATA MARÍN**

**ASESOR:**

**DR. JUAN PABLO RAMÍREZ HINOJOSA  
SUBDIRECTOR DE EPIDEMIOLOGÍA E INFECTOLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

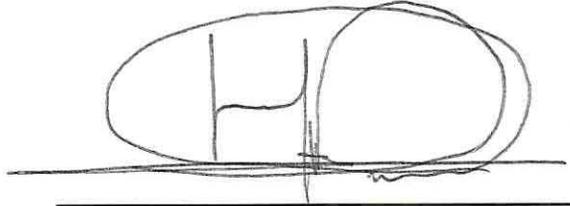
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

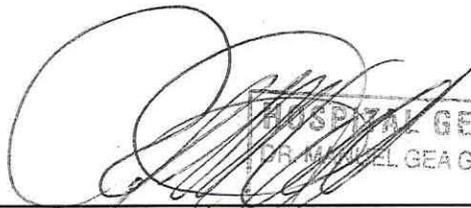
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

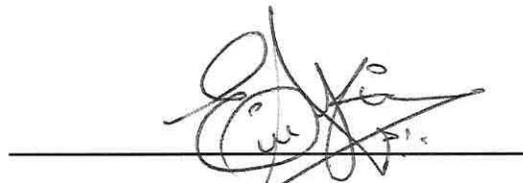
**AUTORIZACIONES**



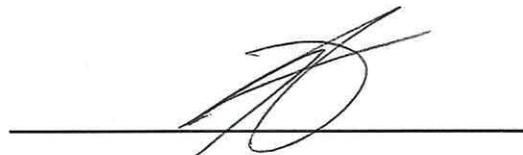
**Dr. Héctor Manuel Prado Calleros.**  
**Director de Enseñanza e Investigación.**



**Dr. José Pablo Maravilla Campillo.**  
**Subdirector de Investigación Biomédica.**



**Dra. Érika Karina Tenorio Aguirre.**  
**Jefe de la División de Medicina Interna y**  
**Profesor Titular del curso de Medicina Interna.**



**Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa.**  
**Subdirector de Epidemiología e Infectología y Asesor metodológico.**

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA CRYPTOCOCOSIS  
MENÍNGEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS EN EL  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DURANTE EL PERIODO DE  
TIEMPO DEL 2012 A 2017”**

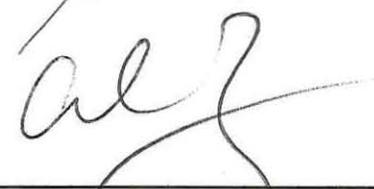
Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección de Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa con el apoyo de Dra. Érika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

**COLABORADORES:**



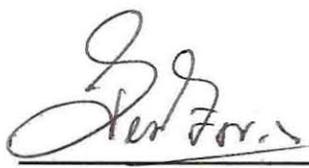
---

**Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa**  
**Investigador Principal**



---

**Dr. Andrés Felipe Zapata Marín**  
**Investigador Asociado Principal**



---

**Dr. Juan Pablo Venzor Castellanos**  
**Investigador Asociado**



---

**Dra. Estefanía Sienna Iracheta**  
**Investigador Asociado**

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-76-2018** presentado por el Dr. Andrés Felipe Zapata Marín y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa con fecha Febrero de 2019 para su impresión final.



**Dr. José Pablo Maravilla Campillo.**  
Subdirector de Investigación Biomédica



**Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa.**  
Investigador Principal

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis pacientes por ser mi fuente de conocimiento y educación,

a mi familia por ser mi fuente de motivación,

A todos mi docentes porque me han definido como profesional,

Y a mis coinvestigadores y colegas

por compartir sus ciencias y pensamiento universal.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.
2. INTRODUCCIÓN.
3. MATERIALES Y MÉTODOS.
4. RESULTADOS.
5. DISCUSIÓN.
6. CONCLUSIONES.
7. BIBLIOGRAFÍA.
8. TABLAS Y DIAGRAMAS.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La Cryptococosis Meníngea (CM) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad de la población infectada con el virus de inmunodeficiencia humana a nivel mundial, siendo necesario conocer la historia natural de esta infección oportunista en los pacientes con VIH del Hospital General Dr. Manuel Gea González puesto que su presentación clínica y los tratamientos disponibles pueden ser variables en su gravedad y desenlaces resultantes, respectivamente. De esta manera, se caracterizan las necesidades asistenciales de una población vulnerable que necesita de intervenciones específicas y preparar el inicio oportuno del tratamiento antirretroviral. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, observacional, con información expedientes clínicos y resultados de laboratorios clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad, sin distinción de género, con diagnósticos confirmados de cryptococosis meníngea e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” entre el 1° de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2017. Se identificaron 40 expedientes de pacientes para tamizar. Se describieron las características epidemiológicas y clínicas las cuales incluyeron datos de diagnóstico y clasificación de la infección por VIH, además de diagnóstico microbiológico o serológico de cryptococosis meníngea, laboratorios generales al ingreso de su hospitalización, imágenes diagnósticas e intervenciones terapéuticas farmacológicas. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y frecuencias para las variables cualitativas. **RESULTADOS:** Se incluyeron 23 casos al análisis. Se encontraron 4 defunciones. Sexo masculino en el 87% con diagnóstico previo de infección por VIH en el 75%. La CM se presentó en el contexto de una inmunodeficiencia grave y una alta viremia detectable. El 22% de los pacientes presentaron signos de meningismo. En el LCR, los hallazgos de meningitis crónica estuvieron presentes en más del 58% de los casos. La confirmación microbiológica de presencia de *Cryptococcus spp* en LCR se dio en el 90% de los casos por cultivo fúngico de LCR. Se reportaron 4 defunciones durante el tratamiento de inducción: 3 casos en el grupo de Anfotericina B + Fluconazol y 1 caso en Fluconazol monoterapia. **CONCLUSIONES:** La CM presenta características epidemiológicas y clínicas semejantes a las reportadas en otras series. El cultivo fúngico fue el método diagnóstico con mayores resultados positivos (90% de los casos). Los tratamientos antifúngicos utilizados fueron alternativas a la recomendación de primera línea. **Palabras clave:** VIH, SIDA, *Cryptococcus spp*, Cryptococosis meníngea, Meningitis.

