



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTADO DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN
PERSONAS QUE VIVEN CON VIH Y FACTORES DE RIESGO PARA
MORTALIDAD**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. CLAUDIA ANDREA LÓPEZ CHÁVEZ**

**ASESOR DE TESIS
DRA. MARIA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL**

**ASESOR METODOLÓGICO
DR. JOAQUÍN MORENO MORENO**

**N° DE REGISTRO:
DECS/JPO-CT-1795-2023**



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
GLOSARIO DE TÉRMINOS	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	11
OBEJTIVOS	12
METODOLOGÍA	13
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	13
POBLACIÓN	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN	13
DEFINICIÓN DE VARIABLES	14
PROCEDIMIENTO	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, Carlos y Carolina, y a mis queridas hermanas, Karla y Ximena, por su amor incondicional, por estar a mi lado en cada paso y por ser mi refugio en los momentos de duda y desafío. Les agradezco por brindarme apoyo emocional, orientación y aliento, siempre siendo mi fuente de inspiración y un ejemplo de amor, dedicación y perseverancia.

También al resto de mi familia, quienes me han brindado soporte durante esta travesía.

A mis profesores, quienes me han compartido sus conocimiento y experiencia, a mi asesora de tesis, por su orientación para llevar a cabo este trabajo y una mención especial al Dr. Joaquín Moreno, por la dedicación, paciencia y compromiso que ha tenido conmigo a lo largo de este camino. También al Dr. Miguel Solis, por su apoyo y conocimientos de estadística.

A mis compañeros de residencia, quiénes se convirtieron en grandes amigos, con los que he compartido risas, alegrías y algunas veces tristeza, frustración e impotencia, siempre saliendo adelante. Su amistad y compañía han sido un bálsamo para mis momentos de ansiedad y estrés.

A todos ustedes mi más profundo agradecimiento. Este logro no habría sido posible sin su contribución. Gracias por ser parte de este viaje.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

TAR: Tratamiento antirretroviral

PL: Punción lumbar

LCR: Líquido cefalorraquídeo

DHL: Deshidrogenasa láctica

IRM: Imagen por resonancia magnética

sp.: Especies

mmHg: Milímetros de mercurio

mm³: Milímetros cúbicos

RESUMEN

Antecedentes: La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista causada por *Cryptococcus* sp, que afecta con mayor frecuencia a personas inmunosuprimidas, principalmente quienes viven con virus de inmunodeficiencia humana, que puede causar infección pulmonar o en sistema nervioso central. En muchas áreas continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, a pesar del tratamiento antirretroviral. El diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen, bioquímicos y micológicos, siendo el cultivo el estándar de oro. La relevancia de los hemocultivos es una herramienta que aún carece de información. De acuerdo con las recomendaciones actuales, el tratamiento se basa en una combinación de anfotericina B y flucitosina, además del drenaje de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar para el control de la hipertensión endocraneal asociada. Existen diversas complicaciones a pesar del tratamiento como alteraciones auditivas, visuales, cefalea crónica o crisis convulsivas.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo aportar una mejor comprensión de las características clínicas de la criptococosis meníngea en personas que viven con VIH, permitiendo así una detección temprana de los factores de riesgo que se asocian con mayor mortalidad.

Metodología: A través de la recopilación de datos clínicos, se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo donde se analizarán las características clínicas distintivas de los pacientes con criptococosis meníngea, incluyendo los síntomas, hallazgos neurológicos, pruebas de laboratorio y hallazgos radiológicos. Asimismo, se realizará un análisis estadístico para identificar y evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad de esta población.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana; Criptococosis meníngea; criptococcemia.

INTRODUCCIÓN

En 1894, el patólogo Otto Busse y el médico Abraham Buschke identificaron conjuntamente *Cryptococcus* sp. Sin embargo, se reconoció como una amenaza importante para la salud en la década de 1980, asociada a la aparición de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹ La introducción de la terapia antirretroviral ha controlado la incidencia de criptococosis en los países desarrollados, pero sigue siendo una preocupación importante en las áreas en desarrollo. A nivel mundial, se estima que provoca unas 180.000 muertes en África subsahariana, aunque también tiene una incidencia importante en Asia y Sudamérica.²

Cryptococcus sp se encuentra ampliamente en el medio ambiente, pero hay dos especies que se han asociado con enfermedades en humanos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti*. El más prevalente es *C. neoformans*, que se comporta como un patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos.³

La infección se adquiere por inhalación de levaduras o esporas de *Cryptococcus* sp, las cuales llegan a los alveolos pulmonares, donde son fagocitadas por los macrófagos alveolares, sin embargo, sobreviven al fagolisosoma mediante el bloqueo de las especies reactivas de oxígeno.⁴ El principal factor de virulencia de *Cryptococcus* sp, es su cápsula de Glucoronoxilomanano y galactoxilomanano, que le permite evadir la respuesta inmune. Las levaduras fagocitadas pueden migrar a los ganglios linfáticos donde establecen la infección latente. La infección puede permanecer latente por largos periodos de tiempo y en caso de inmunosupresión, puede ocurrir reactivación con criptococcemia e invadir el Sistema Nervioso Central secundario al neurotropismo.⁵

En las personas que viven con VIH, la criptococosis comúnmente se presenta como una meningitis o meningoencefalitis subaguda con fiebre, malestar general y cefalea que se desarrolla lentamente durante semanas. Los síntomas y signos meníngeos clásicos ocurren en sólo en un 25 – 30% de los pacientes. Puede presentar letargo, alteración del estado mental, crisis convulsivas, cambios de la conducta y pérdida

de memoria, que generalmente son el resultado del aumento de la presión intracraneal.⁶

