



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

**HALLAZGOS POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA
MAGNÉTICA DE CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL EN PACIENTES DE
HOSPITAL DE TERCER NIVEL QUE VIVEN CON VIH**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

EDUARDO MEDINA MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO EDUARDO VEGA GUTIÉRREZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

| | |
|---|----|
| Tabla de contenido | |
| ABREVIATURAS | 4 |
| RESUMEN | 5 |
| Antecedentes. | 5 |
| Objetivo. | 5 |
| Material y métodos: | 5 |
| Lugar y periodo:..... | 5 |
| Palabras clave:..... | 6 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| Historia y clasificación..... | 6 |
| Cryptococcus neoformans..... | 6 |
| Epidemiología criptococosis y VIH/SIDA. | 7 |
| Manifestaciones clínicas. | 8 |
| Diagnóstico y tratamiento..... | 8 |
| Hallazgos radiológicos..... | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 10 |
| JUSTIFICACIÓN | 11 |
| HIPÓTESIS | 11 |
| OBJETIVOS..... | 11 |
| Objetivo general: | 11 |
| Objetivos específicos: | 11 |
| METODOLOGÍA..... | 11 |
| Tipo y diseño del estudio: | 11 |
| Población:..... | 11 |
| Tamaño de la muestra: | 12 |
| El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:..... | 12 |
| Criterios de inclusión, exclusión y eliminación | 13 |
| Criterios de inclusión..... | 13 |
| Criterios de exclusión. | 13 |
| Definición de variables:..... | 13 |
| Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas | 13 |
| TABLA 1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES | 13 |
| PROCEDIMIENTO | 15 |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... 15

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 16

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD 16

RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS 16

RECURSOS DISPONIBLES 17

RECURSOS NECESARIOS 17

RESULTADOS 18

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS..... 19

Tabla 2 TOTAL DE ESTUDIOS Y SU DIVISIÓN EN NORMALES Y CON HALLAZGOS..... 19

Tabla 3 DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DE LAS LESIONES POR ESTUDIO 20

Tabla 4 HALLAZGOS POR TIPO ESTUDIO DE IMAGEN..... 21

Tabla 5 OTROS HALLAZGOS OBSERVADOS POR ESTUDIO DE IMAGEN, NO SUGESTIVOS DE CRIPTOCOCOSIS DEL SNC..... 22

DISCUSIÓN 23

CONCLUSIONES 24

REFERENCIAS..... 25

ABREVIATURAS

- **VIH** (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
- **SIDA** (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)
- **TAC** (Tomografía Axial Computada)
- **RM** (Resonancia Magnética)
- **SNC** (Sistema Nervioso Central)
- **EVR** (Espacios de Virchow Robin)
- **PACS** (Picture Archiving and Communications System)

RESUMEN

“HALLAZGOS POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA DE CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL EN PACIENTES DE HOSPITAL DE TERCER NIVEL QUE VIVEN CON VIH”

Antecedentes. La criptococosis es una micosis sistémica oportunista con distribución universal causada por una levadura capsulada. La diseminación hematológica del agente causal provoca múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes en pacientes con deterioro de la inmunidad mediada por células. A partir del surgimiento del VIH/SIDA se produjo un aumento significativo de casos, transformándose esta última condición en la causa predisponente más importante de esta micosis. La mayoría de los pacientes con SIDA y criptococosis del SNC presentan signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis subagudas como cefalea, fiebre, parálisis de nervios craneales, letargo, coma o amnesia. Las manifestaciones radiológicas de la criptococosis son variadas y con frecuencia mínimas, en las imágenes de tomografía axial computada (TAC), las lesiones criptocócicas pueden tener una densidad alta o baja; en las imágenes de RM, demuestran la prolongación de T1 y T2, el realce varía, pero es más probable que se produzca en huéspedes inmunocompetentes, ya que pueden mostrar una respuesta inflamatoria efectiva. Debido a lo descrito previamente se pretende definir los hallazgos patológicos más comunes encontrados en el cerebro de pacientes que viven con VIH diagnosticados con criptococosis.

Objetivo. Evaluar la prevalencia de las lesiones que afectan el parénquima cerebral de pacientes han sido diagnosticados con criptococosis y viven con VIH, identificar el sitio anatómico más frecuentemente afectado, así como definir la utilidad de los estudios de imagen (Tomografía Axial computada y Resonancia Magnética) en el estudio de dicha patología.

Material y métodos: Tipo de estudio: Retrospectivo. Se realizará un estudio observacional, retrospectivo analítico, analizando los estudios de imagen (Tomografía Axial Computada y Resonancia Magnética) contenidos en el expediente de 37 pacientes diagnosticados con VIH y criptococosis, los cuales se estudiarán empleando el sistema RIS/PACS del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; los resultados obtenidos se registrarán en la tabla de captura de datos diseñada para el presente trabajo de acuerdo con las variables estudiadas.

Lugar y periodo: Este estudio se llevará a cabo en el área de Tomografía computarizada y Resonancia Magnética del servicio de imagen del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, durante el periodo comprendido entre al 01 de enero del 2022 al 01 de junio del 2023.