## INTRODUCCIÓN

La cryptococosis meníngea (CM) es la forma más frecuente de presentación de la cryptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) reportándose prevalencias entre 5 y el 8% de todos los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) antes de la era de la terapia antirretroviral (TAR) efectiva en los países desarrollados(1). Actualmente, para el mismo escenario y algunos países en desarrollo, los casos nuevos son menores debido al mayor acceso a la TAR(2), el uso de tamizaje con serología para cryptococosis diseminada como predictor de meningitis sintomática y muerte (3). Recientemente, se ha estimado una prevalencia mundial de antigenemia para *Cryptococcus spp.* del 6% para pacientes con menos de 100 células CD4/mL con una incidencia de 223.100 casos de CM mundialmente para el año 2014 con el África Subsahariana representando el 75% del total de los casos con una mortalidad reportada de 181.100 casos para el mismo año. Se ha atribuido a la CM la responsabilidad del 15% de las muertes relacionadas al SIDA a nivel mundial (1). Para América latina, en el año 2013 se estimaron 54.400 casos anualmente de CM, siendo esta región la tercer a nivel global con mayor número de casos (4). En el caso de México, no se conocen datos recientes de prevalencia de CM en pacientes con infección por VIH, se han reportado anteriormente algunas series de casos y otros reportes de evidencia microbiológica (5-8).

### ***Microbiología***

Existen dos especies de Cryptococo que infectan al humano, *C. neoformans* y *C. gattii* y se asocian frecuentemente con enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos incluyendo

pacientes con infección por VIH con enfermedad avanzada. Se reconoce que se encuentran distribuidas mundialmente dos variedades de *C. neoformans* (*var. grubii* y *var. neoformans*) y se relacionan con el guano de las palomas y a cierto tipos de árboles como al eucalipto, abetos, robles y otros tropicales(9).

El pulmón es el sitio de entrada de esporas generándose así una enfermedad pulmonar manifiesta en neumonía, criptococoma o derrame pleural o se alcanza la diseminación hematógena en ruta hacia los espacios subaracnoideos o espacios de Virchow-Robins para seguidamente generarse una meningitis o meningoencefalitis. Además se pueden encontrar casos de compromiso diseminado con afección principalmente a piel, hueso u otros tejidos (9-10).

### ***Manifestaciones clínicas***

La CM usualmente se presenta con un cuadro neurológico subagudo de meningismo o meningoencefalitis, acompañado de sintomatología inespecífica como fiebre, deterioro del estado general y cefalea, la cual se reporta con una frecuencia de hasta el 32% de los casos. Los signos clásicos de meningismo solo se han reportado escasamente en las series de casos, entre el 13 al 20% de los pacientes (11-12). Se entiende que otras manifestaciones encefalopáticas como la letargia, la alteración en el estado del despierto, los cambios de personalidad y la pérdida de la memoria, se asocian con la presencia de hipertensión endocraneana.

La criptococosis es usualmente diseminada en el paciente con infección por VIH. El compromiso dermatológico puede ofrecer una variedad de manifestaciones, siendo lo más común, la presencia de lesiones umbilicadas que semejan al molusco contagioso. El compromiso pulmonar en común

en algunos paciente con síntomas de tos y disnea. Los hallazgos radiológicos de tórax compatibles con enfermedad pulmonar son imágenes de consolidaciones lobares o infiltrados nodulares. Es de resaltar que la enfermedad pulmonar por *Cryptococo* puede presentarse como un síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o imitar una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

### ***Diagnóstico***

El abordaje de la CM y su diagnóstico confirmado requiere de una punción lumbar inicial con el análisis del LCR donde usualmente se encuentra una pleocitosis linfocitaria, un nivel bajo o normal de glucosa en el LCR y ligero aumento de proteínas. Las presiones de apertura elevadas por encima de 25 cm H<sub>2</sub>O se han reportado en la mayoría de pacientes con CM y el retraso en su reconocimiento y manejo puede conllevar a una respuesta clínica menos rápida y muerte(13).

La CM puede ser diagnosticada por medio de cultivo fúngico, microscopía o serología del LCR. Los hemocultivos y cultivos de LCR son positivos en el 55 y 95% de los pacientes sin tratamiento y el crecimiento de las colonias puede ser apreciado en los primeros 7 días de incubación. La tinta China es la tinción de elección en el estudio del LCR con una sensibilidad entre el 60 y 80%(14). El antígeno cryptocóccico detectado por serología en plasma, es positivo tanto en enfermedad meníngea como extrameníngea y puede ser positivo aún semanas a meses antes del inicio de la sintomatología(11). Se recomienda por técnicas de aglutinación en látex, inmunoensayos enzimáticos, entre otros novedosos como prueba de *dipstick*. Un resultado de serología positiva debe indicar la realización de una punción lumbar con la finalidad de descartar compromiso meníngeo al igual que la realización del tamizaje por este mismo método a todos los

pacientes con recuentos  $\leq 100$  células CD4/uL, en especial aquellos con  $\leq 50$  células CD4/uL, se recomienda actualmente para la detección oportuna esta infección oportunista(14).

### ***Tratamiento***

El tratamiento de la CM consiste en 3 momentos farmacológicos determinados por fases continuas de inducción, consolidación y mantenimiento. La fase inicial de inducción se recomienda actualmente por la DHHS una combinación de Anfotericina B intravenosa con Flucitosina vía oral, siendo de preferencia las presentaciones de Anfotericina B lipídicas ante la presentación deoxicolato en pacientes que experimentan lesión renal aguda por toxicidad farmacológica o están en riesgo de presentarla junto a Flucitosina oral (14).