El diagnóstico se basa en la obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) para realizar el examen simple con tinta china, el cual tiene una sensibilidad del 70% al 90%. La detección antígeno criptocócico en LCR o plasma mediante aglutinación en látex (LA), inmunoensayo enzimático (EIA) y ensayo de flujo lateral (LFA), tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 100%.⁷ El cultivo de LCR se considera el estándar de oro para el diagnóstico. Los parámetros característicos del LCR incluyen elevación de glóbulos blancos, con predominio de linfocitos, proteína elevada y glucosa baja.⁸ El hemocultivo no es una prueba que se realiza en todos los casos pues se considera una prueba de baja sensibilidad y especificidad, sin embargo, algunos autores han demostrado que la criptococcemia se asocia a mayor mortalidad.⁹

El diagnóstico por imagen se realiza mediante tomografía computada o resonancia magnética. Los hallazgos característicos se encuentran en el 21-27% de los casos, los cuales incluyen lesiones leptomeníngeas o realzadas en el parénquima, base cerebral borrosa, señal meníngea anormal, datos de meningitis y el Criptococoma. Las imágenes cerebrales normales (47 % por TC y 8 % por IRM) no excluyeron la meningoencefalitis.¹⁰

El tratamiento antifúngico se basa en un enfoque de tres pasos de inducción, consolidación y mantenimiento. Las pautas actuales recomiendan 2 semanas de anfotericina B liposomal en combinación con flucitosina como terapia de primera línea.¹¹ Los resultados del ensayo ACTA mostraron que la anfotericina B y la flucitosina de corta duración (1 semana) se asoció con tasas de supervivencia más altas que con los otros regímenes¹² Recientemente el estudio *AMBITION-cm* demostró que una sola dosis alta de anfotericina B liposomal administrada con flucitosina y fluconazol no fue inferior al tratamiento estándar actual recomendado.¹³ Para la fase de consolidación se recomienda fluconazol 800 mg diarios durante ocho semanas después de la fase de inducción, continuando con el mantenimiento o profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg diarios, la cual se puede suspender de manera segura en pacientes que reciben TAR y con niveles indetectables de ARN del VIH durante más de tres meses y conteo de linfocitos T CD4 \geq 100 células/ μ L.¹⁴

El manejo del aumento de la presión intracraneal implica punciones lumbares terapéuticas en serie. Estudios han demostrado que punciones adicionales, independientemente de la PIC inicial o los síntomas, mejoran la supervivencia.¹⁵

Los factores asociados a mortalidad incluyen alteración del estado mental, leucocitos en LCR <5 células/mm³, proteínas en LCR <60 mg/dl, glucosa en LCR <30 mg/dl, presión de apertura en la punción lumbar >25 cm H₂O, criptococosis meníngea previa y no recibir tratamiento antirretroviral, asimismo, los títulos de antígeno para *Cryptococcus* sp en LCR >1:2560 se asocian a mayor mortalidad.¹⁶

El tratamiento antirretroviral es parte fundamental para evitar recaídas de criptococosis meníngea. Diversos ensayos han evaluado el momento óptimo para el inicio del tratamiento. Un estudio demostró un aumento de mortalidad en los pacientes que se iniciaba TAR en las primeras 72 horas del diagnóstico de criptococosis meníngea.¹⁷ Recientemente Ingre y col. no encontraron evidencia de que el TAR temprano dentro de las dos semanas posteriores al diagnóstico de CM produjera una mayor mortalidad, en entornos de altos ingresos.¹⁸ Las recomendaciones actuales indican retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral 4 – 6 semanas después del inicio de antifúngicos para disminuir el riesgo de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, el cual ocurre en el 15 – 20%.¹⁹

La pérdida auditiva neurosensorial es una complicación conocida de la meningitis criptocócica, que ocurre entre el 27 y el 30,8% de las personas afectadas. Se ha descrito que hasta el 95% de los pacientes pueden tener hipoacusia a las 8 semanas del diagnóstico de criptococosis. El patrón de pérdida auditiva puede variar de leve a profundo en severidad y puede presentarse unilateral o bilateralmente. Sin embargo, la información continúa siendo limitada.²⁰

La profilaxis primaria con 200 mg/día de fluconazol en personas que viven con VIH con linfocitos CD4 <200 células/mm³ y que cuentan con antígeno de *Cryptococcus* sp sérico positivo ha mostrado disminuir de forma significativa los cuadros de criptococosis meníngea.²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La criptococosis meníngea es una infección fúngica oportunista que afecta principalmente a las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en una etapa avanzada.

Aunque se reconoce como una complicación significativa en este grupo de pacientes, existe una necesidad de investigación más profunda sobre las características clínicas comunes en personas que viven con VIH, incluyendo síntomas, pruebas de laboratorio y hallazgos radiológicos que puedan ayudar a identificar y diagnosticar de manera temprana esta infección.

No obstante que se ha avanzado en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad sigue siendo alta, por lo que es fundamental comprender los factores de riesgo que contribuyen a esta mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de las características clínicas y los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad en pacientes con criptococosis meníngea que viven con VIH es esencial para el desarrollo de estrategias de intervención más efectivas y la mejora de los resultados clínicos. Por lo tanto, justificamos la necesidad de llevar a cabo un estudio en el que se evalúen estas características y factores de riesgo en este grupo de pacientes, para poder desarrollar protocolos de manejo más personalizados y adaptados a las necesidades individuales, lo que conlleva a mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad asociada con esta infección fúngica oportunista.