Palabras clave: Criptococosis cerebral, resonancia magnética, tomografía axial computada, Virus de inmunodeficiencia Adquirida.

INTRODUCCIÓN

Historia y clasificación.

Cryptococcus neoformans ha sido reconocido como un hongo ambiental y un patógeno oportunista desde 1984 cuando el patólogo Otto Buse y el cirujano Abraham Buschke mostraron la levadura como un patógeno humano al hallar un micro organismo parecido a “*Saccharomyces*” en una infección ósea de una paciente. Posteriormente en el mismo año, Sanfelice dio a conocer el aislamiento de una levadura similar en jugo de fruta fermentado, denominándola *Saccharomyces neoformans*. Para 1901, Jean-Paul Vuillemin decidió nombrar al micro organismo como *Cryptococcus neoformans* debido a que no producía esporas. (1)

Actualmente se clasifica en dos especies: *C. neoformans*, incluye *var. grubii* (serotipo A) y *var. neoformans* (serotipo D) y *C. gattii* (serotipos B y C). las dos especies también se dividen en ocho tipos moleculares principales: VNI y VNII (*var. grubii*), VNIV (*var. neoformans*), VNVII (híbridos AD) y VGIV (*C. gattii*) (1).

Cryptococcus neoformans.

Es una levadura oportunista presente ampliamente en el medio ambiente. (2) La taxonomía correspondiente a *Cryptococcus neoformans* es la siguiente: Dominio Eukariota, reino Fungi; filo Basidiomycota, clase Tremellomycetes; orden Trematales; familiar criptococcáceas; género *Cryptococcus*; especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. (3)

Las especies de *Cryptococcus* se reconocen como hongos aerobios, cuyo hábitat natural son los árboles y suelo contaminado con guano aviar, la vía de transmisión más importante de estas partículas es a través de la inhalación. (3)

Para llevar a cabo el proceso infeccioso el hongo ingresa al huésped principalmente por inhalación de levaduras esporas, pueden llegar a los alveolos pulmonares y generar primoinfección que puede cursar de manera subclínica o con un proceso neumónico autolimitado, si éste no es controlado por el sistema inmune, suele ocurrir diseminación linfática y hematogena dirigiéndose hacia el sistema nervioso central, desde este sitio puede diseminarse a hueso, vísceras y piel. (4)

El ciclo infeccioso es facilitado por múltiples aspectos relevantes tales como poseer una capa de polisacáridos cuya producción es inducida por condiciones que alteran su fisiología incluyendo justes en hierro bajo y propiciar un pH neutro/alcalino. (3)

Enfatizando el tropismo de estas especies por afectar el SNC, se encuentra que es más pronunciado en personas con compromiso del sistema inmune, como en el caso de los pacientes que viven con VIH/SIDA, debido a que expresan múltiples factores de virulencia importantes que facilitan su penetración a través de la barrera hematoencefálica entre los cuales se encuentran: ureasa, metaloproteasa y ácido hialurónico, así como una enzima modificadora del sistema inmunológico y factores de adquisición de cobre/hierro que potencian el crecimiento dentro del SNC. (5)

Hay documentados al menos tres posibles mecanismos de penetración los cuales incluyen; el paso entre células endoteliales por interrupción de la barrera hematoencefálica, un mecanismo de “caballo de Troya” por el cual el hongo se monta sobre un monocito huésped para moverse a través de la barrera hematoencefálica y el paso transcelular a través de las células endoteliales.(5)

Epidemiología criptococosis y VIH/SIDA.

Se ha descrito que dentro de las principales causas de meningitis en pacientes adultos que viven con VIH se encuentran las especies de criptococo, predominando en los habitantes de África subsahariana a pesar de que actualmente se encuentren disponibles múltiples terapias antirretrovirales y que la prevalencia de la criptococosis no ha mostrado modificaciones significativas en los países de medianos y bajos ingresos en comparación con los de primer mundo. (6)

De acuerdo con estimaciones basadas en datos publicados durante el periodo previo a la terapia antirretroviral, en 2008 la incidencia anual global de criptococosis fue de aproximadamente 957, 900 casos por año. A partir de la ampliación y extensión de la terapia antirretroviral, han disminuido las muertes relacionadas con el SIDA hasta un 45%, de 2 millones a 1.1 millón de muertes. (6)

En 2014, las personas que viven con VIH (mayores de 15 años) son aproximadamente 31.8 millones (ONUSIDA). (6)

Con respecto a América Latina la criptococosis tiene una morbilidad y mortalidad significativas, con más de 5000 personas afectadas con meningitis criptococócica cada año y 2400 muertes anuales. (7) En México se tiene estimada una prevalencia del 10% en pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis. (8)

Con respecto a la epidemia de VIH, en México las estimaciones realizadas por Onusida-Censida reportan que a finales del 2013 existían 180 mil personas diagnosticadas con VIH y SIDA (140,000-

230,000). La prevalencia de VIH en la población de 15 y más años fue del 0.3 por ciento, lo que significa que dos de cada mil personas de estas edades estaban viviendo con el VIH (9). El número anual de nuevas infecciones por VIH en 2021 es de 15, 446 y hasta el primer trimestre del 2022 fue de 3,636 casos (10).