Existen pocos estudios comparativos entre los tratamientos históricamente convencionales para la CM en pacientes con infección por VIH. Los datos más reconocidos están obtenidos por el protocolo de tratamiento comparativo de Anfotericina deoxicolato a dosis estándar de 0,7 mg/Kg al día contra Anfotericina liposomal en dos brazos de dosis de 3 y 6 mg/Kg al día, concluyéndose que los tres brazos de tratamiento son iguales de eficaces contra la CM en pacientes con SIDA, aunque la incidencia de efectos adversos fue menor en el grupo tratado con la dosis de Anfotericina liposomal de 3 mg/Kg (15). Se han descrito otros esquemas alternativos en inducción, siendo la opción de Anfotericina B deoxicolato con Fluconazol a dosis de 800 mg al día una de las más llamativas para escenarios con recursos limitados donde no se dispone de Flucitosina o situaciones clínicas especiales. El tratamiento en monoterapia con Fluconazol solo está recomendado en casos de pacientes quienes no toleran la Anfotericina B en cualquiera de sus presentaciones o quienes no responden al tratamiento estándar, aunque la desventaja descrita

de esta alternativa es un mayor tiempo de esterilización del LCR y como consecuencia mayor mortalidad a dos semanas asociada en el análisis univariado (HR 3,0 por cada disminución de la tasa del cuartil de esterilización IC 95% 1.1 – 8.5,  $p=0,01$ )(16). Recientemente, se han evaluado estrategias de combinación de terapia oral con un esquema de Fluconazol junto a Flucitosina en comparación con Anfotericina B más Flucitosina en dos brazos de duración de terapia entre 1 o 2 semanas como fase de inducción (17). Los resultados obtenidos en este estudio, destacan la alternativa de tratamientos orales como opción eficaz y segura para escenarios de recursos limitados donde no se encuentran disponibles los tratamiento parenterales con Anfotericina B o su observación y evaluación de seguridad es compleja por los rubros restringidos.

Tras completar las dos semanas de tratamiento de inducción exitosamente, con una recuperación clínica sustancial y la esterilización del LCR constatada por cultivo fúngico negativo tras una punción lumbar repetida, se da inicio seguidamente a la fase de consolidación iniciada con Fluconazol 400 mg al día durante al menos 8 semanas para posteriormente continuar con la tercera fase de mantenimiento con una reducción de Fluconazol a 200 mg al día para completar al menos un año y considerar posteriormente el retiro de este antifúngico tras la recuperación inmunológica, supresión virológica sostenida y mejoría clínica evidente (14).

Las recomendaciones actuales según la DHHS, para el tratamiento de la CM se resumen en la siguiente tabla por fases de intervención (14):

**Tabla 1.** Protocolo recomendado para el tratamiento para la CM en VIH.

<b>FASE</b>	<b>TERAPIA DE ELECCIÓN</b>	<b>TERAPIAS ALTERNATIVAS</b>
<b>Inducción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B liposomal 3 – 4 mg/Kg/día IV + Flucitosina 25 mg/Kg VO cada 6 horas <b>(AI)</b> o</li> <li>• Anfotericina B deoxicolato 0,7 – 1 mg/Kg/día IV + Flucitocina 25 mg/Kg VO cada 6 horas <b>(AI)</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B complejo lipídico 5 mg/Kg/día IV + Flucitosina 25 mg/Kg VO cada 6 horas <b>(BII)</b>.</li> <li>• Anfotericina B liposomal 3 – 4 mg/Kg/día IV + Fluconazol 800 mg/día IV o VO <b>(BIII)</b>.</li> <li>• Anfotericina B deoxicolato 0,7 – 1,0 mg/Kg/día IV + Fluconazol 800 mg/día IV o VO <b>(BI)</b>.</li> <li>• Anfotericina B liposomal 3 – 4 mg/Kg/día IV monoterapia <b>(BI)</b>.</li> <li>• Anfotericina B deoxicolato 0,7 – 1,0 mg/Kg/día IV monoterapia <b>(BI)</b>.</li> <li>• Fluconazol 400 mg/día IV o VO + Flucitosina 25 mg/Kg VO cada 6 horas <b>(BII)</b>.</li> <li>• Fluconazol 800 mg/día IV o VO + Flucitosina 25 mg/Kg VO cada 6 horas <b>(BIII)</b>.</li> <li>• Fluconazol 1200 mg/día IV o VO monoterapia <b>(CI)</b>.</li> </ul>
<b>Consolidación</b>	Fluconazol 400 mg/día IV o VO <b>(AI)</b> .	Itraconazol 200 mg VO cada 12 horas <b>(CI)</b> .
<b>Mantenimiento</b>	Fluconazol 200 mg/día <b>(AI)</b> .	

Para el escenario mexicano, la recomendación está basada en la Guía de Manejo de Antirretroviral de las Personas con VIH en el apartado de infecciones oportunistas, en donde se describe como tratamiento de elección a la Anfotericina B (en presentaciones de deoxicolato o liposomal) + Fluconazol 400, vía oral, dos veces al día durante dos semanas o hasta alcanzar esterilización del LCR. Además, se ofrece la opción de Anfotericina B a 0,7 mg/Kg/día, vía intravenosa, igualmente durante dos semanas o hasta alcanzar esterilización del LCR. Los tratamientos alternativos para el mismo escenario incluyen Flucitocina a dosis de 100 mg/Kg en combinación con Anfotericina B en presentaciones de deoxicolato o liposomal de preferencia

para pacientes renales o uso conjunto de Flucitocina + Fluconazol por vía oral o intravenosa para pacientes que no responden o toleran la Anfotericina B (18).

### ***Vigilancia de la respuesta al tratamiento, efectos adversos y reconstitución inmune***

Los parámetros clínicos a evaluar en el paciente durante el tratamiento de la CM son los relacionados con signos de hipertensión endocraneana (HTE) descritos como confusión, visión borrosa, papiledema, clonus en miembros inferiores u otros signos. Se recomienda por la DHHS, la medición de la presión de apertura en la punción lumbar diagnóstica de un paciente con CM, dado que el valor de apertura inicial sirve de factor pronóstico para posteriores elevaciones de la presión intracraneal, especialmente cuando el valor inicial es  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O, de igual forma que se ha encontrado que la HTE se ha asociado con mortalidad temprana, durante las primeras 2 semanas de tratamiento y a un 40% de las muertes en asociación tardía tras 3 a 10 semanas de terapia antifúngica (13). Se recomienda igualmente a la punción lumbar como la intervención inicial para el manejo de la HTE con una remoción de 20 a 30 mL que permita disminuir a la mitad la presión de apertura inicial y debe ser repetida diariamente hasta que la mejoría clínica sea evidente. Otras intervenciones en el manejo de la HTE en CM como el uso de esteroides, acetazolamida o manitol, no han arrojado resultado alentadores en los desenlaces de sobrevida por lo que no se recomiendan actualmente tales medidas adicionales.