HIPÓTESIS

Se estudiarán los expedientes de pacientes con VIH que tengan criptococosis meníngea, se tendrá como variable dependiente toma de hemocultivos y como variable independiente la criptococemia.

Se propone que se encontrará que la criptococemia se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes con criptococosis meníngea debido a la rápida diseminación del hongo en el torrente sanguíneo, lo que conduce a una carga fúngica más alta en el sistema nervioso central, a una respuesta inflamatoria sistémica más intensa.

OBEJTIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características de los pacientes con meningitis por *Cryptococcus sp* que acudieron al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en los últimos 5 años.
- Describir las características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Criptococosis meníngea.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar si la criptococcemia (hemocultivo positivo para *Cryptococcus sp*) se asocia a mayor mortalidad.
- Evaluar los cambios en la audiometría en los pacientes con Criptococosis meníngea.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de todos los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados en la Unidad 405 de Infectología en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con diagnóstico de Infección por VIH y criptococosis meníngea (CM) en un periodo de marzo de 2018 a marzo de 2023, para evaluar las manifestaciones clínicas al momento del ingreso, características de la punción lumbar y LCR, resultados de hemocultivos y los factores de riesgo para mortalidad.

Población

Expedientes de pacientes con VIH de la Clínica de Atención a pacientes con infección por VIH/SIDA o que fueron hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” atendidos de forma ambulatoria y hospitalaria de marzo de 2018 a marzo 2023, egresados con los siguientes códigos: CIE-10: B20.5, B45.0, B45.1, B45.7

Tamaño de la muestra

Se calculo con el programa G*Power, basado en el estudio: “Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan”, que reporta un OR de 5 para mortalidad en criptococosis meníngea con criptocemia con un α de 5% y poder estadístico del 80% se obtiene una muestra total de 60 pacientes, considerando un 20% de perdidas, se calcula una muestra de 72 pacientes.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- a. Expedientes de pacientes de mayores de 18 años
- b. Meningitis por *Cryptococcus sp* diagnosticada por cultivo positivo

- c. Infección por VIH con base en prueba de ELISA y/o Western-blot

Criterios de exclusión

- d. Pacientes con cuadro de meningitis por otra causa
- e. Pacientes menores de 18 años
- f. Expedientes con información incompleta

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Años de vida cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición del paciente de acuerdo con el género	Cualitativo nominal	0: Hombre, 1: Mujer
Infección por Virus de Inmunodeficiencia humana	Presencia de infección por virus del VIH	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tratamiento antirretroviral	Uso de tratamiento antirretroviral al ingreso	Cualitativa dicotómica	Si/No
Comorbilidad	Enfermedades asociadas al paciente	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Tuberculosis, Toxoplasmosis, Inmunosupresión, neoplasias
Carga viral	Carga de virus del VIH en sangre	Cuantitativa continua	Copias/ml

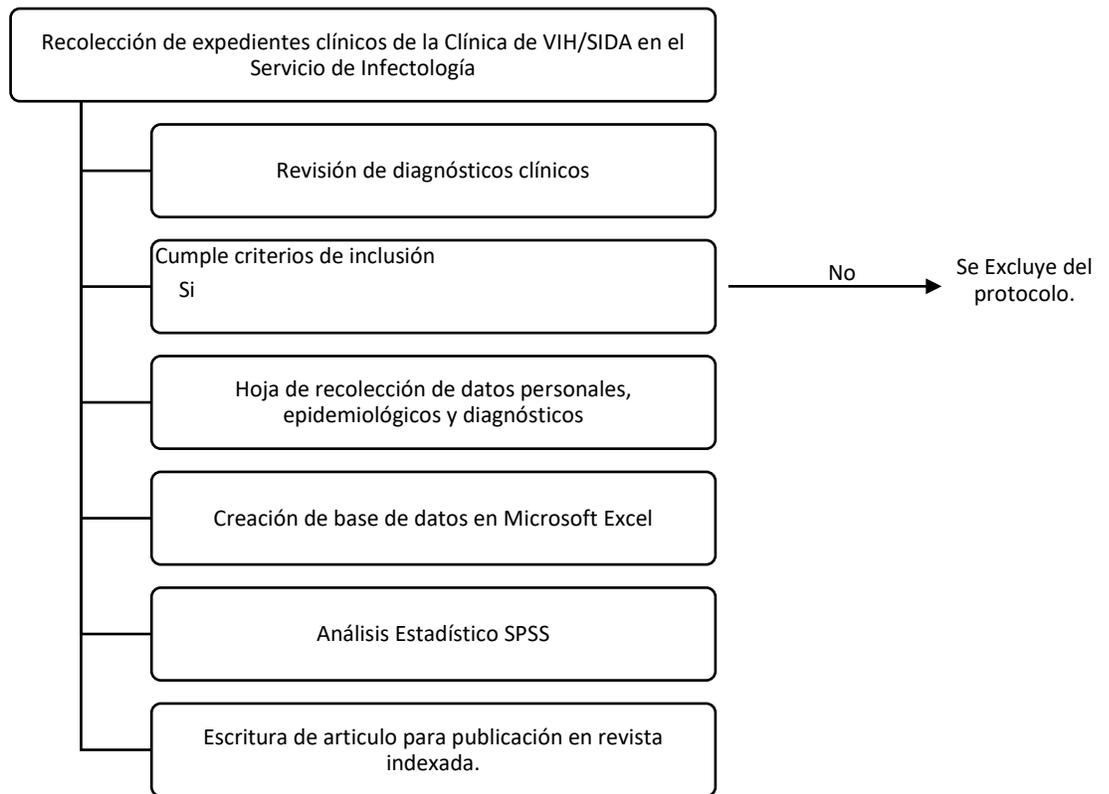
	periférica en logaritmos		
Conteo de CD4	Medición de número de linfocitos CD4 por mm ³ en sangre periférica	Cuantitativa discreta	Células por mm ³
Presión de apertura en punción lumbar	Presión de apertura medida durante la punción lumbar	Cuantitativa discreta	Centímetros de agua
Leucocitos en líquido cefalorraquídeo	Número de leucocitos por mm ³ en LCR	Cuantitativa discreta	Células por mm ³ de LCR
Glucosa en LCR	Niveles de glucosa en LCR	Cuantitativa discreta	Glucosa en mg/dl
Visión directa para hongos en LCR	Presencia de levaduras capsuladas en visión directa con tinta China	Cualitativa nominal	Positivo o negativo
Cultivo	Crecimiento de <i>Cryptococcus sp</i> en LCR	Cualitativa dicotómica	Positivo, Negativo
Número de punciones lumbares	Número de procedimientos requeridos para su tratamiento durante su estancia	Cuantitativa discreta	Número de punciones lumbares
Hemocultivos	Evidencia de criptococcemia	Cualitativa dicotómica	Positivo, Negativo
Días de estancia hospitalaria	Días de hospitalización para diagnóstico y	Cuantitativa discreta	Número de días