Manifestaciones clínicas.

Los pacientes inmunocomprometidos que ha sido infectados por el VIH, manifiestan la enfermedad ante un cuadro de inmunosupresión profunda, que ocurre ente recuentos de CD4 <100 células por microlitro, existiendo mayor probabilidad de recaídas y afectación fuera del SNC si se interrumpe el tratamiento antimicótico antes de la terapia antirretroviral efectiva. (11)

Dentro de las manifestaciones clínicas que se presentan, la meningitis es el síntoma más común secundario a la afección del espacio subaracnoideo asociado con daño parenquimatoso, debido a esto es más apropiado referirse como meningoencefalitis. Otras manifestaciones clínicas incluyen cefalea, fiebre, malestar general y estado mental alterado durante varias semanas y los signos que se llegan a identificar incluyen meningismo, papiledema, parálisis de nervios craneales y otros déficits neurológicos focales. Dentro de las complicaciones más comúnmente documentadas se encuentran la hipertensión intracraneal, así como la ataxia de la marcha debido a hidrocefalia obstructiva con dilatación ventricular. Debido a las características clínicas inespecíficas observadas durante la infección es de suma importancia descartar siempre la meningitis criptocócica en el diagnóstico diferencial de la meningitis ya sea subaguda o crónica. (11)

Diagnóstico y tratamiento.

Para el diagnóstico de esta afección se emplean varias estrategias y métodos que incluyen el examen directo del hongo en fluidos corporales con tinta china, serología y fluidos corporales, cultivos de fluido y/o tejidos e histopatología del tejido afectado con tinciones específicas para identificar la cápsula (mucicarmín y azul alcían) o presencia de melanina (Fontana-Masson).

El arsenal empleado en las estrategias terapéuticas incluye tres medicamentos los cuales pueden ser utilizados solos o en combinación: 5 fluorocitosina (5FC), fluconazol y anfotericina B (y sus derivados). El esquema de tratamiento para meningitis se divide en tres fases: la terapia de inducción inicial es de dos semanas con régimen fungicida empleando anfotericina B, seguida de la terapia de consolidación

durante 8 semanas seguida de la terapia de mantenimiento con fluconazol que se extiende durante 6 a 12 meses y/o hasta la restauración del huésped. (12)

Hallazgos radiológicos.

Con respecto a los estudios de imagen, (tomografía computada y resonancia magnética) han servido como apoyo fundamental para complementar el diagnóstico de criptococosis y diferenciarla de diversas patologías que afectan el sistema nervioso central en pacientes que viven con VIH (13).

Así mismo cobra relevancia conocer los cambios propios del parénquima cerebral de los pacientes que viven con VIH. Por tomografía se puede observar: atrofia cerebral difusa asimétrica la cual es desproporcionada para la edad del paciente, atenuación baja anormal simétrica en la sustancia blanca periventricular profunda, no se observa efecto de masa o realce, en caso de que exista este hallazgo se debe considerar otra posibilidad diagnóstica. (14).

Mediante el uso de resonancia magnética se puede observar atrofia cerebral difusa con áreas simétricas, en parches o confluentes de prolongación de T1 y T2 localizadas en la sustancia blanca periventricular y profunda, a menudo existe predominio frontal que puede incluir compromiso de la rodilla del cuerpo caloso, así mismo no se observa realce ni efecto de masa. (14)

Las regiones del sistema nervioso central más comúnmente afectadas son ganglios basales (núcleos lentiformes y cabeza de los núcleos caudados), tálamos, sustancia gris periventricular, meninges (a nivel basal) y en menor grado tronco encefálico y cerebelo. (15)

Las lesiones se caracterizan por meningitis, Espacios de Virchow Robin dilatados con reacción meníngea granulomatosa y granulomas en sustancia blanca llamados criptococomas.

Debido a que la infección afecta en un inicio a las meninges, ésta se puede extender al parénquima cerebral adyacente (meningoencefalitis) o a lo largo de los espacios de Virchow-Robin (espacios perivasculares a nivel de tálamo, ganglios basales, sustancia blanca periventricular y cerebelo) y distenderlos formando quistes que contienen una sustancia gelatinosa producida por la cápsula de las levaduras que cuando confluyen forman una apariencia de “burbujas de jabón” denominadas pseudoquistes gelatinosos. Los nódulos granulomatosos sólidos se observan cuando existe ruptura en la barrera hematoencefálica, están compuestos de fibroblastos, células gigantes, agregados de levaduras, áreas de necrosis y crecimiento neovascular alrededor, pueden ser miliares (<3mm) o más grandes. (14), (16), (17). La meningitis se presenta predominantemente en cisternas basales y tiene un espectro que incluye congestión leve hasta engrosamiento meníngeo nodular con distensión del

espacio subaracnoideo por depósito de exudado mucoide; se puede observar leve infiltración por linfocitos e histiocitos. (18)

En tomografía simple es común encontrar hallazgos normales, cuando se observan datos patológicos puede estar presente la atrofia cerebral, pequeñas lesiones nodulares hipodensas que con la aplicación del medio de contraste muestran realce (criptococomas), por el contrario si está ausente corresponden a EVR dilatados. Con el medio de contraste también se puede identificar realce leptomeníngeo.

