



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO.

**MEDICIÓN DE LA SUPERFICIE CAPSULAR DEL CRYPTOCOCCUS
EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENINGEA E INFECCIÓN
POR VIH COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y
FLUCONAZOL PERTENECIENTES AL SERVICIO DE
INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**EDUARDO DANIEL MUÑOA HERNÁNDEZ.
RESIDENTE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA.**

ASESORES:

**DRA. MAYTÉ MARTÍNEZ VELÁZQUEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA.**

**DRA. CLAUDIA VÁZQUEZ ZAMORA
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA.**

**DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZÁLEZ.
JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS Y MEDICINA
CRÍTICA.**

CIUDAD DE MÉXICO, 03 DE ENERO 2021.



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.

FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA

Dr. Jaime Mellado Abrego.

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Dr. Jaime Mellado Abrego.

ASESORA DE TESIS

Dra. Mayté Martínez Velázquez.

ASESORA DE TESIS

Dra. Claudia Vázquez Zamora.

ASESOR DE TESIS

Dr. Jorge Alberto Castañón González.

NÚMERO DE REGISTRO DE TESIS HJM 0705/19-R.

Agradecimientos:

A Dios, por regalarme la dicha de pertenecer al grupo de Médicos Internistas de esta casa juarista, así como de gozar de salud y bendecirme con la tenacidad que me caracteriza para conseguir los objetivos que me he planteado.

A mi padre, el señor Luis Antonio Muñoa Gómez, mi madre, la señora María Guadalupe Hernández Ballinas y a mi hermano Luis Ángel Muñoa Hernández por apoyarme siempre a lo largo de este camino, siendo oídos y brazos, acompañándome en todo momento a pesar de la distancia.

A mi Amigo el Dr. Chávez, que siempre creyó en mí y que me motivó a seguir adelante dando mi mayor esfuerzo, siempre exigiéndome a hacer la diferencia.

A mi maestro, el Dr. José Conde Mercado, por darme la oportunidad de ingresar al curso de posgrado en Medicina Interna del Hospital Juárez de México, creyendo que podría llegar a convertirme en un Médico Internista.

A mis maestros del servicio de Infectología, la Dra. Claudia Vázquez Zamora, Dra. Mayté Martínez Velázquez y al Dr. Ariel Estrada Aguilera por siempre enseñarme y exigirme a estudiar y tratar a los pacientes con el mayor de los compromisos, así como también siempre demostrar su más grande profesionalismo y calidez humana con los pacientes y sus médicos residentes del servicio de Medicina Interna.

Al honorable servicio de Medicina Interna y cada uno de sus adscritos, quienes a lo largo de estos cuatro años, me acompañaron, orientaron y corrigieron, logrando así cimentar las bases de mi desarrollo como Médico Internista.

A Iveth y a mi Amigo Iván que durante toda la residencia me acompañaron, escucharon, apoyaron y aconsejaron, siempre dándome ánimos y creyendo en mí.

A mis compañeros residentes del curso de posgrado de Medicina Interna, ya que sin sus enseñanzas y desafíos no hubiera logrado crecer y exigirme para dar siempre lo mejor de mí.

A todos los médicos especialistas adscritos a los servicios y rotaciones afines al servicio de Medicina Interna que contribuyeron en mi formación mediante prácticas clínicas y actividades académicas.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN.....	5
II.JUSTIFICACIÓN	13
III.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
IV.OBJETIVOS.....	14
Objetivo Principal:.....	14
Objetivos secundarios:.....	14
V.MATERIAL Y MÉTODOS	15
Población en estudio y tamaño de la muestra	15
Universo o población.....	15
Periodo de estudio	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de no inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	15
VI.VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	16
Variable independiente (x):.....	16
Variables dependientes (y):.....	16
VII. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	17
Diseño de la investigación	17
VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	18
IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS	19
X. DISCUSIÓN.....	24
XI.CONCLUSIONES	33
XII. LIMITACIONES:	34
XII. RECOMENDACIONES:.....	34
XII.BIBLIOGRAFÍA:.....	35

I. INTRODUCCIÓN

El género ***Cryptococcus*** está compuesto por aproximadamente 30 especies, pertenece al filo basidiomicetos. Las infecciones clínicamente relevantes son causadas predominantemente por levaduras de dos especies; ***C. neoformans*** y ***C. gattii***. Su principal característica de identificación es la cápsula de polisacárido, la cual se observa por el efecto de halo característico al usar tinta de India. El tamaño de la cápsula puede variar de 1 a 50 micras, dependiendo de factores ambientales y genéticos. Esta cápsula de polisacárido tiene cuatro serotipos antigénicos principales, los cuales son la base para la subclasificación del organismo en serotipos A–D ⁽¹⁾. El serotipo A se clasifica como ***C. neoformans var. grubii***. El serotipo D como ***C. neoformans var. neoformans***. Los serotipos B y C están clasificados en ***C. neoformans var. gattii*** ⁽²⁾. ***C. neoformans var. neoformans*** y los ***grubii*** son ubicuos en el medio ambiente en todo el mundo y se han asociado a excrementos de palomas y otras aves y suelos contaminados con estos excrementos ⁽¹⁾. Actualmente no se cuenta con datos disponibles sobre la probable relación entre el grosor de la cápsula del *cryptococcus* y la duración en días de la administración de anfotericina B en la fase intensiva del tratamiento de pacientes con criptococosis meníngea, por lo cual la presente investigación tiene especial relevancia, debido a que la dosis total de anfotericina se ha propuesto como indicador pronóstico para el desenlace de los pacientes con Criptococosis meníngea. Lo anterior ocasionado por una estancia hospitalaria prolongada, con mayor riesgo de presentar infecciones nosocomiales y los efectos secundarios del antifúngico. El servicio de infectología del Hospital Juárez de México (HJM) atiende a un gran número de pacientes con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), los cuales son una población de alto riesgo para presentar infecciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), por lo que se decidió que la población de estudio estuviera integrada por los pacientes hospitalizados diagnosticados con criptococosis meníngea e infección por VIH, con el fin de generar conocimiento nuevo, además de conocer las principales características y desenlaces de estos pacientes en el HJM.

Epidemiología

C. neoformans var. grubii es más común que ***C. neoformans var. neoformans***, que es más común en Europa. ***C. neoformans var. gattii*** se encuentra generalmente en áreas tropicales y subtropicales en el sur de Europa, el sur de California, Australia, áreas de África, el sudeste de Asia y América del Sur y ha causado brotes de meningitis en individuos aparentemente inmunocompetentes en la costa oeste de América del Norte.

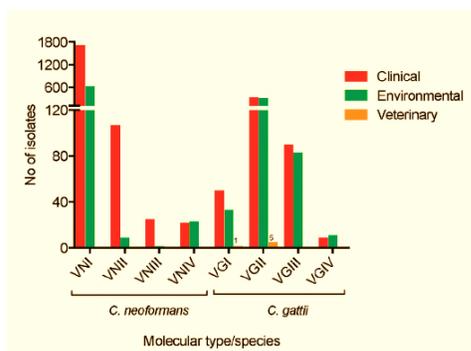
C. neoformans es la causa más importante de meningitis por hongos en el mundo, y en África subsahariana. La criptococosis diseminada es la infección micótica

potencialmente mortal más común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que afecta hasta al 8% de los pacientes con infección avanzada por VIH (1).

De un total de 223,100 casos reportados de criptococosis meníngea que se estimó que ocurrieron a nivel mundial en personas infectadas con VIH en 2014, el tercer mayor número de casos en el mundo fueron de América Latina, con una incidencia estimada de 5,300 casos por año, y 2,400 muertes anuales. De los cuales, Brasil y Colombia fueron los países con mayor incidencia, entre 1.001 y 2.500 casos, seguidos por Argentina y México con una incidencia de 501 a 1.000 casos. En Colombia, se estima que la incidencia anual promedio de criptococosis en la población general es de 2.4 casos por 106 habitantes, mientras que en la población infectada por VIH este valor ha sido estimado en 3,000-3,300 casos por 106 personas (Lizarazo et al. 2007, Escandón et al. 2012). En México, un estudio de los agentes etiológicos de la meningoencefalitis encontró que la micosis más común era la criptococosis, con una prevalencia del 10% (Barriga et al. 2005) (4).