	tratamiento intensivo		
Esquema de tratamiento	Esquema antimicótico propuesto	Cualitativa nominal	Anfotericina B deoxicolato- Fluconazol, Anfotericina B deoxicolato- Flucitosina, Fluconazol, Otros
Duración de la fase intensiva de tratamiento	Días de tratamiento intensivo	Cuantitativa discreta	Número de días
Motivo de egreso	Motivo por el cual se decidió el alta del paciente	Cualitativa nominal	Mejoría, Máximo beneficio, Defunción, Alta voluntaria
Secuelas	Presencia de secuela neurológico tras la enfermedad	Cualitativa dicotómica	Si/No
Hallazgos en resonancia magnética	Características observadas en IRM	Cualitativa nominal	Meningitis, Criptococoma, vasculitis, otros hallazgos

PROCEDIMIENTO

Se realizó análisis retrospectivo de expedientes de pacientes con VIH y CM que fueron hospitalizados en la Unidad 405 de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, la relación entre número de punciones lumbares y criptococcemia con los hallazgos en resonancia magnética y el desenlace.

El diagnóstico de VIH deberá estar documentado mediante prueba de ELISA y Western-blot y el de criptococosis meníngea mediante visión directa con tinta china de levaduras capsuladas en LCR y crecimiento de *Cryptococcus* sp. en el cultivo de LCR.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva y prueba t para comparación de dos medias con varianzas distintas y prueba de chi cuadrada para comparar variables cualitativas, asimismo, se calculará el riesgo relativo de muerte para síndrome de reconstitución inmune, criptococcemia (hemocultivo positivo) y hallazgos en imagen por resonancia magnética (IRM).

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Sin riesgo para los pacientes al tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

No hay conflicto de interés de ningún tipo y todos los datos personales de los pacientes se manejarán de forma confidencial.

RESULTADOS

Durante un periodo de cinco años, se buscaron un total de 93 expedientes clínicos, con diagnóstico de egreso principal por criptococosis meníngea, de los cuales se excluyeron 2 expedientes, al tratarse de personas que no viven con VIH; quedando 91 expedientes, excluyendo dos por tener otra neuroinfección asociada y por último se excluyó un expediente al no tener la información completa (Figura 1). Por lo tanto, se incluyeron un total de 88 pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea, mediante cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo, cuyas características demográficas se muestra en la Tabla 1.