En resonancia magnética la meningoencefalitis da como resultado engrosamiento meníngeo con hiperintensidad en T2 y FLAIR dentro de la región afectada, en T1 con medio de contraste se puede observar realce meníngeo.

Los espacios de Virchow-Robin dilatados tienen un comportamiento similar al del LCR; se observan isointensos a ligeramente hipointensos en relación con la sustancia gris en imágenes ponderadas en T1 y levemente hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2. No existe realce con el contraste debido a que integridad de la barrera hematoencefálica. (18)

Los criptococomas son lesiones de tipo masa, con diversos tamaños, hipointensas en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensas en imágenes ponderadas en T2, realce nodular o anular con el contraste y edema vasogénico,(15), sin restricción en secuencia de Difusión. (14) Con el empleo de espectroscopía, los criptococomas pueden desarrollar un pico de trehalosa, lo que puede ayudar a diferenciarlo de infecciones bacterianas (presentan pico de aminoácidos, acetoacetato, succinato y alanina, con ausencia del pico de trehalosa). (15).

Los hallazgos inusuales incluyen el quiste criptococócico intraventricular o pseudoquiste gelatinoso así como la localización en los plexos coroideos. (18)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La criptococosis es una de las infecciones fúngicas oportunistas con mayor prevalencia en los pacientes que viven con VIH, se presenta con una evolución insidiosa y datos clínicos inespecíficos.

Debido a que se sobreponen diversas afecciones cerebrales de acuerdo con el estado inmunológico de los pacientes que viven con VIH, la caracterización de las lesiones parenquimatosas en individuos con este factor de riesgo y que microbiológicamente han sido confirmados con criptococosis, puede facilitar la detección temprana y con el objetivo de emplear estrategias terapéuticas oportunas y dirigidas.

JUSTIFICACIÓN

Algunos estudios mencionan que en México el agente más común de meningoencefalitis es la criptococosis (19), misma que se incrementa en los pacientes que tienen como principal factor de riesgo la infección por VIH convirtiéndola en una afección con alta morbilidad y mortalidad (7).

Con el presente estudio se busca adquirir el conocimiento e información sobre las lesiones más características que afectan al parénquima cerebral de los pacientes que viven con VIH y además han sido confirmados con infección por criptococosis observadas mediante estudios de imagen como tomografía computada y resonancia magnética en un hospital de tercer nivel.

Esto permitirá complementar la sospecha diagnóstica clínica para llegar a un diagnóstico certero y oportuno y así iniciar el abordaje terapéutico correcto.

HIPÓTESIS

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de lesiones parenquimatosas cerebrales observadas en tomografía y resonancia magnética de pacientes que viven con VIH y microbiológicamente han sido confirmados con criptococosis?

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la prevalencia de los hallazgos en estudios de imagen (resonancia magnética cerebral y tomografía computada de cráneo) en pacientes que viven con VIH del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Objetivos específicos:

- a) Identificar las lesiones que se presentan en el parénquima cerebral de pacientes que viven con VIH y han sido diagnosticados con criptococosis cerebral.
- b) Determinar la prevalencia y distribución de cada lesión observada.
- c) Comparar la efectividad de los estudios de imagen (resonancia magnética vs tomografía computada) para detectar criptococosis cerebral.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio: Estudio observacional, retrospectivo, analítico.

Población: Expedientes y estudios de imagen de pacientes con diagnóstico de VIH y confirmación de criptococosis atendidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” desde el año 2013 al 2022.

Tamaño de la muestra: De acuerdo con las características del estudio, se realizó el cálculo de tamaño de muestra para una población infinita, en un artículo publicado por Vázquez-González D. en el 2013, donde se estima que la frecuencia por meningoencefalitis por cryptococcus neoformans en pacientes con VIH, es de 282 casos por cada 2 940. (8)

Por lo que la proporción esperada para este estudio de investigación se estima en 9.59%, con una precisión del 5 %, y un nivel de confianza del 95 %.

Derivado de lo anterior se realiza la siguiente fórmula para una población Infinita:

| | | | | | |
|------------------|----------------------------------|-------------------|---|------|--|
| Formula: | $\frac{Z \alpha^2 * p * q}{d^2}$ | | | | |
| Donde: | | | | | |
| | $Z \alpha^2 =$ | 1.96 ² | (Ya que la seguridad es del 95%) | | |
| | p = | 0.0959 | Proporción esperada, en este caso será: | 0.09 | |
| | q= | 0.90 | En este caso sería 1-p | | |
| | d= | 0.05 | Precisión (en este caso deseamos un) | 5% | |
| | | | | | |
| Tamaño muestral: | 6.2 casos | | | | |

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, sesgos de selección, sesgos de información) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular de la siguiente forma:

Muestra ajustada a las pérdidas = $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas (6.2)
- R = proporción esperada de pérdidas (20%)

Así por ejemplo si en el estudio esperamos tener un 20% de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería: 6.2 (1 / 1-0.2) = 7.75

Se requieren 8 expedientes de pacientes que viven con VIH diagnosticados con meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión.