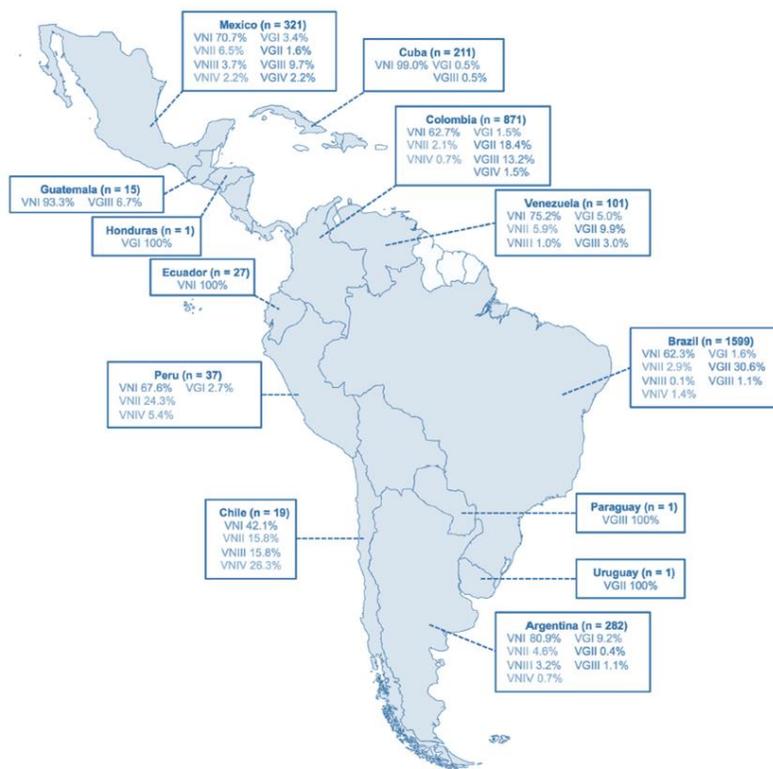
En México, **C. neoformans** tuvo una prevalencia del 21% causando fungemia en pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión, solo después de *Histoplasma capsulatum* (Gaona-Flores et al.2016). La mayoría de los casos de criptococosis se informan en pacientes varones jóvenes VIH positivos. Entre los pacientes VIH negativos, los hombres también son el sexo predominante, aunque en una proporción menor, y los pacientes también tienden, en promedio, a ser un poco mayores.

Se han identificado ocho tipos moleculares principales entre las especies de criptococos del mundo: VNI (AFLP1) y VNII (AFLP1A / B) para **C. neoformans var.** aislados de serotipo A de grubii, VNIV (AFLP2) para **C. neoformans var.** aislamientos de serotipo D de neoformans, VNIII (AFLP3) para híbridos entre los serotipos A y D, y VGI (AFLP4), VGII (AFLP6), VGIII (AFLP5) y VGIV (AFLP7) para aislamientos de **C. gattii** serotipo B y C.



En Colombia, la prevalencia de **C. gattii** VGIII es muy similar a la de **C. gattii** VGII. En México, el tipo molecular VGIII es el más común entre los aislados de **C. gattii** y el segundo más común después de **C. neoformans** VNI. México es el único país donde se han reportado todos los tipos moleculares principales, mientras que en Brasil y Argentina solo **C. gattii** VGIV parece estar ausente y en Colombia solo **C. neoformans** VNIII no ha sido reconocido (4).

Distribución geográfica de *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii* aislados en Latinoamérica.



Patogenia

La infección criptocócica generalmente se adquiere a través de la vía respiratoria, cuando se inhala la levadura o las basidiosporas. La colonización inicial y la infección del tracto respiratorio ocurren, y puede haber o no una diseminación posterior. *C. neoformans* es una de las pocas levaduras capaces de reproducirse a 37 ° C o más, lo que se considera un factor de virulencia esencial. La ausencia de una respuesta inmune mediada por células da como resultado una ingestión ineficaz y la muerte del organismo, lo que conduce a la diseminación y al aumento de la carga criptocócica. Los macrófagos tienen un papel inicial crítico en la defensa del huésped contra la infección criptocócica. Los granulomas se forman bajo la guía de las células T, localizando la infección, y estas contienen células gigantes con criptococos ingeridos.

El papel de las células gigantes es deglutir las células criptocócicas, que han aumentado de tamaño más allá de la capacidad de fagocitosis de un solo macrófago.

En los hospedadores infectados por el VIH, la formación granulomatosa se ve afectada con una consecuente mayor carga de levadura. Por lo que la fagocitosis mediada por complemento parece ser la principal defensa inicial contra la invasión criptocócica (1).

Factores de virulencia

Estos incluyen su cápsula de polisacárido, la producción de melanina, el tipo de apareamiento, el crecimiento a 37 ° C (termotolerancia), la producción de quitina y la formación de células de titan en el pulmón. *Cryptococcus* produce melanina a partir de fuentes de catecolaminas, por ejemplo, dopa, dopamina, norepinefrina y epinefrina. Por lo que la alta concentración de estas catecolaminas en el SNC puede explicar la predilección del criptococo por él. Por otra parte, la melanina también reduce la respuesta de las células T y la producción de citocinas, reduce la fagocitosis y hace que el organismo sea menos sensible a la anfotericina B y la caspofungina (1).

Papel inmunomodulador de los componentes capsulares:

La cápsula criptocócica es de importancia central para sus efectos patogénicos. Los posibles mecanismos por los cuales actúa incluyen la antifagocitosis, el agotamiento del complemento, la falta de respuesta de los anticuerpos, la inhibición de la migración de leucocitos y la desregulación de la secreción de citocinas. Se ha demostrado que las cepas acapsulares tienen una virulencia marcadamente reducida y son una causa muy rara de enfermedad (1).

Los principales componentes de la cápsula de polisacárido de *Cryptococcus*, glucuronoxilomanano (GXM) y galactoxilomanano (GalXM), también conocidos como glucuronoxilomanogalactano (GXMGal), se consideran los principales factores de virulencia de *Cryptococcus*. Sin embargo, a pesar del predominio de GXM en la cápsula de polisacárido, GalXM tiene efectos inmunomoduladores más robustos sobre la inmunidad celular del huésped (2). La manifestación y gravedad de las infecciones criptocócicas, así como la presentación clínica de la enfermedad dependen de la respuesta inmune del paciente (3). Los estudios clínicos han sugerido que la criptococosis está controlada por la inmunidad celular en pacientes inmunocompetentes que desarrollan una respuesta Th1. También se ha comprobado que la producción de mediadores inflamatorios induce la muerte de *C. neoformans* potenciando la actividad antimicrobiana de las células inmunes (2). El papel de la cápsula en el parasitismo intracelular se demostró principalmente utilizando la mutación de CAP67, que no contiene GXM en la cápsula y no puede replicarse dentro de las células fagocíticas. Esto indica que particularmente GXM, juega un papel clave en el parasitismo intracelular. GXM también está involucrado en la inhibición de la fagocitosis debido al hecho de que esta molécula es polianiónica, lo que puede causar una repulsión electrostática que impide que las células inmunes del huésped interactúen y eliminen las células fúngicas.

La inhibición de la fagocitosis también disminuye la cantidad de antígeno presentado a las células T y, en consecuencia, reduce la respuesta inmune del huésped (2).

Se ha comprobado que GXM está directamente involucrado con la expresión de FcRgII en monocitos, macrófagos y células dendríticas, lo que resulta en una señal inhibitoria que suprime la respuesta inmune del huésped, así como la secreción de IL-10 e IL-8 en monocitos y neutrófilos humanos. Con respecto a la actividad inmunomoduladora de GALXM, se ha comprobado que induce la liberación de TNF-a y la expresión de iNOS, lo que da como resultado la producción de NO (Óxido Nítrico), así como la inducción de apoptosis de las células T, a una velocidad 50 veces mayor que GXM, mediante la activación de la caspasa 8. En conclusión, ambos polisacáridos constituyentes tienen diferentes perfiles y pueden actuar juntos para suprimir la respuesta inmune del huésped durante la infección (2).

Manifestaciones clínicas

La meningitis criptocócica generalmente ocurre en individuos infectados por el VIH, quienes tienen recuentos de células T CD4 + inferiores a 100 células / mm³. Inicialmente cursan con cefalea inespecífica, la cual es lentamente progresiva con o sin fiebre. En esta etapa, generalmente no presentan meningismo y otros signos neurológicos.

Los síntomas clínicos evolucionan durante varias semanas, y eventualmente incluyen náuseas, vómitos, fotofobia, oscurecimientos visuales, diplopía, meningismo y encefalopatía (5).

La exploración oftalmológica puede mostrar signos correspondientes, como papiledema o edema peripapilar, así como hemorragias retinianas, los cuales son signos que sugieren que el paciente cursa con aumento de la presión intracraneal (PIC) (1).

El examen neurológico mostrará neuropatías craneales, especialmente la parálisis del sexto nervio. Algunos pacientes pueden cursar con presentaciones fulminantes. Las complicaciones de la etapa tardía de la meningitis criptocócica incluyen convulsiones, accidentes cerebrovasculares, hidrocefalia persistente y herniación (5).

En pacientes con SIDA, la enfermedad diseminada es común y aproximadamente la mitad de los pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica tienen evidencia de compromiso pulmonar en la presentación. El hallazgo radiográfico característico suelen ser infiltrados intersticiales difusos en pacientes inmunocomprometidos o lesiones focales en pacientes inmunocompetentes.

La afectación cutánea es común y sugiere enfermedad diseminada, presentándose de forma característica como una lesión que se asemeja a la del molusco contagioso.

También se han reportado casos con infección en huesos, ojos, corazón, glándulas suprarrenales, próstata y tracto urinario.

La glándula prostática puede representar un reservorio de infección y una fuente potencial de reinfección después de completar el tratamiento. La infección criptocócica también puede presentarse como parte un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Cabe mencionar que hasta tres cuartas partes de los pacientes con meningitis criptocócica tienen hemocultivos positivos (1).

Diagnóstico de criptococosis meníngea

Cultivo

El aislamiento del *Cryptococcus* en cultivo ha sido el estándar de oro para el diagnóstico, en especial en el medio agar dextrosa de Sabouraud. El hongo puede tardar de 3 a 7 días en crecer incluso en condiciones de cultivo adecuadas, lo que hace que el diagnóstico definitivo sea lento. Sin embargo, las bajas cargas fúngicas pueden causar cultivos falsos negativos, y los hongos ambientales de rápido crecimiento pueden superar a *Cryptococcus* en la placa de cultivo si están contaminados. El cultivo sigue siendo valioso para confirmar la eliminación del hongo en líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la terapia de inducción, o para distinguir la recaída de la meningitis criptocócica del síndrome inflamatorio paradójico de reconstitución inmune (6).