Tras 2 semanas de terapia de inducción, se recomienda la realización de una punción lumbar para obtener muestra de LCR para cultivo fúngico con el fin de constatar la ausencia de crecimiento de *Cryptococcus sp* en el SNC, dado que el crecimiento de levaduras tras este determinado tiempo de terapia se ha asociado como predictor de recaídas y desenlaces menos favorables a

corto y largo plazo, siendo esto una indicación de continuar la fase inducción hasta obtenerse un crecimiento fúngico negativo en LCR (14, 10). Los marcadores antigénicos tanto serológicos como en LCR para el seguimiento de la CM no son parámetros confiables de seguimiento al éxito terapéutico, por lo tanto no tienen un papel más allá que su uso para el diagnóstico y establecimiento del pronóstico del paciente.

En cuanto a seguridad de la terapia antifúngica, los paciente bajo esquema de tratamiento basados en Anfotericina B, deben ser vigilados por nefrotoxicidad dependiente de la dosis de Anfotericina B y alteraciones electrolíticas. Se recomienda una preinfusión con solución salina fisiológica para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con Anfotericina B. En los pacientes con CM y tratamientos basados en Flucitosina, la dosificación deberá estar ajustada a la depuración de creatinina por cálculo de tasa de filtración glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault (21) y puede estar dirigida adicionalmente por la medición de los niveles séricos de Flucitosina. Adicionalmente, estos pacientes deberán monitorizados por toxicidad hematológica, hepática y gastrointestinal (14).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, observacional, teniendo como fuente de información los expedientes clínicos y resultados de laboratorios clínicos intra y extrahospitalarios de pacientes adultos mayores de 18 años de edad, sin distinción de género, con diagnóstico confirmado de cryptococosis meníngea e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 seleccionados de 3 bases de datos de atención y registro de pacientes de los

servicios de Medicina Interna, Laboratorio Clínico y Bioestadística del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo de tiempo 1º de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2017. Se identificaron un total de 40 expedientes de pacientes con diagnósticos principales de egreso o defunción de infección por VIH y cryptococosis meníngea o neuroinfección. Se describieron las características epidemiológicas y clínicas las cuales incluyeron datos de diagnóstico y clasificación de la infección por VIH, además de diagnóstico microbiológico o serológico de cryptococosis meníngea, laboratorios generales al ingreso de su hospitalización, imágenes diagnósticas e intervenciones terapéuticas farmacológicas y para complicaciones de la enfermedad.

## **RESULTADOS**

Se encontró un total 40 expedientes candidatos a tamizaje para inclusión con diagnósticos de egreso o defunción de infección por VIH y cryptococosis meníngea o neuroinfección entre los años 2012 y 2017. Tras cumplir con criterios de inclusión, se seleccionaron 23 expedientes clínicos de pacientes con diagnósticos confirmados de infección por VIH y cryptococosis meníngea atendidos en los servicios de Urgencias, Medicina Interna y la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Ciudad de México. Se excluyeron 17 expedientes para el análisis del protocolo. Ver **Diagrama 1**.

Para las dimensiones de descripción epidemiológica, de diagnóstico y clasificación de la infección por VIH y de la CM, los pacientes incluidos fueron agrupados según el esquema antifúngico de inducción indicado durante su hospitalización dado el acceso a alguna terapia

antifúngica contra *Cryptococo* en todos los pacientes diagnosticados con CM. Se seleccionaron dos esquemas de inducción: Anfotericina B deoxicolato (0,7 – 1,0 mg/Kg/día + Fluconazol 800 mg/día) vs Fluconazol en monoterapia (1200 mg/día). En la distribución por género, se encontró un total del 13% de representación femenina y 19 casos de género masculino. La edad promedio fue similar en ambos grupos de análisis (Media: 34, rango: 19 – 50). Cerca de dos tercios del total de la población ya contaba con un diagnóstico previo de infección por VIH. Los pacientes fueron diagnosticados con infección por VIH con una media de linfocitos T CD4 de 90 células/uL (DE: 115, rango: 8 – 342) y con más de 100.000 copias/mL de ARN de VIH-1 al momento de su clasificación inicial. Se resumen en la **Tabla 1** las características basales de la población a estudio.

Durante la CM, la dimensión inmunoviológica refleja un estado avanzado de inmunodeficiencia, con un recuento medio linfocitos T CD4 de 73 células/uL y ARN del VIH detectable en plasma (rango: 74 – 1'279.739 copias/mL) a excepción de dos casos de CM por Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica, uno de tipo desenmascarante y el otro, paradójico, cuyas cargas virales por definición estaban bajo la indetectabilidad por la técnica utilizada. El recuento linfocitario absoluto de la biometría hemática reflejaría el estado de enfermedad avanzada por VIH. Ver **Tabla 2** sobre las características inmunoviológicas de la infección por VIH durante la CM como infección oportunista.

La historia natural de la CM en el paciente con VIH presentó un promedio de 3 semanas de evolución de sintomatología previa a la consulta médica para su diagnóstico de neuroinfección. La cefalea fue el síntoma más prevalente en la población total analizada, seguida de

sintomatología general como astenia, adinamia e inapetencia. El deterioro del estado de despierto, al igual que las náuseas y el vómito, se encontraron presentes en la mitad de los casos como manifestaciones asociadas a hipertensión endocraneana; solo se documentó un solo caso de papiledema. La fiebre se encontró reportada en poco menos de la mitad de los casos (43,5%). Otras variedades de hallazgos neurológicos asociados se identificaron en menor proporción como crisis convulsivas, alteraciones del sueño, parestesias y disminución de agudeza visual. Ver **Tabla 3** para detallar sintomatología y signos de CM.

Sobre las estrategias diagnósticas de CM en pacientes con infección por VIH, todos los expedientes analizados reportaron punciones lumbares diagnósticas con sus respectivos análisis citoquímicos, tinciones de rutina como Gram, Ziehl-Neelsen y Tinta Chin. Las muestras igualmente fueron procesadas en medios de cultivos para bacterias y hongos, el resto de estudios fueron enviados a laboratorios de referencia. Solo se encontró registro de 4 mediciones de presión de apertura, con promedio de 18 cms de H<sub>2</sub>O (rango: 9 – 26). Las características del LCR en su análisis citoquímico mostraron los hallazgos clásicos de una meningitis crónica. Se encontraron 10 casos de los 23 totales con paucicelularidad. En los casos de CM en los que por recuento leucocitario en LCR se pudo realizar conteo diferencial (más de 15 leucocitos/mL), se encontró predominio linfocítico en el 58% de los casos. La hipoglucorraquia se encontró en poco más de la mitad de todos los casos. El promedio de proteínas encontradas en LCR superó los 100 mg/dL. Los métodos microbiológicos clásicos para el diagnóstico de CM como la tinción de tinta China y el cultivo fúngico de LCR, tuvieron resultados positivos en el 74 y 90% de los casos, respectivamente. Once pacientes accedieron a serología en LCR contra antígenos de *Cryptococcus* sp, con resultados reactivos y mayores de 1000 diluciones en 7 pacientes y 2 casos

con resultado no reactivo. Más del 60% de los casos pudieron acceder a otras pruebas diagnósticas como Genexpert para *Mycobacterium tuberculosis*, PCR multiplex en LCR y test de ADA, este último examen de laboratorio solo fue positivos con  $\geq 5$  U/L en la mitad de los pacientes sometidos a tal prueba. Ver **Tabla 4** sobre métodos diagnósticos para CM.