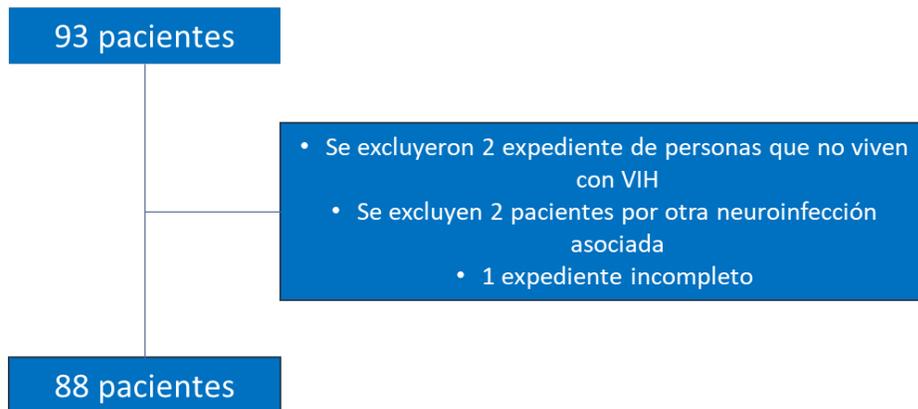


Figura 1. Flujograma criterios de exclusión

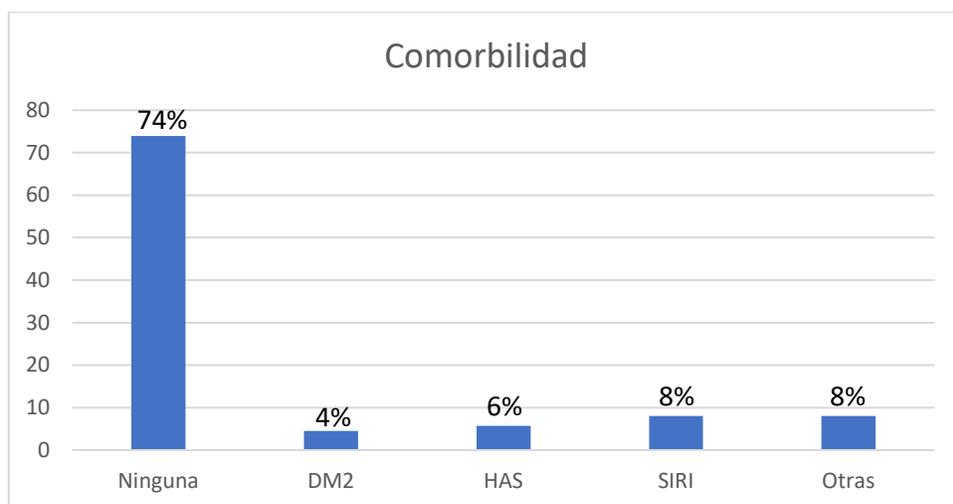
Los participantes fueron 77 (87.5%) hombres y 11(12.5%) mujeres, con una mediana de edad fue de 36.8 (*rango intercuartil*, 3), con una mínima de edad de 20 años y máxima de 58 años (Tabla 1). En cuanto a las comorbilidades, se observó que la mayoría de los pacientes, correspondiente a 65 (74%) no presentaba ninguna enfermedad adicional. La comorbilidad más frecuente fue el síndrome inmunológico de respuesta inflamatoria (SIRI), que afectó a 7 (8%) de los pacientes en la muestra, en segundo lugar, presentándose la hipertensión arterial sistémica (Figura 2).

Tabla 1. Parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos.

Variable	Valor
Pacientes, n	88
Edad mediana en años (rango)	37 (20 – 58)
Sexo, n (%)	
Hombre	77 (87.5%)
Mujer	11 (12.5%)
Características infección por VIH	
Mediana (rango)	
Células T-CD4+	27 (2 – 392)
Carga viral	266,000 (20 – 5,394,747)
Tratamiento ARV (%)	
Si	37 (42%)
Comorbilidades, n (%)	
SIRI	7 (8%)
Hipertensión arterial sistémica	5 (6%)
Diabetes mellitus	5 (4%)
Cultivo, n (%)	
<i>C. neoformans</i>	85 (97%)
<i>C. gatti</i>	3 (3%)
Visualización directa	87 (99%)
Número de punciones lumbares, media	4 (3.4 – 4.1)
Días de hospitalización, media	25 (4 – 48)
Días de tratamiento intensivo, media	21 (19 – 23)
Egreso, n (%)	
Mejoría	58 (66%)
Defunción	27 (31%)
Alta voluntaria	2 (2%)
Máximo beneficio	1 (1%)

Fuente: Datos de la investigación. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune; ARV: Antirretroviral.

Figura 2. Comorbilidades de participantes. N: 88 sujetos

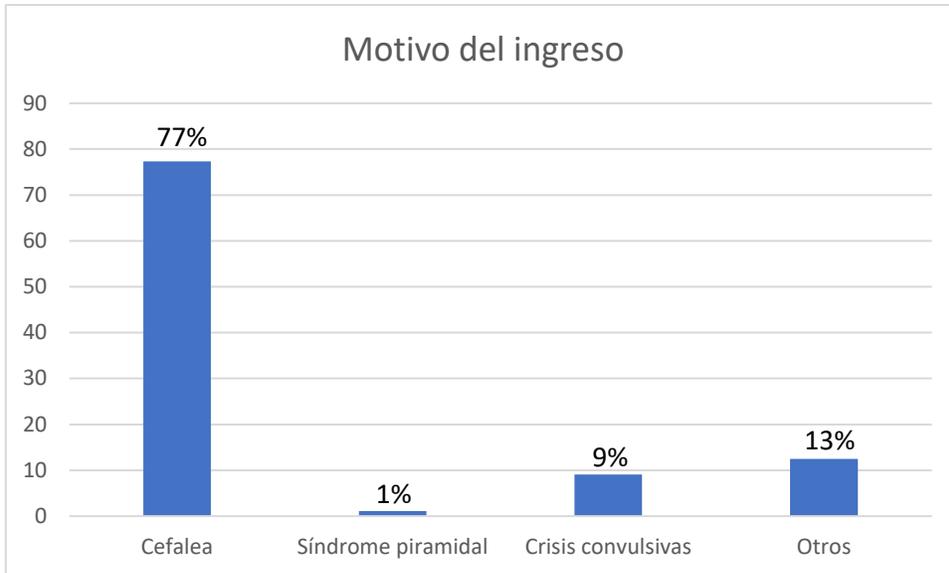


Fuente: Datos de la investigación. DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica; SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

En el momento de establecer el diagnóstico, se observó que un total de 37 pacientes (42%) se encontraban bajo tratamiento antirretroviral. En relación con los parámetros inmunológicos al momento del ingreso, se registró una mediana de carga viral de 266,000 copias (rango intercuartil, 598, 670). Además, se detecta una mediana de células T-CD4 de 27 (rango intercuartil, 46). (Tabla 1)