Tinción con tinta de India

La tinción con tinta de India se puede usar para la visualización directa del hongo en LCR, debido a que el *Cryptococcus* tiene una gruesa cápsula de polisacárido, misma que se observa translúcida y resalta al hongo contra el fondo de tinta negra oscura cuando se ve bajo un microscopio de luz. Sin embargo, la tinción de tinta de India tiene una sensibilidad del 50-86% para la detección de *Cryptococcus* de LCR en personas infectadas con VIH. Además, la sensibilidad de la tinta china puede ser particularmente pobre (~ 40%) para personas con una carga fúngica <1000 UFC / ml de LCR. En personas seronegativas al VIH con criptococosis, la carga fúngica es menor y por lo tanto la tinta de la India a menudo es negativa (6).

Antígeno criptocócico (CrAg)

El antígeno criptocócico se puede detectar en el suero, el plasma y la sangre completa de las personas con enfermedad diseminada; y en el LCR de las personas con meningitis criptocócica. Por lo que la prueba de CrAg se ha convertido en el estudio de primera línea recomendado por la OMS para diagnosticar la meningitis criptocócica, solo después de la punción lumbar.

La prueba de CrAg se puede realizar usando aglutinación de látex, inmunoensayo enzimático y ensayo de flujo lateral (LFA).

Se ha demostrado que el título de CrAg se correlaciona con cultivos cuantitativos previos al tratamiento, y los títulos de CrAg LFA 1: 1024 se asocian con una mayor mortalidad a las dos y diez semanas. Una prueba semicuantitativa con títulos de CrAg LFA 1: 160 es particularmente útil para identificar a aquellos con antígeno criptocócico en sangre periférica (es decir, antigenemia), que tienen un mayor riesgo de progresión a meningitis (6).

Indicadores pronósticos

La mortalidad bruta a 90 días en pacientes que viven con VIH es aproximadamente del 13 al 19% en países desarrollados, en contraste a los países en vías de desarrollo que es alrededor del 45%. Dentro de los factores asociados al resultado clínico del paciente se encuentran variables asociadas con la enfermedad clínica y con la respuesta del huésped: La presencia de un aumento en la presión de apertura, que refleja un aumento en la presión intracraneal, ha sido un indicador de una mayor probabilidad de cefalea, meningismo, papiledema, pérdida auditiva y reflejos patológicos. Una presentación clínica más severa se ha asociado con un peor resultado. Un estudio de tailandés mostró que la muerte prematura por meningitis criptocócica en pacientes tratados con altas dosis de anfotericina B se asoció con una historia previa de pérdida de peso, una escala de coma de Glasgow <13 puntos e hipoalbuminemia.

Tratamiento de Criptococosis meníngea:

La terapia antimicótica de primera línea para la criptococosis meníngea se basa en una estrategia de tres fases: 1. inducción, 2. consolidación y 3. mantenimiento. Desde la edición 2010 de las guías de la IDSA se publicó para el tratamiento de la enfermedad diseminada por criptococo como primeras opciones terapéuticas la anfotericina B (liposomal o desoxicolato) y flucitosina. Dicho esquema sigue siendo el tratamiento de elección hasta la última edición publicada de las guías para la prevención y el tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes infectados por el VIH en 2019 (7).

Después de al menos 2 semanas de terapia de inducción exitosa, definida como una mejoría clínica sustancial y un cultivo de LCR negativo después de la punción lumbar repetida, se puede suspender la anfotericina B y la flucitosina y se puede iniciar una terapia de seguimiento o consolidación con fluconazol a 400 mg diarios, la cual debe continuar durante al menos 8 semanas (1A). Posteriormente, el fluconazol se debe reducir a 200 mg diarios y continuar como terapia de mantenimiento crónica para completar al menos 1 año de terapia (8). Sin embargo, para los países en donde la flucitosina no se encuentre disponible, se puede sustituir por fluconazol o itraconazol, el cual es el caso de México (8).

Tratamiento para Criptococosis meníngea

1. Etapa de inducción (2 semanas):	De elección: -Anfotericina B desoxicolato 0.7–1.0 mg / kg IV diariamente más flucitosina 25 mg / kg PO QID (A1). Alternativo: -Anfotericina B (desoxicolato 0.7-1.0 mg / kg IV diariamente) más fluconazol 800 mg PO o IV diariamente (B1).
2. Etapa de consolidación (8 semanas):	De elección: -Fluconazol 400 miligramos vía oral una vez al día. Alternativo: -Itraconazol 200 miligramos vía oral dos veces al día.
3. Etapa de mantenimiento (Durante 1 año):	-Fluconazol 200 miligramos vía oral cada 24 horas.

El objetivo de la terapia de criptococosis meníngea es mejorar la supervivencia gracias a la rápida eliminación del hongo en LCR. El aclaramiento cuantitativo del LCR, denominado "actividad fungicida temprana" (EFA), se mide como la tasa de aclaramiento de levadura por mililitro en LCR por día en función del recuento de unidades formadoras de colonias (UFC). En una cohorte combinada de 262 pacientes, se demostró que una tasa lenta de depuración criptocócica se asociaba independientemente con un aumento de la mortalidad a las dos semanas y a las 10 semanas (Bicanic et al. 2009) (7).

II.JUSTIFICACIÓN

Aquellos pacientes que cursan con alguna inmunodeficiencia son más propensos a padecer criptococosis diseminada, siendo los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana la población más susceptible, con mayor predilección por la afección meníngea, teniendo así un peor pronóstico.

Esto depende de características propias del huésped, como etiología de la inmunodeficiencia, presentación clínica, enfermedades concomitantes, reacciones al tratamiento antifúngico, etc. Del agente patógeno: Fungemia, resistencia bacteriana por mecanismos propios de la cápsula, etc... Del tratamiento, como acceso y disponibilidad del mismo, efectos adversos del fármaco (lesión renal aguda, desequilibrio hidroelectrolítico, etc...), siendo estos últimos determinantes en la evolución posterior del paciente, y a su vez estando relacionados directamente con la duración del tratamiento con Anfotericina B y fluconazol.

Por lo anterior es de especial interés conocer si las características propias de la cepa del *Criptococcus* que infecta a un determinado paciente a nivel meníngeo, presenta mecanismos de mayor resistencia microbiológica, siendo los de mayor importancia aquellos relacionados con la estructura de la cápsula.

Motivos por los que surge esta idea de investigación encaminada a determinar si el tamaño de la cápsula del *Criptococcus* es un factor determinante relacionado a la evolución del paciente y a la respuesta al tratamiento, corroborándose esta como el número de días que podrían requerir tratamiento con anfotericina intravenosa hasta obtener como resultado una actividad fungicida temprana. Lo anterior también impactará en la evolución de los pacientes infectados al poder conocer de forma temprana aquellos que estarán más expuestos a sufrir los efectos adversos por un tratamiento prolongado, siendo los más deletéreos la afección a nivel renal y el desequilibrio hidroelectrolítico. Así como también hay que considerar que estos pacientes cursan con estancias hospitalarias prolongadas, lo cual aumenta el riesgo de cursar con infecciones nosocomiales y como consecuencia un desenlace adverso, con aumento de la mortalidad.

III.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tamaño de la cápsula del *cryptococcus* en pacientes con criptococosis meníngea e infección por VIH es un marcador pronóstico de una respuesta efectiva al tratamiento con anfotericina B y fluconazol?

IV.OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Determinar si el tamaño de la cápsula de ***Cryptococcus neoformans*** y ***Cryptococcus gattii*** en pacientes con criptococosis meníngea e infección por VIH puede ser un marcador pronóstico de respuesta efectiva al tratamiento con anfotericina B y fluconazol pertenecientes al servicio de Infectología del Hospital Juárez de México.

Objetivos secundarios:

1. Determinar si el tamaño de la cápsula de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* en pacientes con criptococosis meníngea e infección por VIH puede considerarse como factor pronóstico de mortalidad.
2. Determinar cuáles son los principales efectos adversos derivados del tratamiento antifúngico en nuestra población de estudio.
3. Determinar cuáles son las secuelas de la criptococosis meníngea que se presentaron en nuestra población de estudio.
4. Determinar cuáles son las principales infecciones nosocomiales que se presentaron en nuestra población de estudio, así como los agentes patógenos infecciosos que se aislaron con más frecuencia.
5. Determinar cuáles son las infecciones oportunistas que se presentaron con mayor frecuencia de forma concomitante en los pacientes con criptococosis meníngea.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- a. Retrospectivo
- b. Descriptivo
- c. Analítico

Población en estudio y tamaño de la muestra

Número de pacientes a estudiar: 21.

Universo o población

Pacientes con infección por VIH diagnosticados con Criptococosis meníngea del 1° de enero del 2015 al 31 de octubre del 2019 ingresados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México.

Periodo de estudio

1° de enero del 2015 al 31 de octubre del 2019

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de VIH realizado por prueba sérica de Western Blot ingresados a cargo del servicio de Infectología del Hospital Juárez de México
- Pacientes con VIH que cuenten determinación cuantitativa total de linfocitos CD+ 4 al momento del diagnóstico de criptococosis meníngea
- Pacientes con cultivo de LCR positivo para *Cryptococcus* por primera vez, en el periodo de estudio.