Los hallazgos radiológicos de tórax y SNC descritos para Cryptococosis, aunque inespecíficos se encontraron presentes en menos de un tercio de la población con estudios radiográficos de tórax y tomográficos de cráneo.

En los laboratorios generales del ingreso hospitalario por CM, el valor medio de recuento leucocitario estuvo dentro de los valores de referencia como normales. Se encontraron escasas y leves alteraciones en los análisis de ingreso las que incluyeron. Ver **Tabla 5** para valores detallados de biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Todos los pacientes recibieron uno de dos esquemas antifúngicos principales e indicados, según abastecimiento de estos, Anfotericina B deoxicolato (dosis 0,7 – 1,0 mg/Kg/día) + Fluconazol 800 mg/día o Fluconazol monoterapia a dosis de 1.200 mg/día. Dos casos del grupo de tratamiento combinado recibieron posteriormente Anfotericina B deoxicolato + Flucitosina tras no obtenerse aclaramiento por cultivo de Cryptococo en LCR con esquema dual con Fluconazol, obtenidos por uso compasivo. Un caso en monoterapia, recibió 2 semanas adicionales de inducción con Voriconazol como alternativa ante limitación terapéutica. Otros medicamentos coadyuvantes no antifúngicos para el tratamiento de la CM como Sertralina (Dosis de 200

mg/día) o medicamentos esteroides (Hidrocortisona IV o Prednisona) fueron utilizados en 6 y 2 pacientes, respectivamente.

En cuanto al seguimiento del paciente en terapia de inducción, se realizaron en promedio 3 punciones lumbares en 17 pacientes tras 14 días de tratamiento de inducción. En los pacientes con cultivo para hongos negativo tras el tratamiento de inducción, los principales cambios en el análisis citoquímico de LCR desde el diagnóstico se observaron en los niveles de glucosa y proteinorraquia. Ver **Tabla 6** para discriminación por grupos de tratamiento tras 14 días de terapia de inducción.

No se inició terapia antirretroviral en los pacientes durante la terapia antifúngica de inducción. La indicación de profilaxis primaria contra otras infecciones oportunistas se encontró presente en 18 de 23 pacientes con Trimetoprim/Sulfametoxazol y en 7 de los 13 casos recibieron macrólidos.

Un total de 19 pacientes alcanzaron la sobrevida tras el tratamiento de inducción para CM e iniciaron terapia de mantenimiento con Fluconazol. Se presentaron 3 defunciones en el grupo de terapia combinada con una media de estancia de atención y tratamiento de 5 días y 1 una defunción en el grupo de Fluconazol en monoterapia con solo 2 días de estancia. La duración de estancia hospitalaria fue de 36 días para ambos grupos de tratamiento. Ver **Tabla 7** para descripción de desenlaces.

## DISCUSIÓN

Las neuroinfecciones continúan siendo prevalentes en el paciente con infección por VIH, así es el caso de la Cryptococosis Menígea como condición definitoria de SIDA en la población atendida en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. En el reporte de van der Horst (27), el género masculino en la población estudiada (89%) fue de similares proporciones a nuestra población en estudio con una proporción del 87%, siendo un reflejo de una mayor relación de prevalencia hacia el género masculino de toda la población general estimada con VIH para el país. La edad promedio de 34 años fue similar en los reportes de referencia destacándose como una población joven, de edad reproductiva y laboralmente activa. Es de resaltar que en el 34,8% de nuestra población se les realizó el diagnóstico de infección por VIH *de novo*, siendo su contraparte la imagen de un problema reconocido con el manejo del paciente con infección por VIH como es la retención en los programas de atención y al seguimiento profesional de su enfermedad lo que conlleva a la subsecuente inmunosupresión y aparición de enfermedades definitorias de SIDA con desenlaces fatales, aunque en menor proporción comparado con población de recursos limitados (French con un 25% de diagnósticos *de novo*). De esta manera, la CM se presentó predominantemente en pacientes con inmunosupresión severa al momento del diagnóstico de infección por VIH (media CD4: 90 células/uL) y con posterior mayor inmunodeficiencia al ser diagnosticados con CM (media CD4: 73 células/uL), de valor similar a en cuanto inmunodeficiencia grave (van der Horst 19 y French de 16 células/uL) probablemente con una presentación inmunológica más temprana.

En la historia natural de la CM, la cefalea es el síntoma de presentación principal con un 91,3%, seguida se sintomatología constitucional inespecífica. La fiebre estuvo presente en el 43,5% de nuestra población, siendo un valor menor a las referencias de French (11), Mwaba (22) y van der Horst (27) las cuales se encontraron por encima del 52% hasta el 75% de la población. Las náuseas, emesis y alteración en el estado de consciencia se encontró en la mitad de los pacientes como síntomas de hipertensión endocraneana que complica la CM, con mayor frecuencia que en el reporte de Mwaba (37% para emesis y 13% de confusión). Hallazgos de meningismo como la rigidez de nuca, se encontró en un 22% de nuestra población siendo similar a la población de French (13%) aunque con menor frecuencia para las otras dos series (44 y 85%). La escala de coma de Glasgow se encontró con una media de 14 puntos al ingreso por Urgencias. Las lesiones cutáneas características de una enfermedad diseminada por *Cryptococo*, se encontraron en 4 pacientes con CM.