- Pacientes con prueba positiva de ELISA para VIH y confirmación de infección por criptococo.
- Pacientes de ambos sexos.
- Edad 20-90 años

Criterios de exclusión.

- Pacientes con prueba positiva de ELISA para VIH y confirmación de infección por criptococosis sin estudio de imagen en el sistema RIS/PACS.

Definición de variables: se tomarán datos demográficos consistentes en edad y sexo. En los estudios de imagen se realizará identificación de los signos radiológicos más frecuentes descritos en la literatura.

Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas

TABLA 1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | TIPO DE VARIABLE | VALORES |
|----------|--|-----------------------|------------------|-----------------------------|
| Edad | C: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento. Op: número de años. Basados en el expediente. | Años | Continua | No aplica. |
| Género | C: aspecto masculino o femenino de la persona. Op: fenotipo de la persona correspondiente a masculino o femenino. | Masculino Femenino | Nominal | 1: Masculino 2: Femenino |

ESTUDIOS DE IMAGEN

| | | | | |
|--------------------------|---|---------------------|---------|---|
| Región afectada del SNC | Localización de las lesiones a nivel cerebral | | nominal | 0: sin lesiones 1: meninges 2: ganglios basales 3: tálamos 4: sustancia blanca periventricular 5: L frontal 6: L temporal 7: L parietal 8: L occipital 9: tronco encefálico 10: cerebelo 11: otra localización |
| EVR dilatados | Imagen hipointensa o isointensa en T1 y FLAIR, e hiperintensa en T2 sin realce con el contraste IV. Imagen hipodensa sin realce con el contraste IV | Presente Ausente | Nominal | 0: Ausente 1: Presente |
| Seudoquistes gelatinosos | Múltiples imágenes confluentes hipointensas o isointensas en T1 y FLAIR, e hiperintensas en T2 sin realce con el contraste IV. Imágenes hipodensas sin realce con el contraste IV | Presente Ausente | Nominal | 0: Ausente 1: presente |
| Criptocomas | Lesiones tipo masa, | Presente Ausente | Nominal | 0: Ausente 1: Presente |

| | | | | |
|--|---|---------------------|---------|---------------------------|
| | hipointensas en T1 y FLAIR, hiperintensas en T2 con realce anular o nodular con el contraste IV | | | |
| Meningitis | Engrosamiento leptomeníngeo en TC y RM, comportamiento hiperintenso en T2 y FLAIR y realce con el contraste IV en ambos tipos de estudio. | Presente Ausente | Nominal | 0: Ausente 1: Presente |
| Otros hallazgos no sugestivos de criptococosis del SNC | | Presente Ausente | Nominal | 0: Ausente 1: Presente |

PROCEDIMIENTO

Se realizará una revisión de los reportes clínicos y radiológicos, así como de imágenes del sistema RIS-PACS del Hospital General de México de los pacientes con diagnóstico de neuroinfección en personas que viven con VIH de los periodos comprendidos entre el 01 de enero del 2013 hasta el 31 de enero de 2023.

El análisis de las imágenes nos permitirá llenar la base de datos de acuerdo con la hoja de captura del protocolo.

Para cada paciente identificado se revisará su archivo clínico para confirmar variables demográficas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva. A las variables continuas se les evaluará si su distribución es paramétrica y no paramétrica con el programa IBM SPSS (Statistics Data Editor). Las variables continuas paramétricas se expresarán con porcentajes y desviación estándar; y las variables continuas con distribución no paramétrica serán evaluadas con medición de medianas y percentiles. Se realizarán medidas de asociación con tablas de contingencia a través de Epi Info para cálculo de los odds ratio. Se utilizarán gráficas correspondientes para representar los hallazgos. Los valores de prevalencia se expresarán con porcentajes y cálculo de intervalos de confianza al 95%.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Ene- Feb | Mar- Abr | May- Jun | Jul-Ago | Sep-Oct | Nov- Dic |
|---|-------------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|
| Revisión de la Bibliografía | | | | | | |
| Elaboración del Protocolo | | | | | | |
| Revisión por el Comité de Ética e Investigación | | | | | | |
| Correcciones realizadas en la primera revisión por el Comité de Ética e Investigación | | | | | | |
| Autorización por el Comité de Ética e Investigación | | | | | | |
| Captura y recolección de datos | | | | | | |
| Análisis y difusión de resultados | | | | | | |

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio engloba dentro de la categoría I, investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación. Este proyecto de investigación se apega a la ley salud promulgada en 1895 y a las normas éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989. El estudio no presenta implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de los pacientes, además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS

Los resultados de esta tesis permitirán la titulación del médico residente Eduardo Medina Martínez. Los resultados de este proyecto ayudarán a los médicos radiólogos de la Unidad 207 del Hospital General de México tener parámetros de referencia para los signos radiológicos que se presentan con diagnóstico de criptococosis cerebral.