Criterios de no inclusión.

- Pacientes sin prueba confirmatoria para VIH Western Blot
- Pacientes con infección por VIH y diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Pacientes que no cuenten con cuenta total de células CD+4 reciente al momento del diagnóstico de criptococosis meníngea
- Pacientes con diagnóstico de Criptococosis meníngea realizado fuera del HJM.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con infección por VIH y criptococosis extrameníngea.
- Pacientes con infección por VIH y diagnóstico previo de criptococosis meníngea.
- Pacientes con infección por VIH y criptococosis meníngea que no cuenten con el expediente clínico completo.

VI.VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable independiente (x):

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de Medición
Criptococosis meníngea en pacientes con infección por VIH.	Pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea mediante prueba de tinta china positiva en LCR y/ con aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> o <i>gattii</i> en muestra de LCR, que tengan infección por VIH confirmada mediante prueba Western Blot positiva.	Cualitativa	Positivo/ Negativo.

Variables dependientes (y):

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Dosis acumulada de anfotericina B	Es aquella dosis de anfotericina B calculada de 0.7-1 mg/kg vía intravenosa administrada en 24 horas, multiplicada por el número de días	Cuantitativa	Miligramos
Cuenta total de células CD+ 4	Conteo total de células CD4 +	Cuantitativa	Número de células
Infecciones oportunistas concomitantes	Son todas aquellas infecciones ocasionadas por bacterianas, mycobacterias, protozoarios y virus que aprovechan que el sistema inmunitario del huésped se encuentra deprimido para manifestarse en forma de enfermedad, ya sea en forma de primoinfección o como la reactivación de una infección latente previa.	Cualitativa	Nominal

Tamaño de la cápsula del <i>Cryptococcus</i>	Determinada como la longitud del grosor en micras de la cápsula del <i>Cryptococcus</i> previamente teñida con tinta china, mediante el uso del micrómetro del laboratorio de biología de la Facultad de Química de la UNAM.	Cuantitativa	Micras
Efectos adversos secundarios a la administración de anfotericina	Determinados como aquellas reacciones adversas que se presentan en los pacientes como consecuencia de la administración prolongada de la anfotericina.	Cualitativa	Nominal
Secuelas derivadas de la criptococosis meníngea.	Son aquellas complicaciones propias de la criptococosis meníngea	Cualitativa	Nominal

VII. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Diseño de la investigación

- a. Recabar los expedientes de todos los pacientes que hayan sido diagnosticados con criptococosis meníngea e infección por VIH que hayan ingresado al servicio de infectología del Hospital Juárez de México durante el periodo de enero de 2015 a octubre de 2019.
- b. Corroborar que el diagnóstico de criptococosis meníngea haya sido determinado con resultado positivo de tinta china en muestra de líquido cefalorraquídeo.
- c. Anotar la determinación total de linfocitos T CD+4 reciente con respecto al diagnóstico de Criptococosis meníngea.
- d. Verificar el tratamiento recibido para la criptococosis meníngea, haciendo hincapié en los fármacos, dosis y días que fueron administrados.
- e. Determinar el número de días de tratamiento recibido hasta que el cultivo de LCR se reportó como negativo para *Cryptococcus*.

f. Recabar las cepas de *Cryptococcus* en el laboratorio de micología y posteriormente resembrarlas.

g. Se realizó la medición del tamaño de las cápsulas de las cepas de *Cryptococcus* de cada uno de los pacientes que integran nuestra población de estudio de forma manual, mediante la toma de fotografías a las laminillas con tinción de tinta china positiva, utilizando un microscopio óptico, con la ayuda de un adaptador para cámara digital.

Después, se realizará la calibración con la laminilla a una escala de 0.01mm utilizando el objetivo de 40X, así como también se calibrará con el ocular que tiene escala para la correlación computarizada. Posteriormente se tomarán de 30 a 50 campos por laminilla de cada una de las muestras. Al concluir la toma de mediciones, los datos obtenidos se ingresarán al "programa ImageJ", con lo que se obtendrá el número existente de *cryptococcus* por campo y posteriormente el tamaño de cada una de las cápsulas.

h. Se realizará la correlación cruzada entre las mediciones de la cápsula de *cryptococcus* de cada paciente contra los días de administración de anfotericina B y fluconazol vía intravenosa durante la fase intensiva de tratamiento.

i. Como significancia estadística se utilizará $P= 0.05$ y la probabilidad de que el resultado obtenido se deba al azar si la hipótesis nula es cierta (valor de p), se tomará como significativo un valor de $p < 0.05$.

j. Se utilizará para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa IBM SPSS versión 23.

VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

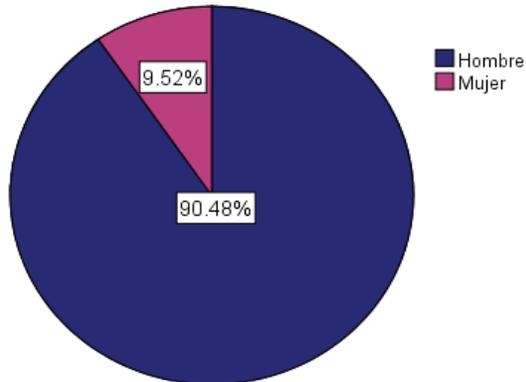
Se trata de un estudio sin riesgo, por hacer uso únicamente de los expedientes clínicos de los pacientes, revisión de las muestras de LCR, y estudios de imagen y laboratorio realizados durante su internamiento.

Todos los pacientes implicados en este estudio conservarán su identidad protegida y únicamente se utilizarán los registros médicos con el fin de realizar esta investigación.

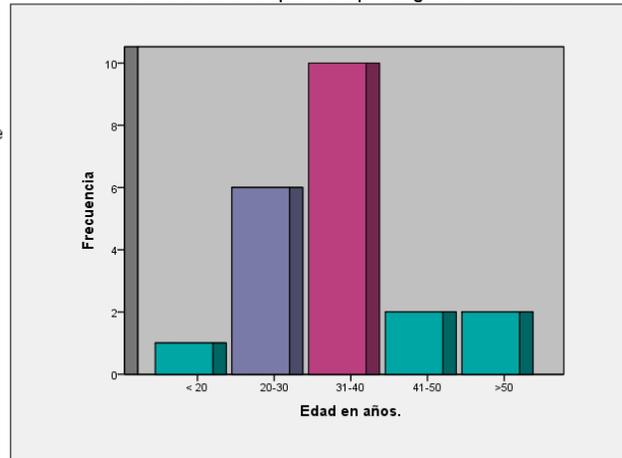
IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS

De los 21 pacientes diagnosticados con infección por VIH que presentaron Criptocosis meníngea, 19 fueron hombres y 2 mujeres. El 47.6% tuvo 31-40 años.

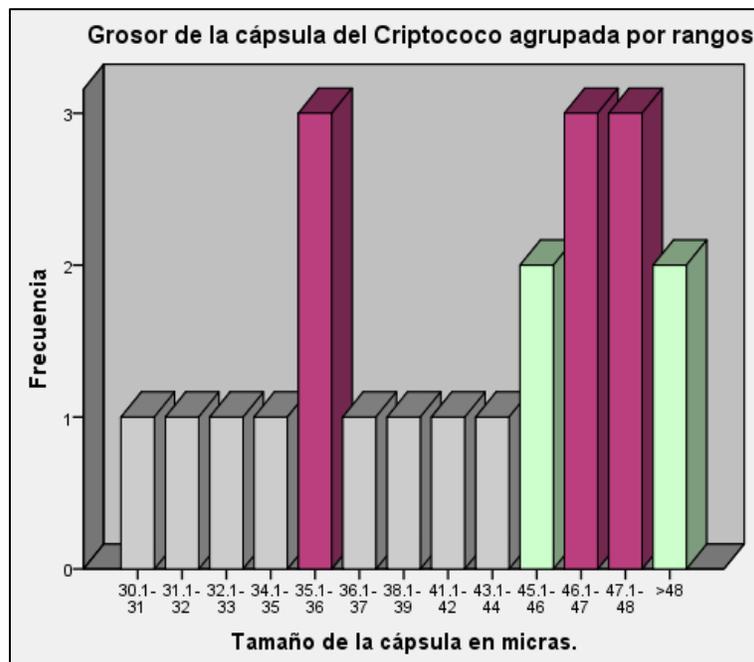
Frecuencia de los pacientes de acuerdo al sexo.



Distribución de los pacientes por rangos de edad.

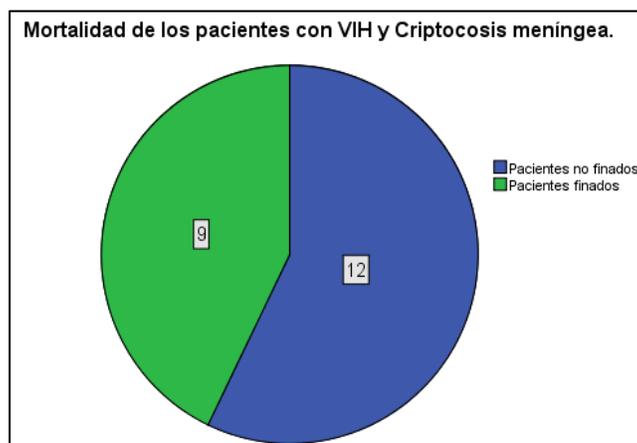


La medición del tamaño capsular reportó un mínimo de 30.20 micras y un máximo de 48.60 micras y una media de 41.12 micras. El 42.9 % de los pacientes se encontraron distribuidos entre el rango de 35.1-48 micras.