En lo referente a los análisis diagnósticos de LCR, el análisis citoquímico de estos líquidos, representaron en su mayoría las características de leucocitosis linfocítica, hipogluorraquia e hiperproteorraquia como marcadores de meningitis crónica de etiología fúngica. La utilidad diagnóstica del cultivo para hongos de muestra de LCR en los cuales se desarrollaron formas compatibles con *Cryptococcus sp* fue la más alta, el cual fue positivo en el 90% de los casos en el momento diagnóstico, seguido por la serología para antígenos cryptocóccicos en LCR (82% positivos) y la tinción de tinta China siendo positiva en un tercio de los pacientes. Dos pacientes se encontraron con hemocultivos positivos tomados a sus ingresos en Urgencias para formas levaduriformes compatibles con *Cryptococcus sp* con posterior fallecimiento. Estos datos son

similares a los rendimientos diagnósticos reportados para cultivos fúngicos de LCR por van der Horst y Mwaba.

La biometría hemática no reportó mayores alteraciones solo con una mayor frecuencia en el recuento general de linfocitos. Los pacientes no presentaron anemia ni alteraciones en el recuento plaquetario en promedio. De igual manera, no se reportan casos de lesión renal o trastornos hidroelectrolíticos mayores, a excepción de una leve hipokalemia explicada por condiciones asociadas y sintomatología hiporéxica. Nutricionalmente, el promedio de albúmina sérica para toda la población estudiada, se encontró por debajo del valor de referencia, acompañada de la clásica condición de hipergammaglobulinemia de la infección por VIH. Las pruebas de función hepática tienen una tendencia hacia el patrón colestásico con elevación discreta de la fosfatasa alcalina y considerable con la Gamma-glutaril transpeptidasa.

Tras instaurarse la terapia de inducción, el 83% de los pacientes del grupo en análisis recibieron tratamiento con Anfotericina B deoxicolato + Fluconazol como alternativa a la no disponibilidad de Flucitosina como terapia de primera línea en compañía de la Anfotericina B liposomal (14). Cuatro pacientes recibieron terapia de inducción con Fluconazol en monoterapia, debido a desabastecimientos temporales de Anfotericina B deoxicolato.

Los resultados de cultivos fúngicos tras la dos semana de inducción fueron en su mayoría positivos sin discriminar el esquema utilizado, probablemente necesitando mayor tiempo de inducción hasta obtener la posterior esterilización del LCR. No se podrían relacionar cambios en

los parámetros citoquímicos y desenlaces por los esquemas utilizados en inducción por el diseño del estudio.

La prevalencia de mortalidad temprana esperada durante la terapia de inducción para CM en nuestro estudio fue del 17,4% con tres casos en el brazo de Anfotericina B + Fluconazol y 1 caso para el grupo de Fluconazol en monoterapia. La causa de estos fallecimientos se registraron por complicaciones de hipertensión endocraneana en dos casos, uno por complicaciones en mediastino no relacionadas con cryptococosis diseminada o CM. Solo un paciente fallecido en el brazo de terapia combinada ya recibía terapia antirretroviral previamente correspondiendo a un probable caso de reconstitución inmunológica paradójica.

La estancia hospitalaria de un mes en promedio, se explicaría por la complejidad de las condiciones generales de los pacientes atendidos, siendo no solo la CM la afección que determina el periodo de hospitalización si no la participación de infecciones oportunistas como Candidiasis orofaríngea y esofágica, Pneumocistosis pulmonar y condiciones definitorias de SIDA como el desgaste y neoplásicas como el Sarcoma de Kaposi. La duración de los tratamiento solo fue de 14 días en un solo, por definición operativa temporal, aunque infortunadamente no tuvo control microbiológico a su egreso; para el resto de casos, es probable que la estancia se haya modificado por aporte del tratamiento antifúngico en cuanto a terapias más prolongadas y esquemas secuenciales de inducción según disponibilidad de medicamentos y factibilidad de acceso a medicamentos de uso expandido como la Flucitosina.

## CONCLUSIONES

Se encontró que las características epidemiológicas y clínicas de la CM en nuestros 23 paciente con infección por VIH son similares a las poblaciones de otros estudios reportados, sin diferencias en frecuencias de edad y género (34 años de edad y 87% de representación masculina). La inmunodeficiencia avanzada (CD4 de 73 células/uL) y presencia de viremia (240.000 copias/mL, Log<sup>10</sup>: 3,6) fueron el escenario inmunoviroológico representativo de nuestra población al diagnóstico de CM. Dos tercios de la población analizada ya tenía diagnóstico previo de infección por VIH y abandonaron seguimiento y tratamiento antirretroviral. Los signos clásicos de meningismo se encontraron presentes en solo el 22% la población con características de meningitis crónica fúngica en el LCR en más del 56,5% de nuestros casos. El cultivo para hongos de LCR y la serología para antígenos Cryptocóccicos en LCR fueron los métodos diagnóstico con mayores resultados positivos para CM. La selección de las terapias antifúngicas de inducción fueron alternativas a la recomendación de primera línea por desabastecimiento, con una probable contribución a un mayor tiempo de estancia hospitalaria. La mortalidad durante la hospitalización para el tratamiento de inducción fue de 4 de pacientes. Es necesario conocer la historia natural de la CM en pacientes con VIH para que el potencial beneficio de las estrategias de diagnóstico e intervenciones terapéuticas disponibles resulten en desenlaces favorables para la población afectada.