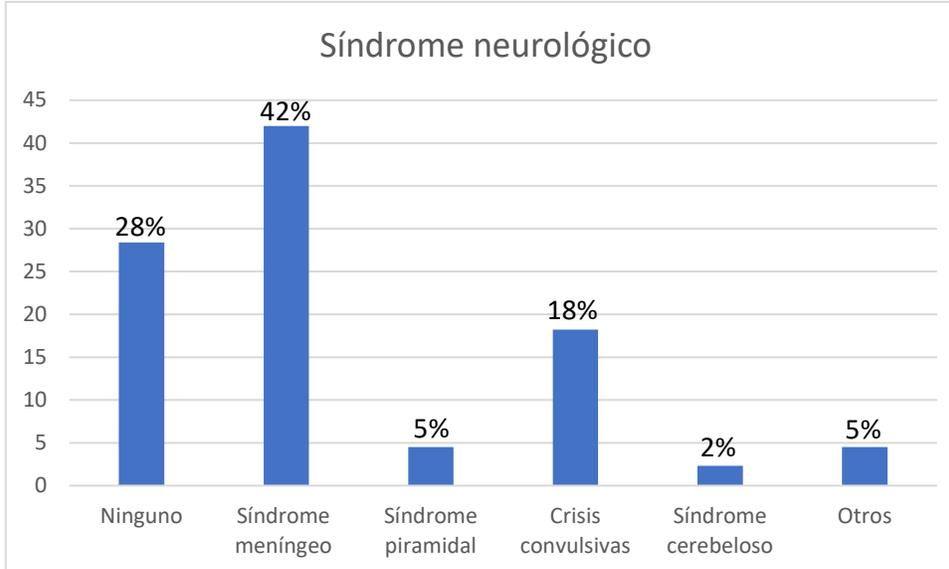
En lo que respecta a las características clínicas de los pacientes, el síntoma principal al momento del ingreso fue la cefalea, la cual se presentó en 68 (74%) de los casos (Figura 2). Además, se registró que 37(42%) pacientes, presentaban síndrome meníngeo. Por otro lado, 25 (28%) de los pacientes de la muestra, no presentaba ningún síndrome al momento de su admisión (Figura 3).

Figura 3. Motivo del ingreso de participantes. N: 88 sujetos



Fuente: Datos de la investigación

Figura 4. Síndrome neurológico de participantes. N: 88 sujetos



Fuente: Datos de la investigación.

En cuanto al método diagnóstico, se obtuvo un resultado de cultivo positivo en la totalidad de la población estudiada. De estos cultivos, se logró aislar *C. neoformans* en un 96.6% de los sujetos, mientras que *C. gatti* se identificó en un 3.4% de los casos. El rendimiento de la visión directa por parte del laboratorio de Micología alcanzó un 98.9%. Además, se calculó un tiempo de estancia hospitalaria con una media de 25 días (IC 95% 22 – 27). Este dato refleja duración promedio de la hospitalización de los pacientes y proporciona una visión general de la carga de atención médica requerida. (Tabla 1)

Con respecto a las características del líquido cefalorraquídeo, el cual fue analizado de la primera punción lumbar al momento de su ingreso, se describen en la Tabla 2, realizando un comparativo entre los individuos que fallecieron y los que sobrevivieron. En el 81.5% de los sujetos, el líquido cefalorraquídeo se observó de aspecto claro. Se observó predominantemente la presencia de hipoglucorraquia (31; 95%IC 28 – 35) e hiperproteínorraquia (73, rango intercuartil 80). Es importante resaltar que no se identificaron diferencias significativas en las características entre los pacientes datos de alta por mejoría y aquellos por defunción, con excepción de la presión de apertura.

Tabla 2. Características de LCR en los participantes. N: 88 sujetos

Variab les	Total (N=88)	Mejoría (N= 61)	Defunción (N=27)
Presión de apertura	20(12) *	19(7.5) *	26(10) *
Celularidad	8(62) *	17(74) *	2(35) *
Neutrófilos	0(15) *	0(25) *	0(10) *
Linfocitos	0(58) *	0(65) *	0(10) *
Proteínas	73(80) *	73(80) *	73(94) *
DHL	30(24) *	30(23) *	35(22) *
Glucosa	31(IC95% 28-35)	31(IC95% 27-35)	30(95%IC 23-37)
Cloro	121(IC95%120-122)	121(119-123)	121(95%IC 118-123)

*Mediana (rango intercuartil)

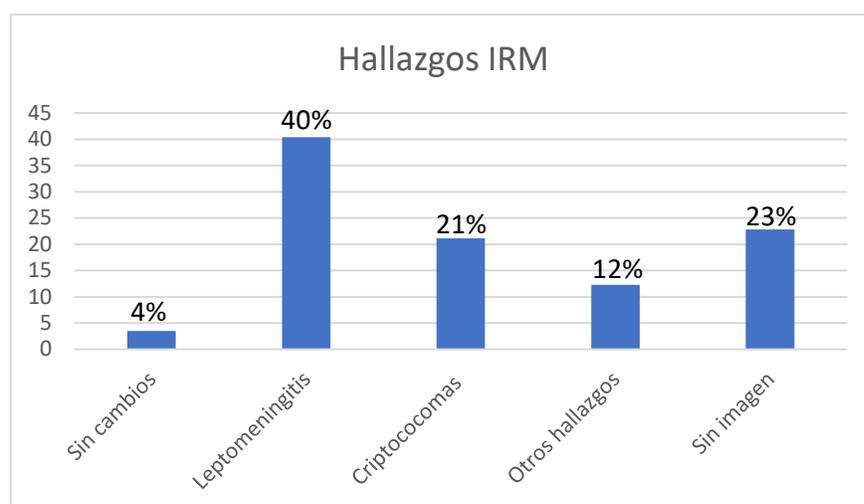
Fuente: Datos de la investigación. IC: Intervalo de confianza; LCR: Líquido cefalorraquídeo; DHL: Deshidrogenada láctica.