Los días de estancia hospitalaria presentaron un mínimo de 3 y un máximo de 76 días, con una moda de 42 días y una media de 35 días.

El 28.6% de la población (6 pacientes) hasta el momento se reportaron sin remisión. Con una mortalidad de 9 pacientes (42.9%). En el 38.1% se documentó remisión de la infección por criptococosis en SNC.



Remision				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	4	19.0	19.0	19.0
No	9	42.9	42.9	61.9
Si	8	38.1	38.1	100.0
Total	21	100.0	100.0	

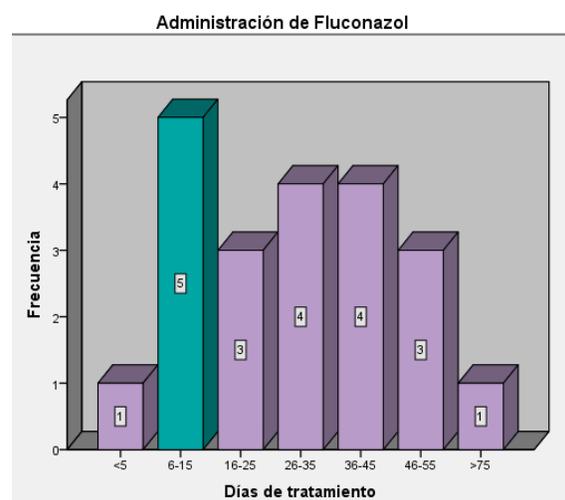
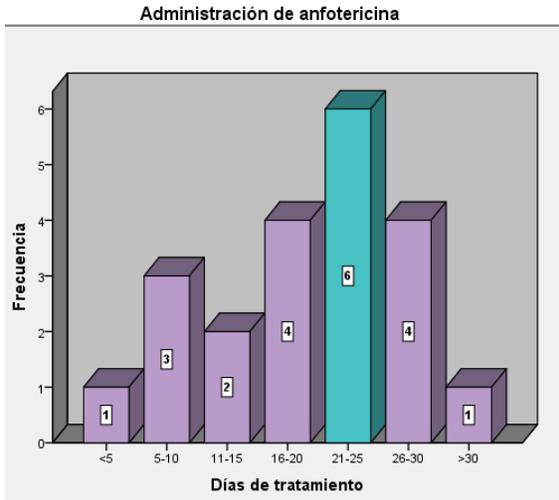
Mortalidad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	12	57.1	57.1	57.1
No	9	42.9	42.9	100.0
Si	9	42.9	42.9	100.0
Total	21	100.0	100.0	

SinRemision				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	15	71.4	71.4	71.4
No	6	28.6	28.6	100.0
Si	6	28.6	28.6	100.0
Total	21	100.0	100.0	

A su ingreso, el 90.46% presentó 14-15 puntos en la escala de coma de Glasgow. La media de los pacientes presentó el líquido cefalorraquídeo de la primera punción lumbar con glucorraquia de 30.76 mg/dL, proteinorraquia de 87.03 mg/dL, recuento celular con polimorfonucleares y mononucleares de 24.0 y 42.67 respectivamente.

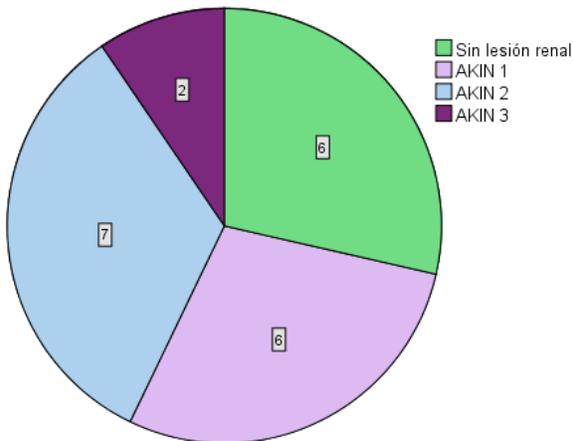
Con respecto a la cuenta total de células CD4 +, el 76.2% tuvo menos de 50 células CD4+, 19% de 50 a 100 células y 4.8% mayor a 100.

El 100% de los pacientes fue tratado con anfotericina B deoxicolato y fluconazol de acuerdo a las guías de la IDSA, 28.6% recibió anfotericina y fluconazol durante 21 a 25 días.

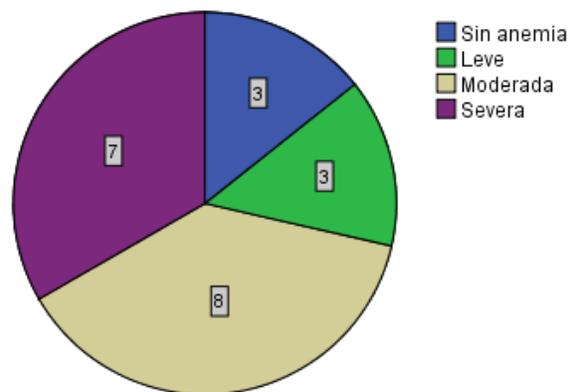


Los principales efectos adversos fueron hipokalemia (42.9%), anemia moderada en 8 pacientes (38.1%), hepatitis medicamentosa (19%) y náuseas (76.2%). El 71.4% de los pacientes presentó lesión renal aguda, de los cuales 33.3% fueron AKIN 2.

Pacientes que presentaron lesión renal aguda

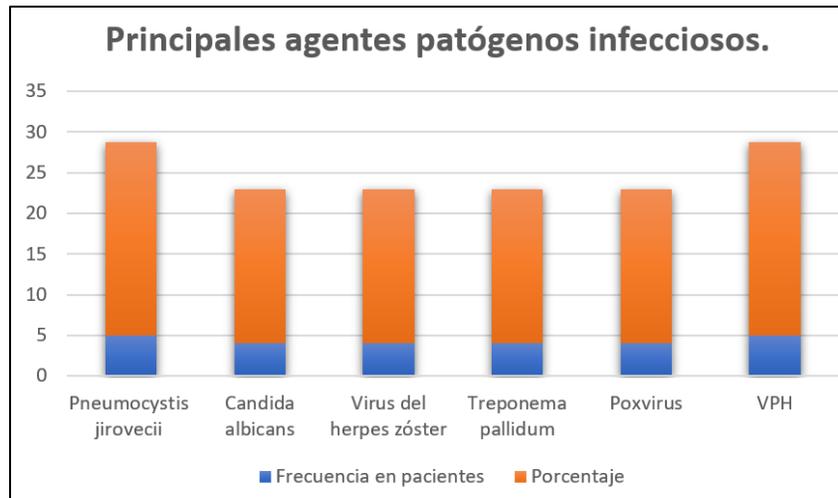


Pacientes que presentaron anemia

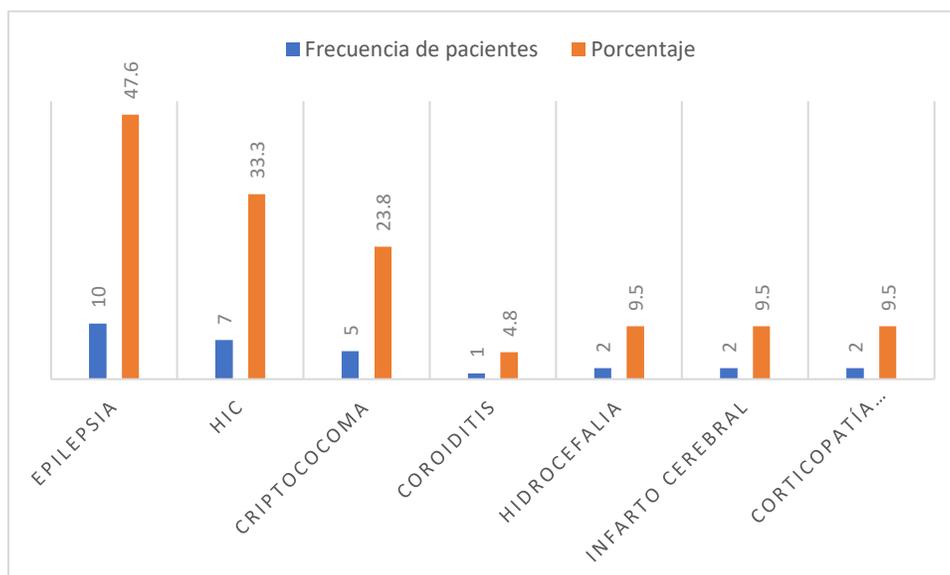


A su ingreso, el 33.33% de los pacientes se encontraba en tratamiento con antirretrovirales, de los cuales el 28.6% consistió en Tenofovir/emtricitabina y raltegravir (14.3%) y Tenofovir, emtricitabina y efavirenz (14.3%). Únicamente se documentó un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