RECURSOS DISPONIBLES

El investigador principal (Dr. Eduardo Medina Martínez) y el investigador responsable (Dr. Alejandro E. Vega Gutiérrez) serán los encargados del diseño del proyecto, recolección de datos análisis estadístico, estructura del artículo y envío de éste a una de las revistas médicas seleccionada para su publicación.

Se utilizarán formatos de captura de la información, computadora personal, programa Microsoft Office Word y Excel 2016, sistema RIS/PCS.

No se requieren recursos financieros.

| ACTIVIDAD | RECURSOS | LUGAR | RESPONSABLE |
|--|---|--|-------------------------|
| Búsqueda y sección de pacientes. | Consulta en sistema RIS/ PCS | Unidad 207 | Eduardo Medina Martínez |
| Valoración de signos en TC y RM de criptococosis cerebral. | Utilización de estación de trabajo del sistema PACS | Unidad 207 | Eduardo Medina Martínez |
| Análisis estadístico de la información. | Revisión de bases de datos y uso de software SPSS | Dirección de investigación | Eduardo Medina Martínez |
| Elaboración del manuscrito | Computadora portátil | Unidad 207 Dirección de investigación | Eduardo Medina Martínez |
| Informe y presentación de resultados en HGM y UNAM | Diseño de carteles, preparación de reporte final | Unidad 207 | Eduardo Medina Martínez |

RECURSOS NECESARIOS

Para este protocolo no será necesaria la obtención de recursos adicionales. Se cuenta con la información y equipamiento necesarios en la unidad de radiología e investigación para llevarlo a cabo.

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de los estudios de imagen de pacientes con diagnóstico de VIH y neuroinfección por criptococo del hospital general de México. Se revisaron 37 expedientes del periodo de tiempo comprendido entre los años 2013 y 2023, todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión, es decir, tenían estudio de imagen: 39 tomografía simple, 10 tomografía contrastada, 3 resonancia magnética simple y 28 resonancia magnética con medio de contraste (ver tabla 3).

De las 39 tomografías cerebrales en fase simple que se revisaron, 25 (64.2%) no presentaron hallazgos positivos para neuroinfección y fueron reportadas como normales. En las 14 tomografías restantes, la localización más frecuente de las lesiones en el SNC relacionadas con el criptococo fueron los ganglios basales mientras que los hallazgos atípicos afectaron con mayor frecuencia los lóbulos parietales y el frontal.

Con respecto a las tomografías contrastadas, 3 fueron normales y las 7 restantes (70%) mostraron como principales sitios de afectación las meninges y los ganglios basales.

Por su parte los estudios de resonancia magnética sin contraste mostraron alteraciones a nivel de los ganglios basales y el lóbulo parietal.

De las 28 resonancias magnéticas de encéfalo con medio de contraste, 4 fueron normales y 24 patológicas (85.7%), teniendo como principales sitios de afectación las meninges seguidas de los ganglios basales (ver tabla 4).

El realce meníngeo es el hallazgo más importante en los estudios con medio de contraste positivos (tomografía computada y resonancia magnética), representando el 40% de las tomografías contrastadas y el 50% de las resonancias con medio de contraste. Otro dato relevante en los estudios contrastados son los criptocomas correspondientes al 10% de las tomografías y el 32.2 de las resonancias, los espacios de Virchow Robin dilatados se encuentran con una frecuencia del 20% en las tomografías y del 35.7% en las resonancias. Finalmente, los pseudoquistes gelatinosos únicamente fueron evidenciados mediante resonancia magnética con una prevalencia del 14.2%.

Por su parte, los estudios simples (TAC y RM) tienen en común la visualización de los EVR dilatados, con una prevalencia del 17.9% en las tomografías y del 66.6% en las resonancias (ver tabla 5).

Con respecto a los hallazgos atípicos, cabe destacar que muestran una distribución aleatoria, afectando casi la totalidad de las estructuras anatómicas que fueron objeto de estudio y otras estructuras que no fueron tomadas en cuenta, teniendo mayor prevalencia el lóbulo frontal y los parietales. Las lesiones observadas varían de acuerdo con la modalidad de imagen; en los estudios de tomografía sin contraste las zonas de isquemia y las lesiones hemorrágicas focales mostraron una frecuencia de aparición similar (7.6%), la TC contrastada presentó edema vasogénico, zonas de encefalomalacia y realceependimario en 10% cada una, en la RM simple las áreas de gliosis fueron el hallazgo atípico más frecuente (6.6%) y finalmente los estudios de resonancia con medio de contraste mostraron zonas de encefalomalacia en el 14.2%; un hallazgo muy inusual fue la trombosis parcial del seno sagita superior (ver tabla 6).