## BIBLIOGRAFÍA

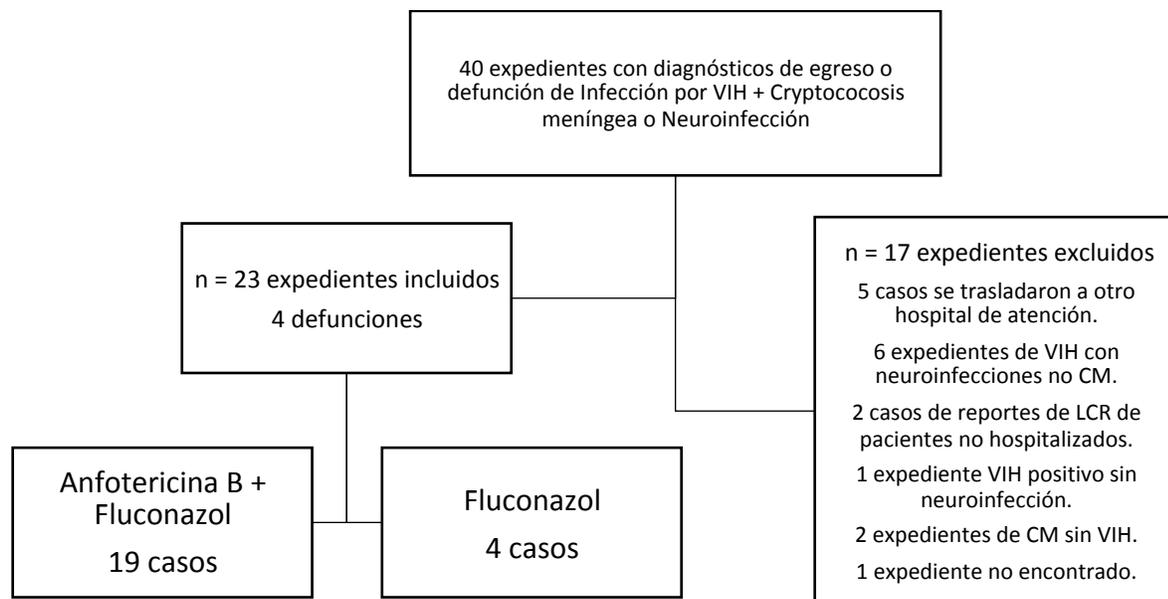
1. Aberg J, Powderly W. Cryptococcosis. En: Dolin R, Masur H, Saag M, 3a ed. AIDS Therapy. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002:498-510.
2. Rajasingham R, Smith R, Park B y cols. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:873-881.
3. Meya D, Manabe Y, Castelnuovo B, et al. Cost-Effectiveness of Serum Cryptococcal Antigen Screening to Prevent Deaths among HIV-Infected Persons with a CD4+ Cell Count 100 Cells/mL Who Start HIV Therapy in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis* 2010;51(4):448-455.
4. Vidal J, Penalva de Oliveira A, Dauar R, et al. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2013;17(3):353-362.
5. Crabtree-Ramírez B, Caro Vega Y, Sheperd B. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis* 2017;63:57-63.
6. Castañón-Olivares L, Arreguín-Espinoza R, Ruíz-Palacios y Santos G y cols. Frequency of *Cryptococcus* species and varieties in México and their comparison with some Latin American countries. *Rev Latinoam Microbiol* 2000; 42(1): 35-40.
7. López-Martínez R, Córdova-Martínez E, Bazán-Mora E y cols. Frecuencia de serotipos de *Cryptococcus neoformans/C. gatti* en México. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014;61(2):125-128.
8. Garza-Garza D, Buendía-Uribe J, Martínez-Cruz E y cols. Characterization of *Cryptococcus neoformans* strains isolated from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Rev Latinoam Microbiol* 1995;37(3):273-279.

9. Guarner J. Human immunodeficiency virus and fungal infections. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(4):325-331.
10. Chastain D, Henao-Martínez A, Franco-Paredes C. Opportunistic Invasive Mycoses in AIDS: Cryptococcosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, and Talaromycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:36.
11. French N, Gray K, Watera C. y cols. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2002;16(7):1031-1038.
12. Sloan D, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol* 2014;6:169-182.
13. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):47-54.
14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Acceso (03/01/2018) [M-1.Cryptococcosis].
15. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, y cols. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 2010;51(2):225-232.

16. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):338-344.
17. Molloy S, Kanyama R, Heyderman A, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *New Engl J Med* 2018;378:1004-17.
18. Guía de Manejo de Antirretroviral de las Personas con VIH. México: CENSIDA/Secretaría de Salud 2017. Séptima edición. Disponible en [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286302/Gu\\_a\\_ARV\\_2017.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286302/Gu_a_ARV_2017.pdf).
19. Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370(26):2478-2498.
20. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, et al. Determinant of Disease Presentation and Outcome during Cryptococcosis: The CryptoA/D Study. *PLoS Med* 2007;4(2):e21.
21. Cockroft D, Gault M. Predictions of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
22. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobe J, Scarborough M, Portsmouth S y cols. Clinical presentation, natural history, and cumulative deaths rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med* 2001;77:769-773.
23. HICDEP versión 1.100. Fecha 2017-8-7. Disponible en [http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep\\_1.100](http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep_1.100)

## TABLAS Y DIAGRAMAS

**Diagrama 1. Distribución de población tamizada e incluida en análisis.**



**Tabla 1. Características basales de la población por grupo de tratamiento de inducción.**

	<b>Anfotericina B + Fluconazol</b>	<b>Fluconazol</b>	<b>Total de VIH + CM</b>
n (%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	23 (100%)
<b>Género</b>			
Masculino (%)	16 (84,2%)	4 (100%)	20 (87%)
Femenino (%)	3 (15,8%)	0 (0%)	3 (13%)
	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>
Edad (años)	35 ± 8 (19 – 47)	34 ± 12 (24 – 50)	34 ± 8 (19 – 50)
VIH <i>de novo</i> con CM (%)	6 (31,6%)	2 (50%)	8 (34,8%)
CD4 con diagnóstico VIH (cél/uL) (n=16)	101 ± 125 (8 – 342)	40 ± 31 (20 – 76)	90 ± 115 (8 – 342)
CV-VIH – 1 diagnóstico VIH (Log <sup>10</sup> ) (n=16)	5 ± 0,65 (4 – 6)	5 ± 0,6 (5 – 6)	5 ± 0,62 (4 – 6)

**Tabla 2. Características inmunoviroológicas durante la presentación de CM.**

	<b>Anfotericina B + Fluconazol</b>	<b>Fluconazol</b>	<b>Total de VIH + CM</b>
	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>	<b>Media ± DE (Mín – Máx)</b>
n (%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	23 (100%)
CD4 (células/uL) (n=20)	77 ± 94 (8 – 362)	49 ± 47 (20 – 104)	73 ± 88 (8 – 362)
CD4 (%) (n=20)	8 ± 6 (1 – 23)	3 ± 2 (1 – 6)	8 ± 6 (1 – 23)
Recuento absoluto de linfocitos (células/mm <sup>3</sup> ) (n=23)	873 ± 410 (200 – 1800)	850 ± 526 (300 – 1300)	869 ± 419 (200 – 1800)
CV-VIH (copias/mL) (n=20)	270.835 ± 389.651 (39 – 1'279.739)	65.053 ± 56.195 (219 – 99.777)	239.968 ± 365.884 (74 – 1'279.739)
CV-VIH (Log <sup>10</sup> ) (n=20)	4 ± 1.8 (1.6 – 6.1)	4 ± 1.6 (2.3 – 5.0)	4 ± 1.7 (1.6 – 6.1)

\*CV: Carga Viral VIH – 1.