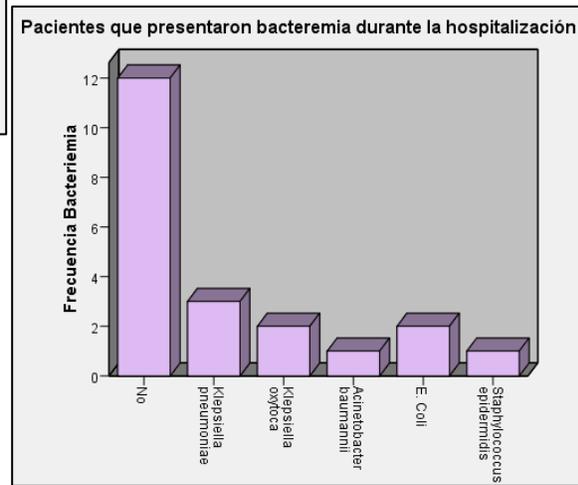
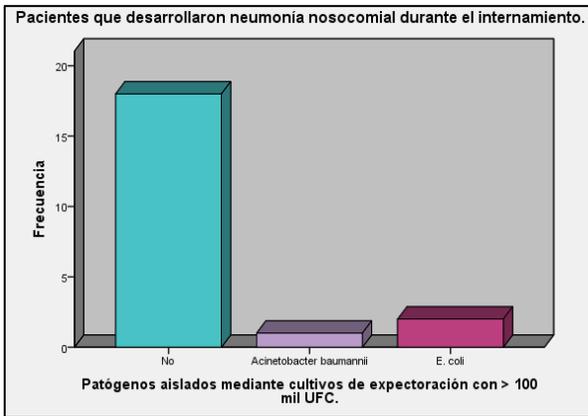
El 90.48% de los pacientes presentó otras infecciones oportunistas: *Pneumocystis jirovecii* (23.8%), *Candida albicans*, Virus del Herpes zóster, *Treponema pallidum* y Poxvirus (agente etiológico del molusco contagioso) en el 19% de los pacientes, así como virus del papiloma humano 23.8 %.



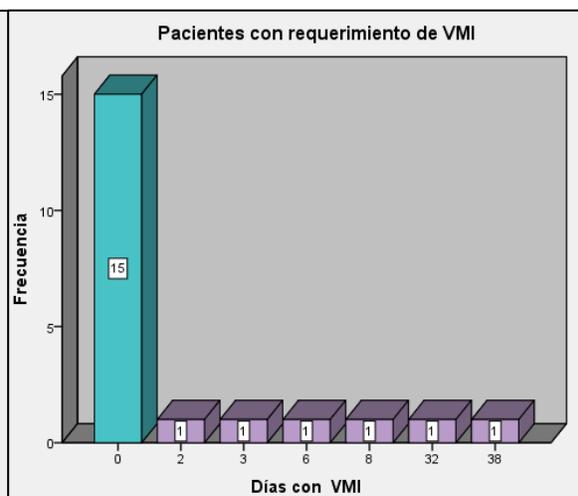
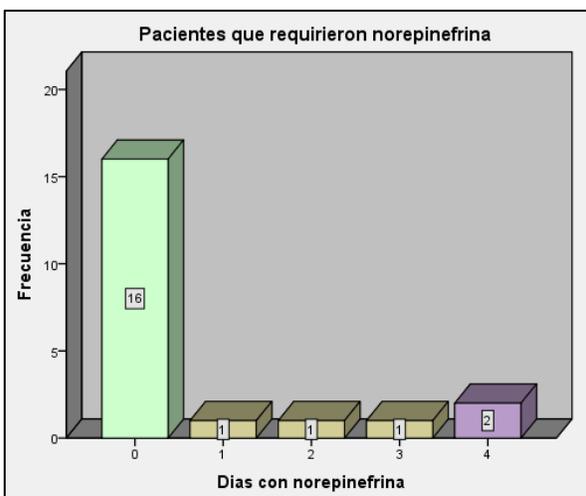
El 57.14 % presentó secuelas propias de la neuroinfección: epilepsia, hipertensión intracranéa y la presencia de criptococoma con 47.6%, 33.3% y 23.8% respectivamente.



Como infecciones asociadas a la atención en salud se documentó una frecuencia de infecciones del tracto urinario del 14.4%, neumonía nosocomial y bacteriemia primaria en el 14.3% y 42.9% respectivamente.



El 23.80% de los pacientes requirió apoyo con aminas vasopresoras. 6 de los 21 pacientes estudiados (28.57%) requirió ventilación mecánica. El 33.3% con duración mayor a 30 días.

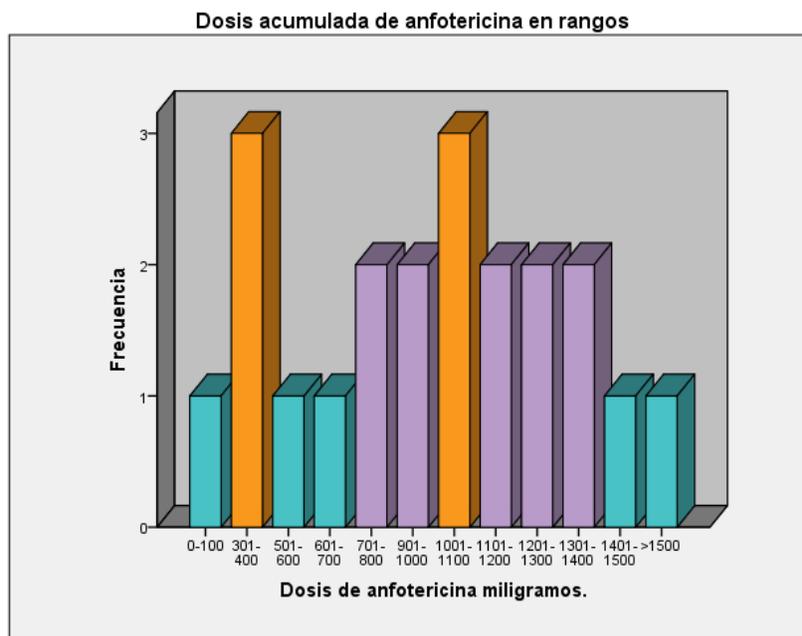


X. DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio estuvo, a su ingreso el 90.46% presentó una puntuación de 14-15 puntos en la escala de coma de Glasgow. El patrón característico del LCR es el de una meningitis crónica con una pleocitosis linfocítica. Sin embargo, el LCR puede encontrarse normal en pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica, debido a que la respuesta habitual a la infección está disminuida. Menos de la mitad de los pacientes tienen un nivel elevado de proteínas, solo alrededor de un tercio tienen hipoglucorraquia y alrededor del 20% tienen más de 20 glóbulos blancos por milímetro cúbico de LCR (8). La media de los pacientes presentó el líquido cefalorraquídeo de la primera punción lumbar con hipoglucorraquia de 30.7 mg/dL, proteinorraquia de 87.03 mg/dL, recuento celular con polimorfonucleares y mononucleares de 24.0 y 42.67 respectivamente.

La meningitis criptocócica ocurre generalmente en el contexto de una supresión inmune severa, con recuentos de células CD4+ < 50 células/mm³, incluso con células CD4+ > 200 células / mm³ (9). Tal como es el caso de los hallazgos encontrados en el HJM, donde el 76.2% tuvo menos de 50 células CD4+, 19% de 50 a 100 células y 4.8% mayor a 100. El 100% de los pacientes fue tratado con anfotericina y fluconazol de acuerdo a las guías de la IDSA (10), sin embargo, el tiempo de la administración de la anfotericina durante la fase intensiva fue muy heterogéneo, encontrándose que la mayoría (28.6%) recibió el antifúngico durante 21 a 25 días.

La dosis acumulada de anfotericina se reportó con un valor mínimo de 100 miligramos y un máximo de 1600 miligramos, teniendo una dosis media de 954.76 miligramos y una moda de 400 miligramos.



Lo anterior repercutiendo mediante efectos adversos, siendo los más frecuentes en nuestra población la Lesión Renal Aguda (LRA) , de los cuales 33.3% fueron AKIN 2, seguida por anemia moderada en (38.1%).

Los pacientes con infección por VIH y recuentos bajos de células CD4 + deben comenzar la terapia antirretroviral temprano para prevenir complicaciones por otras infecciones oportunistas, pero esto debe equilibrarse con el riesgo de desarrollar síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), en este caso: síndrome inflamatorio de meningitis criptocócica-reconstitución inmunitaria.

Se ha documentado que el momento óptimo para comenzar la terapia antirretroviral es entre 4 y 6 semanas desde el inicio del tratamiento de la meningitis criptocócica (11).

En nuestra población de estudio, el 33.33% de los pacientes se encontraba en tratamiento con antirretrovirales, siendo los más frecuentes Tenofovir/emtricitabina y raltegravir y Tenofovir, emtricitabina y efavirenz (28.6%).

Únicamente se documentó un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, por lo que se considera que los pacientes que se encontraban en tratamiento ARV cursaron con falla inmunológica.