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

| Género | | Porcentaje | | |
|----------------|-------|------------------------|--------|--------|
| Hombres | 35 | 94.5% | | |
| Mujeres | 2 | 5.4% | | |
| Edad | Media | Desviación estándar | Mínima | Máxima |
| Años | 34 | 8.9 | 20 | 58 |

Tabla 2 TOTAL DE ESTUDIOS Y SU DIVISIÓN EN NORMALES Y CON HALLAZGOS

| | TOTAL DE ESTUDIOS | ESTUDIOS NORMALES | ESTUDIOS CON HALLAZGOS |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| TAC SIMPLPLE | 39 | 25 (64.2%) | 14 (35.8%) |
| TAC CONTRASTADA | 10 | 3 (30%) | 7 (70%) |
| RM SIMPLE | 3 | 0 | 3 (100%) |
| RM CONTRASTADA | 28 | 4 (14.3%) | 24 (85.7%) |

Tabla 3 DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DE LAS LESIONES POR ESTUDIO

| REGIÓN AFECTADA DEL SNC | TAC SIMPLE | TAC CONTRASTADA | RM SIMPLE | RM CONTRASTADA |
|---|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|
| 0. Sin lesiones | 25 (64.2%) | 3 (30%) | 0 | 4 (14.3%) |
| 1.Meninges | 0 | 4 (40%) | 0 | 14 (50%) |
| 2.Ganglios basales | 11 (28.2%) | 3 (30%) | 3 (100%) | 12 (42.8%) |
| 3.Tálamos | 1 (2.5%) | 1 (10%) | 0 | 3 (10.7) |
| 4.Sustancia blanca periventricular | 1 (2.5%) | 0 | 0 | 1 (3.5%) |
| 5.Lóbulo frontal | 3 (7.6%) | 2 (20%) | 1 (33.3%) | 9 (32.1%) |
| 6.Lóbulo temporal | 0 | 1 (10%) | 0 | 3 (10.7%) |
| 7.Lóbulo parietal | 6 (15.3%) | 1 (10%) | 2 (66.6%) | 5 (17.8%) |
| 8.Lóbulo occipital | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1%) |
| 9.Tronco encefálico | 0 | 0 | 0 | 6 (21.4%) |
| 10.Cerebelo | 0 | 0 | 0 | 1 (3.5%) |
| 11.Otra localización | 0 | 0 | 0 | 3 (10.7%) |

Tabla 4 HALLAZGOS POR TIPO ESTUDIO DE IMAGEN

| | TC SIMPLE | TC CONTRASTADA | RM SIMPLE | RM CONTRASTADA |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| EVR DILATADOS | | | | |
| PRESENTE | 7 (17.9%) | 2 (20%) | 2 (66.6%) | 10 (35.7%) |
| AUSENTE | 32 (82.1) | 8 (80%) | 1 (33.3%) | 18 (64.3%) |
| PSEUDOQUISTES GELATINOSOS | | | | |
| PRESENTE | 0 | 0 | 0 | 4 (14.2%) |
| AUSENTE | 39 (100%) | 10 (100%) | 3 (100%) | 24 (85.8%) |
| CRIPCOCOMAS | | | | |
| PRESENTE | 0 | 1 (10%) | 0 | 9 (32.2%) |
| AUSENTE | 39 (100%) | 9 (90%) | 3 (100%) | 19 (67.8%) |
| MENINGITIS | | | | |
| PRESENTE | 0 | 3 (30%) | 0 | 14 (50%) |
| AUSENTE | 39 (100%) | 7 (70%) | 3 (100%) | 14 (50%) |
| OTROS HALLAZGOS NO SUGESTIVOS | | | | |
| PRESENTE | 11 (28.2%) | 3 (30%) | 3 (100%) | 9 (32.2%) |
| AUSENTE | 28 (71.8%) | 7 (70%) | 0 | 19 (67.8%) |

Tabla 5 OTROS HALLAZGOS OBSERVADOS POR ESTUDIO DE IMAGEN, NO SUGESTIVOS DE CRIPTOCOCOSIS DEL SNC

| HALLAZGOS | TC SIMPLE | TC CONTRASTADA | RM SIMPLE | RM CONTRASTADA |
|---|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Zonas de isquemia | 3 (7.6%) | | | 1 (3.5%) |
| Edema vasogénico | 1 (2.5%) | 1 (10%) | | |
| Zonas de encefalomalacia | 1 (2.5%) | 1(10%) | | 4 (14.2%) |
| Disminución de volumen cortical | 1 (2.5%) | | | |
| Lesiones hemorrágicas focales | 3 (7.6%) | | 1 (33.3%) | |
| Calcificación de los ganglios basales | 2 (5.1) | | | |
| Realceependimario | | 1 (10%) | | 2 (7.1%) |
| Áreas de gliosis | | | 2 (66.6%) | |
| Trombosis parcial del seno sagital superior | | | | 1 (3.5%) |
| Hiperintensidad simétrica periventricular | | | | 1 (3.5%) |

DISCUSIÓN

El estado de inmunosupresión en pacientes con VIH/SIDA involucra un daño en el microambiente que permite la invasión por parte del hongo. Actualmente los casos anuales de VIH en México van en incremento, teniendo una prevalencia para el primer trimestre del 2022 de 3,636 casos (10). En el huésped inmunocomprometido esta infección oportunista representa una alta tasa de incidencia (8).

Un hallazgo relevante acerca de la demografía corresponde a la edad de los pacientes estudiados, pues el rango de edad va de los 20 a los 58 años predominando el sexo masculino (94.5%), encontrándose la mayoría en edad reproductiva.