Todos los pacientes que ingresaron recibieron el esquema de tratamiento basado en anfotericina B deoxicolato más fluconazol intravenoso, se estableció una media de fase de inducción de 21 días (IC95% 19 – 23). La fase de mantenimiento se mantuvo hasta el momento del egreso. (Tabla 1)

Para evaluar los principales factores de riesgo descritos en la literatura, también se investigó el número de punciones lumbares que se realizaron en los pacientes durante su hospitalización como parte integral del manejo de la hipertensión intracraneana. Encontramos que la media fue de 4 (IC95% 3.4 - 4.1) punciones en el total de todos los pacientes. Destacamos que no se observaron diferencias en el número de punciones lumbares entre los pacientes que experimentaron mejoría y aquellos que fallecieron. (Tabla 1)

También se realizaron evaluaciones en la resonancia magnética para identificar los principales hallazgos. Sin embargo, cabe destacar que en el 23% de los sujetos, no se realizó estudio de imagen durante su periodo de hospitalización. Entre los pacientes que, si se sometieron a resonancia magnética, se encontró que la leptomeningitis fue el principal hallazgo en un 40% de los pacientes, seguido por la presencia de criptococomas en un 21% de los casos. (Figura 5)

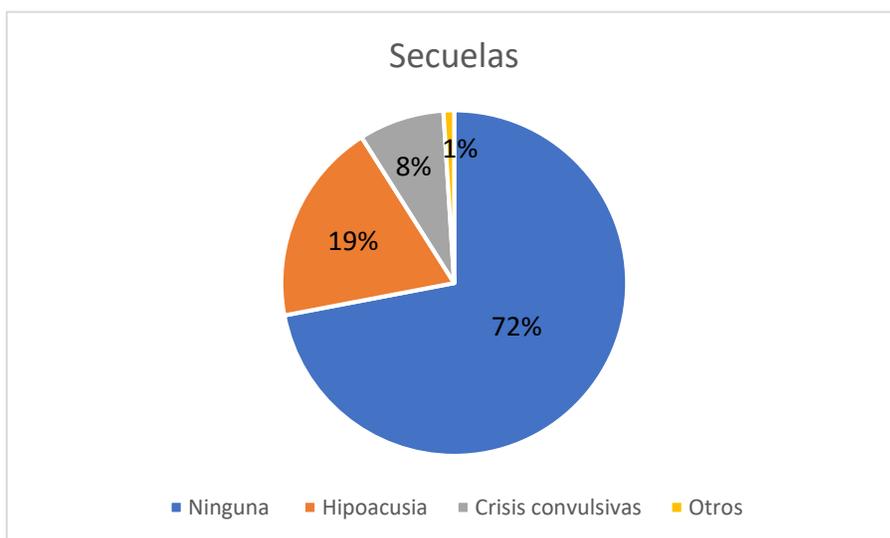
Figura 5. Hallazgos estudios de imagen. N: 88 sujetos



Fuente: Datos de la investigación. IRM: Imagen por resonancia magnética.

En relación con los resultados de egreso de pacientes, se observó que 58 (66%) experimentó mejoría en su condición y fueron dados de alta. Respecto a los egresos por defunción, se reportó en el 27 (31%) de los sujetos. El 3% de los pacientes restantes fueron egresados por máximo beneficio o alta voluntaria. (Tabla 1). Así mismo, se evaluaron las secuelas durante su hospitalización y al momento de su egreso, las cuales solo se presentaron en un 28% de los pacientes, siendo la más común la presencia de hipoacusia, la cual afectó el 19%. En segundo lugar, se registró la persistencia de crisis convulsivas en el 8% de los casos (Figura 6)

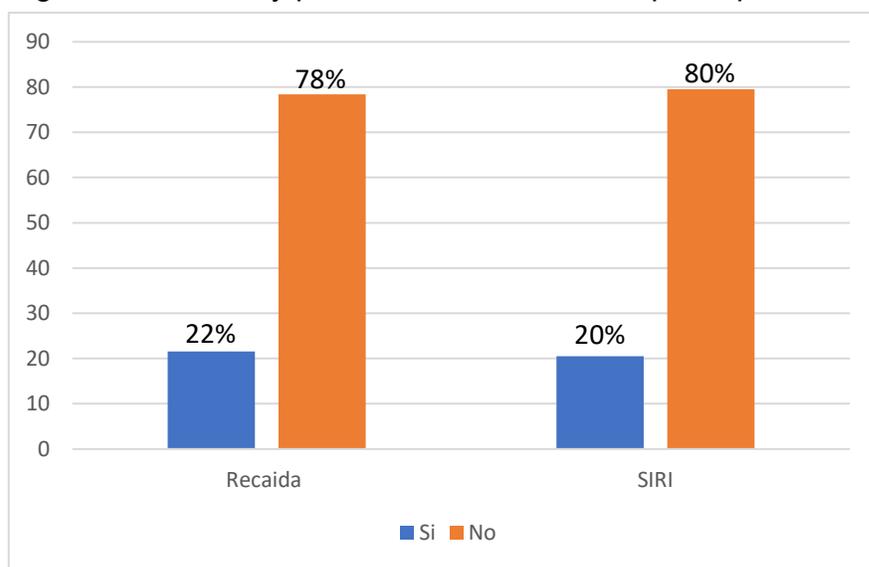
Figura 6. Secuelas de los participantes. N: 88 sujetos.