**Tabla 3. Historia natural de la CM en pacientes con infección por VIH.**

<b>Síntomas</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Cefalea	21/23	(91,3%)
Síntomas generales	20/23	(87%)
Náuseas y Emesis	12/23	(52,2%)
Alteración en la consciencia	11/23	(47,8%)
Fiebre	10/23	(43,5%)
Fotofobia	4/23	(17,4%)
Pérdida de peso	4/23	(17,4%)
Mareo	3/23	(13%)
Agitación psicomotriz	3/23	(13%)
Tiempo de evolución (semanas)	2.9	DE ± 1.6 (rango: 1 – 8)

<b>Signos</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Escala de Glasgow (puntos)	14	(rango: 9 – 15)
Rigidez de nuca	5/23	(21,7%)
Focalización	5/23	(21,7%)
Lesiones cutáneas	4/23	17,4%)
Papiledema	1/23	(4,3%)

**Tabla 4. Métodos citoquímicos, serológicos, microbiológicos y de biología molecular para diagnóstico de CM.**

<b>Método</b>	<b>Valor</b>
<b><i>Citoquímico LCR</i></b>	
Leucocitos (células/mL)	26 (DE + 28, rango: 0 – 93)
Predominio linfocítico (n)	7/12 (58%)
Hipoglucorraquia (n)	13 / 23 (56,5%)
Proteínas (mg/dL)	124 (DE + 444,5, rango: 3 – 2126)
<b><i>Pruebas diagnósticas</i></b>	
Tinción de Gram (levaduras)	4 / 23 (17,4%)
Tinción de Tinta China (levaduras encapsuladas)	17 / 23 (74%)
Serología Anticuerpos <i>Cryptococcus sp</i> LCR (reactiva)	9 / 11 (82%)
Cultivo para hongos LCR (positivo para <i>Cryptococcus sp</i> )	18 / 20 (90%)
Test de ADA (n=10) (U/L)	9,7 (DE + 10.7, rango: 0 – 31)

**Tabla 5. Laboratorios generales al ingreso de hospitalización por CM.**

<b>Laboratorio</b>	<b>Media</b>	<b>± DE (Mín – Máx)</b>	<b>Valor de referencia</b>
<b><i>Biometría hemática</i></b>			
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	5.922	± 2.783 (500 – 11.700)	(4.000 – 12.000)
Neutrófilos	4.681	± 2.472 (1300 – 10.000)	(1.800 – 7.700)
Linfocitos	895	± 424 (200 – 1800)	(0 – 800)
Hemoglobina (gr/dL)	12,3	± 2,97 (3,3 – 16,3)	(12 – 15)
VCM (fL)	88	± 7,0 (76 – 109)	(83 – 100)
MHC (pg)	30	± 2,97 (24 – 37)	(27,7 – 34)
RDW (%)	15	± 2,45 (12 – 21)	(11,5 – 14,2)
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	220.348	± 141.089 (19.000 – 612.000)	(150.000–450.000)
<b><i>Química sanguínea y renales</i></b>			
Glucosa (mg/dL)	107	± 17 (79 – 146)	(70 – 105)
Nitrógeno uréico (mg/dL)	21	± 26,3 (3 – 136)	(8 – 20)
Creatinina (mg/dL)	0,88	± 0,33 (0,41 – 2,06)	(0,6 – 1,1)
Sodio (mEq/L)	134	± 5,18 (123 – 145)	(136 – 144)
Potasio (mEq/L)	3,0	± 0,62 (1,2 – 3,8)	(3,6 – 5,1)
Cloro (mEq/L)	102	± 5,46 (88 – 113)	(101 – 111)
<b><i>Pruebas de función hepática</i></b>			
Albúmina (g/dL)	3,0	± 0,6 (1,2 – 3,8)	(3,5 – 4,8)
Proteínas (g/dL)	6,8	± 1,31 (4,5 – 10,2)	(6,1 – 7,9)
Globulinas (g/dL)	3,9	± 1,13 (2,6 – 7,4)	(2,3 – 3,5)
Bilirrubinas totales	1,0	± 0,67 (0,3 – 2,5)	(0,1 – 1,0)
Directa (mg/dL)	0,32	± 0,37 (0,04 – 1,4)	(0,1 – 0,3)
Indirecta (mg/dL)	0,68	± 0,42 (0,19 – 2,11)	(0,1 – 0,8)
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	36	± 26 (14 – 122)	(15 – 41)
Alanino aminotransferasa (UI/L)	34	± 25 (8 – 102)	(7 – 35)
Fosfatasa alcalina (UI/L)	142	± 181 (49 – 943)	(38 – 126)
Gamma-Glutaril transpeptidasa (UI/L)	112	± 138 (12 – 624)	(9 – 35)
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	173	± 75(83 – 344)	(125 – 240)

**Tabla 6. Análisis de LCR tras 14 días de terapia antifúngica de inducción para CM.**

<b>Cultivo para hongos</b>	<b>Anfotericina B + Fluconazol</b>		<b>Fluconazol monoterapia</b>		<b>Total de VIH + CM</b>	
	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>
<i>n</i>	6	8	1	2	7	10
<i>(%)</i>	(35%)	(47%)	(5,8%)	(11,7%)	(41,2%)	(58,8%)
<b><i>Citoquímico de LCR</i></b>						
Leucocitos (células/mL)	18	6	9	18	27	24
Hipoglucorraquia (n)	2	0	1	2	3	2
Proteinorraquia (mg/dl)	186	60	122	43	154	52

**Tabla 7. Desenlaces tras terapia de inducción y estancia hospitalaria por CM.**

<b><i>Desenlaces</i></b>	<b>Anfotericina B + Fluconazol</b>	<b>Fluconazol monoterapia</b>	<b>Total de VIH + CM</b>
	Muertes (%)	3 (75%)	1 (25%)
Días a muerte (media)	5 días	2 días	<b>3,5 días</b>
Estancia (días)	33 + 21 (14 – 95)	50 + 24 (28 – 76)	<b>36 + 21 (14 – 95)</b>