Los hallazgos observados en las distintas modalidades de imagen en el presente estudio permiten establecer la ambigüedad y el amplio espectro de presentación de esta infección. Es relevante mencionar que hasta en el 40% del total de los estudios analizados no mostraron hallazgos positivos para la diferenciación de esta patología. Sin embargo, en el 60% de los estudios de imagen con hallazgos positivos la representación de la enfermedad coincide con los reportados en la bibliografía, así mismo; el espectro de las lesiones detectadas refleja el mecanismo fisiopatológico de la infección.

Los estudios simples permitieron la identificación principalmente de los EVR dilatados, pero también son útiles para la identificación o descarte de otras lesiones que no se relacionan con la criptocosis cerebral y que pueden correlacionarse con datos clínicos similares. Por su parte, los estudios contrastados mostraron mayor rendimiento diagnóstico al permitir la diferenciación de sitios anatómicos y lesiones con realce. Dentro de este grupo la resonancia magnética contrastada permitió la mayor identificación de lesiones aún cuando no se detectaron en los otros tipos de estudio.

Se corroboró la afectación leptomeníngea como el principal hallazgo relacionado con la infección por criptococo, la cual se extendió hasta en tronco cerebral en el 21% de los pacientes. La segunda lesión más importante corresponde a los espacios de Virchow Robin dilatados mismos que se identificaron en todas las modalidades de imagen. Posteriormente los criptococomas aparecen en frecuencia; su identificación se realizó con el empleo de medio de contraste, aunque no todas las lesiones llegan a realzar ya que se han reportado diversas formas de manifestación en la literatura. Los pseudoquistes gelatinosos son lesiones observadas con poca frecuencia, finalmente las lesiones atípicas muestran gran variedad de presentación y localización, mismas que pueden ser atribuibles a otros procesos patológicos subyacentes, el hallazgo más frecuente fueron las zonas de encefalomalacia.

CONCLUSIONES

- El mejor método de imagen para el estudio de la criptococosis cerebral en la resonancia magnética con medio de contraste.
- Las lesiones más frecuentemente observadas son meningitis, EVR dilatados y criptococomas.
- Las regiones del encéfalo más comúnmente afectadas por la criptococosis son en orden de frecuencia, las meninges y los ganglios basales.
- Es frecuente observar hallazgos atípicos que reflejan patologías subyacentes o bien encontrar estudios sin alteraciones.

REFERENCIAS

1. Srikanta D, Santiago-Tirado F, Doering T. Cryptococcus neoformans Historical curiosity to modern pathogen. *Yeast*. 2014;31(2):47–60.
2. Alanio A. Dormancy in cryptococcus neoformans: 60 years of accumulating evidence. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 3353–60.
3. Bahn YS, Sun S, Heitman J, Lin X. Microbe profile: Cryptococcus neoformans species complex. *Microbiology (United Kingdom)*. 2020;166(9):797–9.
4. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis [Internet]. 2013. Available from: <http://creativecommons>.
5. Anjum S, Williamson PR. Clinical Aspects of Immune Damage in Cryptococcosis. Vol. 13, *Current Fungal Infection Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 99–108.
6. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug 1;17(8):873–81.
7. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E, Arechavala A, Córdoba S, et al. The status of cryptococcosis in latin America. Vol. 113, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Fundacao Oswaldo Cruz; 2018.
8. Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM, Hundeiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: Candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2013;11(5):381–94.
9. CENSIDA. La epidemia del VIH y el sida en México. 2015.
10. Jorge DR, Varela A, De Prevención S, De P, Salud LA, De Diagnóstico D, et al. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH. Informe histórico de VIH 1er trimestre 2022 [Internet]. 2022. Available from: www.gob.mx/salud
11. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Vol. 72, *British Medical Bulletin*. 2004. p. 99–118.
12. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*. 2015 May 1;78:49–54.
13. Shih R, Koeller KK. Bacterial, fungal, and parasitic infections of the central nervous system: Radiologic-pathologic correlation and historical perspectives. *Radiographics*. 2015 Jul 1;35(4):1141–69.
14. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. Central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: Radiologicpathologic correlation. *Radiographics*. 2008 Nov;28(7):2033–58.
15. Duarte SBL, Oshima MM, do Mesquita JVA, do Nascimento FBP, de Azevedo PC, Reis F. Magnetic resonance imaging findings in central nervous system cryptococcosis: comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *Radiol Bras*. 2017 Nov 1;50(6):359–65.

16. Carti M, Villafaña M, Negroni R, Arechavala A. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:211–4.
17. Galnares-Olalde JA, Loza-Jalil S, Gómez-Peña F, Muñoz-Abraham O, Pavía-Aubry V, de Luna-Gallardo D. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica Del Hospital General De México.* 2014 Jul;77(3):137–41.
18. Tien R, Chu P, Hesselink J. Intracranial Cryptococcosis in Immunocompromised Patients. Ct and MRI Findings in 29 Cases. *AJNR.* 1991;283–9.
19. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro L, Cervantes-Tovar R, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in Mexico city: A 10-year retrospective review. Vol. 54, *Medical Mycology.* Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 600–4.