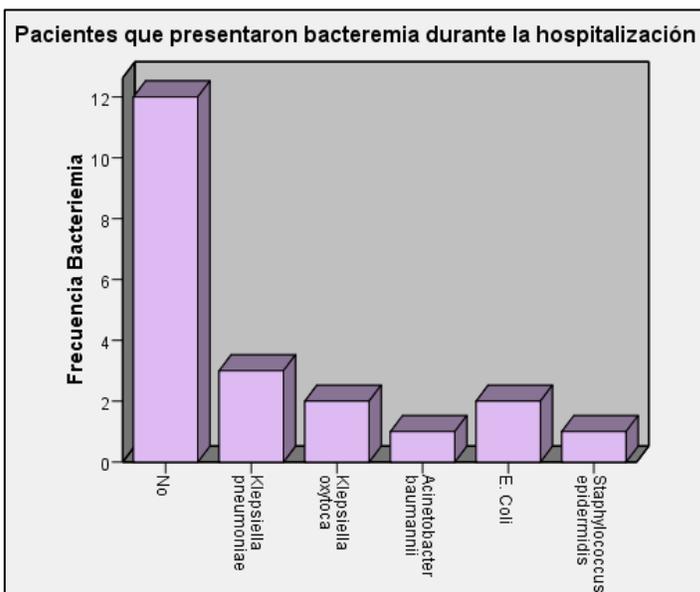
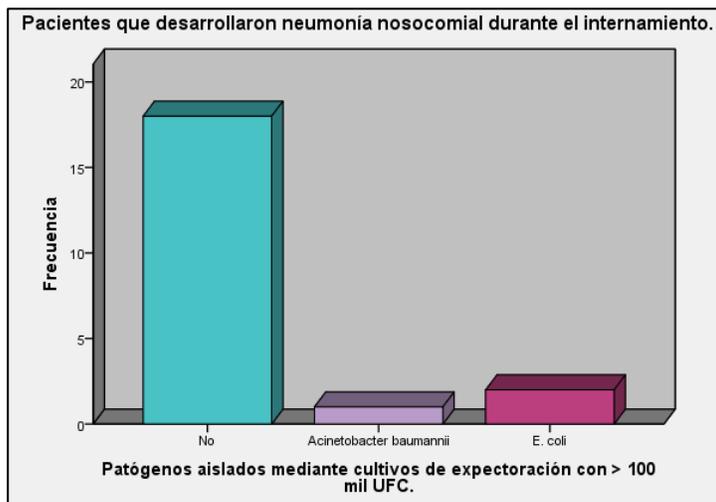
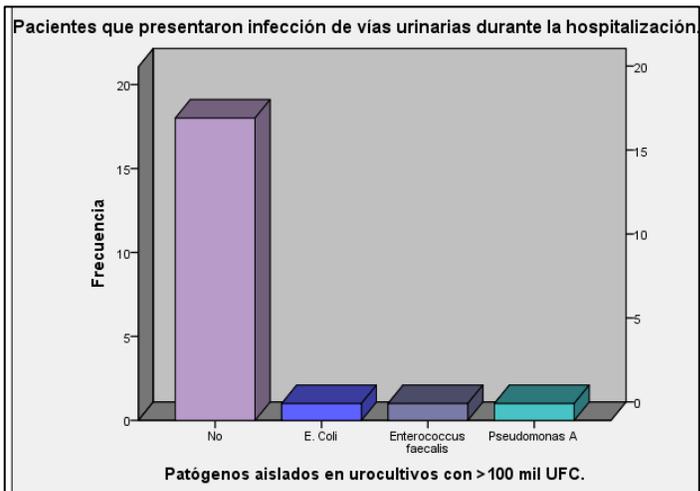
Durante su internamiento, el 90.48% de los pacientes presentó infecciones concomitantes por agentes oportunistas, siendo las dos más frecuentes *Pneumocystis jirovecii* en 5 pacientes y el virus del papiloma humano, ambos con una frecuencia del 23.8 %.

Las especies de *Cryptococcus* tienen un tropismo importante para el cerebro y las meninges. El aumento de la presión intracraneana, típicamente definido como ≥ 250 mm H₂O, es responsable del incremento en la morbi-mortalidad visual y neurológica significativa en más del 50% de los casos (12).

Lo cual difirió en nuestros resultados, donde el 57.14 % de los pacientes presentaron secuelas derivadas de la neuroinfección, siendo la más frecuente la epilepsia, seguida de la hipertensión intracraneana y la presencia de criptococoma en las imágenes de resonancia magnética con 47.6%, 33.3% y 23.8% respectivamente.

Cada vez se reporta mayor incidencia de infecciones nosocomiales; principalmente neumonías, bacteriemias, sepsis relacionada con el sitio de inserción del catéter, infecciones del tracto urinario, intraabdominales, y del SNC, en pacientes con SIDA (13). La experiencia en el servicio de infectología del HJM no es distinta, debido a la estancia hospitalaria prolongada de estos pacientes.

Los principales agentes patógenos aislados con mayor frecuencia a nivel urinario, pulmonar y hematológico fueron los siguientes:



Lo anterior trajo como consecuencia un impacto negativo en el estado clínico de los pacientes, ocasionando inestabilidad hemodinámica, con presentación de choque séptico y requerimiento de apoyo vasopresor con norepinefrina en el 23.80% de los pacientes, durante 4 días en el 40% de ellos, los cuales requirieron soporte hemodinámico con un segundo vasopresor (vasopresina). Repercutiendo en el aumento de la mortalidad de forma estadísticamente significativa ($p=0.05$):

Tabla cruzada Vasopresores*Mortalidad

Recuento

		Mortalidad		Total
		No	Si	
Vasopresores	Si	1	4	5
	No	11	5	16
Total		12	9	21

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.697 ^a	1	.055		
Corrección de continuidad ^b	1.974	1	.160		
Razón de verosimilitud	3.803	1	.051		
Prueba exacta de Fisher				.119	.080
Asociación lineal por lineal	3.521	1	.061		
N de casos válidos	21				

Se ha reportado que muchos de los pacientes con VIH que cursan con neuroinfección tienen mayor riesgo de ingresar a una unidad de cuidados intensivos por inestabilidad hemodinámica, deterioro respiratorio y/o neurológico (14). El 28.57% de nuestros pacientes requirió soporte ventilatorio a expensas de ventilación mecánica invasiva, de los cuales el 33.3% tuvieron ventilación mecánica prolongada con una duración mayor a 30 días.

Lo cual también incrementó la mortalidad de nuestros pacientes de forma estadísticamente significativa (p=0.01)

Tabla cruzada VMI*Mortalidad

Recuento

		Mortalidad		Total
		No	Si	
VMI	No	11	4	15
	Si	1	5	6
Total		12	9	21

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.619 ^a	1	.018		
Corrección de continuidad ^b	3.544	1	.060		
Razón de verosimilitud	5.878	1	.015		
Prueba exacta de Fisher				.046	.029
Asociación lineal por lineal	5.352	1	.021		
N de casos válidos	21				

Se han definido como indicadores de peor pronóstico el incremento de la presión intracraneana, la administración de mayores dosis acumuladas de anfotericina, puntuación < 13 puntos en la escala de coma de Glasgow al ingreso, hipoalbuminemia, un recuento de leucocitos en LCR < 20 células, así como la fungemia (1).

En la experiencia del servicio de Infectología del HJM encontró que la presencia de HIC (p=1.00) y el conteo de células en LCR <20 (p=0.3) no fueron estadísticamente significativos como causa de incremento en la mortalidad.

Se ha documentado en la literatura que un aclaramiento tardío del *Cryptococcus* en LCR se encuentra relacionado con una mortalidad tardía y recaídas en la infección a SNC (15).

Lo anterior se comprobó en este estudio, encontrando que estos pacientes el indicador mortalidad tardía -aclaramiento tardío del LCR fue estadísticamente significativo (p= 0.02).

Mortalidad tardía - Aclaramiento tardío del LCR

Recuento

		SinRemision		Total
		No	Si	
Mortalidad tardía	Si	7	5	12
	No	9	0	9
		16	5	21

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.922 ^a	1	.027		
Corrección de continuidad ^b	2.893	1	.089		
Razón de verosimilitud	6.752	1	.009		
Prueba exacta de Fisher				.045	.039
Asociación lineal por lineal	4.688	1	.030		
N de casos válidos	21				

Actualmente no existen reportes que hayan evaluado previamente la relación entre el tamaño de la cápsula del *cryptococcus* en pacientes con criptococosis meníngea y la duración del tratamiento con anfotericina hasta la negativización del desarrollo del hongo.

Como resultado de este estudio, se observó que en nuestra población existió una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la cápsula y los días de estancia hospitalaria (p=0.03), lo que confirma que el tamaño de la cápsula podría utilizarse como un indicador pronóstico para determinar el tiempo de hospitalización de estos pacientes:

Tabla cruzada Grosorcapsula (agrupado)*DEH (agrupado)

Recuento		DEH (agrupado)										Total
		<5	5-12	13-19	20-26	27-33	34-40	41-47	48-54	55-61	>75	
Grosorcapsula (agrupado)	25-31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	32-38	0	0	0	1	0	2	3	1	0	0	7
	39-45	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	3
	>45	1	0	3	0	2	1	1	1	1	0	10
Total		1	1	3	1	3	3	4	3	1	1	21

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Grosorcapsula (agrupado) * DEH (agrupado)	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	41.642 ^a	27	.036
Razón de verosimilitud	29.255	27	.349
Asociación lineal por lineal	4.344	1	.037
N de casos válidos	21		

De acuerdo con los resultados obtenidos no se encontró una relación directamente proporcional que fuera estadísticamente significativa entre el tamaño de las cápsulas de los pacientes con criptococosis y la duración de los días del tratamiento con anfotericina durante la fase intensiva. ($p=0.10$):

Tabla cruzada Grosorcapsula (agrupado)*ANF (agrupado)									
Recuento		ANF (agrupado)							Total
		<5	5-10	11-15	16-20	21-25	26-30	>30	
Grosorcapsula (agrupado)	25-31	0	0	0	1	0	0	0	1
	32-38	0	0	0	3	4	0	0	7
	39-45	0	1	0	0	2	0	0	3
	>45	1	2	2	0	0	4	1	10
Total		1	3	2	4	6	4	1	21

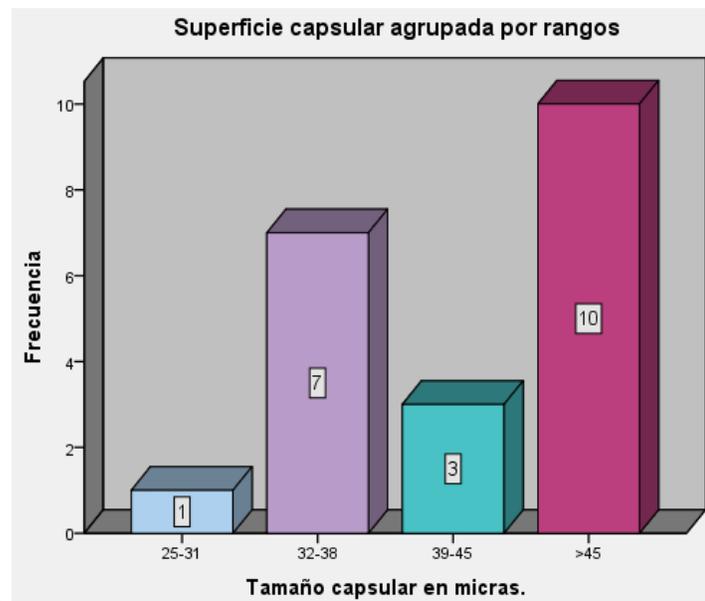
Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25.600 ^a	18	.109
Razón de verosimilitud	32.028	18	.022
Asociación lineal por lineal	.095	1	.757
N de casos válidos	21		

Confirmándose que no existe una relación directa entre el tamaño de la cápsula de las cepas de *cryptococcus* y los días de administración del antifúngico. Lo anterior podría explicarse por qué varios de los pacientes que registraron una superficie capsular mayor presentaron una mortalidad temprana, por lo que recibieron una menor dosis acumulada del antifúngico.

En este estudio se determinó que existe una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la cápsula del *Cryptococcus* y la mortalidad de los pacientes, reportándose el fallecimiento de 8 de 10 pacientes. Se encontró que una superficie capsular > 45 micras incrementa el LR (likelihood ratio) 14.855 veces el riesgo de mortalidad ($p=0.002$); reportándose que fallecieron 8 de 10 pacientes:

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Grosorcapsula (agrupado) * Mortalidad	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%

Tabla cruzada Grosorcapsula (agrupado) * Mortalidad				
Recuento		Mortalidad		Total
		No	Si	
Grosorcapsula (agrupado)	25-31	1	0	1
	32-38	7	0	7
	39-45	2	1	3
	>45	2	8	10
Total		12	9	21



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.744 ^a	3	.008
Razón de verosimilitud	14.855	3	.002
Asociación lineal por lineal	10.640	1	.001
N de casos válidos	21		

Con respecto a los pacientes que presentaron una pronta remisión al concluir la fase intensiva del tratamiento con anfotericina, se observó que el tamaño de la cápsula del *Cryptococcus* no fue estadísticamente significativo ($p=0.06$).

Los pacientes que formaron parte de nuestra población de estudio tuvieron desenlaces diferentes con respecto a su evolución: el 38.1% presentó remisión de la infección por Criptococosis en SNC, al concluir la fase intensiva del tratamiento con anfotericina, lo cual fue documentado por cultivos de líquido cefalorraquídeo sin desarrollo fúngico.

Se observó una mortalidad en el 42.9% de los pacientes. En el 28.6% de la población no se documentó la remisión de la infección en SNC.

XI.CONCLUSIONES

En la experiencia del servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, al tratar a pacientes con infección por VIH que cursan con neuroinfección por criptococosis meníngea se pueden concluir los siguientes puntos:

1. El tamaño de la superficie capsular de las cepas aisladas del *cryptococcus* en estos pacientes no se relacionó de forma directamente proporcional con los días de administración de anfotericina, sin embargo, sí se encontró una relación estadísticamente significativa con los días de estancia hospitalaria, así como también un aumento en la mortalidad de aquellos pacientes con aislamiento de cepas con una superficie capsular >45 micras.
2. La cuenta total de linfocitos CD 4+ al igual que en la mayoría de los casos a nivel mundial es menor a 50 células, sin embargo, en un paciente con infección con VIH que presente deterioro neurológico debe considerarse como una sospecha diagnóstica a la criptococosis meníngea a pesar de tener más una cuenta mayor a 100 linfocitos CD 4+.
3. Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia derivados de la administración del tratamiento antifúngico con anfotericina y fluconazol fueron en orden de frecuencia: LRA AKIN 2, hipokalemia y anemia normocítica normocrómica grado 2 de la OMS.
4. Las infecciones oportunistas más frecuentes en estos pacientes fueron: neumocistosis y condilomatosis perianal.
5. Las secuelas más frecuentes reportadas en este grupo de pacientes fueron: epilepsia, hipertensión intracraneana y criptococoma. Sin demostrarse que la HIC esté directamente relacionada con un aumento en la mortalidad de los pacientes.
6. Estos pacientes presentan mayor riesgo de cursar con infecciones nosocomiales debido a la estancia hospitalaria prolongada, siendo el origen de los focos infecciosos en orden de frecuencia: sistémico, urinario y pulmonar.
7. Aquellos pacientes que cursaron con infecciones nosocomiales y shock tóxico presentaron un aumento significativo de la mortalidad.
8. Aquellos pacientes que presentaron un aclaramiento tardío del LCR, con persistencia de cultivos con desarrollo fúngico presentan mayor riesgo de mortalidad tardía y de cursar recaída en la infección, tal y como se ha reportado en la literatura.

XII. LIMITACIONES:

1. No fue posible realizar la diferenciación microbiológica entre las cepas de ***Cryptococcus neoformans*** y ***Cryptococcus gattii*** en las muestras de líquido cefalorraquídeo debido a que no se encuentran los recursos disponibles en nuestra institución.
2. En algunos de los pacientes que recibieron apoyo ventilatorio no fue especificada si la indicación de suministrar la ventilación mecánica invasiva fue por deterioro respiratorio, neurológico o de ambos.

XII. RECOMENDACIONES:

1. El tamaño de la superficie capsular podría ser utilizado como un indicador pronóstico indirecto de una estancia hospitalaria prolongada, así como también ser un predictor indirecto de mortalidad, sin embargo, se consideraría necesario realizar más estudios, así como también tener una población más grande, con lo cual se lograría tener un mayor sustento científico.

XII.BIBLIOGRAFÍA:

1. Spec, A., & Powderly, W. G. (2018). *Cryptococcal meningitis in AIDS. The Neurology of HIV Infection*, 139–150. doi:10.1016/b978-0-444-63849-6.00011-6
2. Decote-Ricardo, D., LaRocque-de-Freitas, I. F., Rocha, J. D. B., Nascimento, D. O., Nunes, M. P., Morrot, A., ... Freire-de-Lima, C. G. (2019). *Immunomodulatory Role of Capsular Polysaccharides Constituents of Cryptococcus neoformans. Frontiers in Medicine*, 6. doi: 10.3389/fmed.2019.00129
3. Romani, L. (2004). *Immunity to fungal infections. Nature Reviews Immunology*, 4(1), 11–24. doi:10.1038/nri1255
4. Firacative, C., Lizarazo, J., Illnait-Zaragozí, M. T., & Castañeda, E. (2018). *The status of cryptococcosis in Latin America. Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7). doi:10.1590/0074-02760170554
5. Clifford, D. B. (1998). *NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. The Neurologist*, 4(2), 54–65. doi:10.1097/00127893-199803000-00002.
6. Skipper, C., Abassi, M., & Boulware, D. R. (2019). *Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. Journal of Fungi*, 5(3), 65. doi:10.3390/jof5030065.
7. Chammard, T. B., Temfack, E., Lortholary, O., & Alanio, A. (2018). *Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7). doi:10.1590/0074-02760180050.
8. (9) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.
9. Bowen, L. N., Smith, B., Reich, D., Quezado, M., & Nath, A. (2016). *HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews Neurology*, 12(11), 662–674. doi:10.1038/nrneurol.2016.149.
10. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV 2019.
11. Ming, D. K., & Harrison, T. S. (2017). *Cryptococcal meningitis. British Journal of Hospital Medicine*, 78(8), C125–C127. doi:10.12968/hmed.2017.78.8.c125.

12. Kocabaş, B. A., Parlak, M. E., Baysan, B. Ö., Karaali, K., Bingöl, A., & Haspolat, Ş. (2017). Disseminated Cryptococcosis with Severe Increased Intracranial Pressure Complicated with Cranial Nerve Palsy in a Child. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1. doi:10.1097/inf.0000000000001765.
13. Primary cutaneous cryptococcosis and bacterial pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* in AIDS: clinical case and review of the literature]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;14(2):101-105.
14. Misra, U. K., Kalita, J., & Bhoi, S. K. (2014). Spectrum and outcome predictors of central nervous system infections in a neurological critical care unit in India: a retrospective review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108(3), 141–146. doi:10.1093/trstmh/tru008.
15. Pitisuttithum, P., Tansuphasawadikul, S., Simpson, A. J. H., Howe, P. A., & White, N. J. (2001). A Prospective Study of AIDS-associated Cryptococcal Meningitis in Thailand Treated with High-dose Amphotericin B. *Journal of Infection*, 43(4), 226–233. doi:10.1053/jinf.2001.0916.