Fuente: Datos de la investigación

Durante nuestra investigación, se identificó que un total 70 pacientes (80%) ingresaron en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, lo cual refleja la importancia de la instauración del tratamiento antirretroviral. Además, se observó que 20 sujetos (22%) de los casos ingreso en un episodio de recaída de criptococosis meníngea. (Figura 7). Este hallazgo resalta la persistencia de la infección en un subgrupo de pacientes.

Figura 7. Recaída y presencia de SIRI en los participantes. N: 88 sujetos.



Fuente: Datos de la investigación. SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Se llevo a cabo un análisis de tablas cruzadas con el objetivo de determinar los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad en los pacientes con criptococosis meníngea, donde se incluyeron las siguientes variables: el número de células T-CD4+, la presión de apertura, la celularidad del líquido cefalorraquídeo y la presencia de criptococcemia.

Se identificó que un total de 19 (38%) de los pacientes con un recuento menor de 50 células T-CD4+, fallecieron durante la hospitalización. Se calculó un odds ratio (OR) de 2.7(95%IC 0.88 – 8.31) ($p < 0.078$), aunque no alcanzó significancia estadística, sugiere una tendencia.

Al evaluar la celularidad del LCR, se observó que un total de 19 (39%) de los sujetos que reportaban una cantidad de células menor de 20, tuvieron un egreso por defunción, con un OR 2.1(95%IC 0.80 – 5.68) ($p < 1.24$).

Los valores que demostraron una mayor relación con un pronóstico desfavorable fueron la presión de apertura y la criptococcemia. En relación con la presión de apertura, se estimó que un 19 (52.8%) de los pacientes, en quienes se midió una

presión inicial >20 mmHg fallecieron durante la hospitalización; obteniendo un OR 5.7(95%IC 2.0 – 12.3) (p<0.001).

Al momento del ingreso únicamente a 67 (72%) del total de pacientes, se tomaron hemocultivos, de los cuales en 27 (30.7%) fueron positivos. Realizando el análisis de tablas cruzadas se encontró que en 13 (50%) de los pacientes que fallecieron, se obtuvo un aislamiento positivo de *Cryptococcus* sp., calculando un OR 3.2 (95%IC 1.1 – 9.4) (p<0.029), siendo estadísticamente significativo.

Se llevo a cabo un análisis de regresión logística para identificar y cuantificar el impacto relativo de cada factor de riesgo en las probabilidades de mortalidad, con las variables que fueron estadísticamente significativas. Se obtuvo para los hemocultivos un OR ajustado en 1.9 (95%IC 0.58 – 6.5) y para la presión de apertura se obtuvo un OR ajustado de 3.1 (95%IC 0.91 – 10.4). (Tabla 3)

Tabla 3. Factores de riesgo para mortalidad. N: 88 sujetos

Factor de riesgo	ORu	Valor de p	ORa	Valor de p
Número de TCD-4+	3.1	<0.078		
Celularidad LCR	2.37	<0.124		
Presión de apertura	11.8	<0.001	3.1	<0.06
LCR				
Criptococcemia	4.73	<0.029	1.9	<0.29

Fuente: Datos de la investigación. LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Significancia estadística con valor de p<005 obtenido por prueba de X²

DISCUSIÓN

La criptococosis meníngea representa un desafío significativo en términos de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente entre las personas que viven con VIH. A pesar de la reducción de la incidencia de casos en países desarrollados debido al uso generalizado de tratamiento antirretroviral (TAR), en nuestra área geográfica aún es frecuente encontrar pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH. Esta situación aumenta la probabilidad de desarrollar criptococosis meníngea, lo que subraya la importancia de la atención temprana en poblaciones de alto riesgo.

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes eran hombres, con una proporción hombre: mujer de 7:1. Estos resultados son coherentes con los informes más recientes proporcionados por la Vigilancia Epidemiológica de VIH de la Secretaría de Salud de México. Reportando una mediana de edad de 37 años, con el paciente más joven con 20 años. En cuanto a las características relacionadas con el VIH, más de la mitad de los pacientes se encontraban sin TAR, por diagnóstico reciente o por abandono de tratamiento. Se calculó una mediana de T-CD4+ de 27 células, lo que traduce pacientes severamente inmunosuprimidos. Dentro de esta cohorte, se consideró la presencia de síndrome inmunológico de reconstitución inmune como parte de las comorbilidades, presentándose en el 8%. Este porcentaje es inferior comparación con otros estudios previamente publicados, donde la presencia de SIRS alcanzó hasta en un 20% de los pacientes, esto probablemente se relacione con un inicio de TAR oportuno. La segunda comorbilidad que se presentó fue la hipertensión arterial sistémica, lo cual concuerda con los datos de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México, donde la hipertensión arterial sistémica ocupa el octavo lugar en términos de morbilidad en nuestro país.

Se observó que la cefalea fue el síntoma predominante que motivó los pacientes a acudir al servicio de Urgencias, presentándose en el 77% de los casos. Aunque esta proporción puede variar en diversas cohortes, en nuestra población, la presencia de

este síntoma es un marcador relevante que sugiere la necesidad de descartar el diagnóstico de criptococosis meníngea en personas que viven con VIH. En cuanto a los síndromes neurológicos, el síndrome meníngeo predominó en nuestra investigación, seguido por la presencia de crisis convulsivas. Estos hallazgos traducen la importancia de la evaluación neurológica completa al momento del ingreso.

Las características del líquido cefalorraquídeo en la primera punción lumbar son similares a las descritas en la literatura, observando una mayor presencia de hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. Es importante mencionar que la mayor parte del líquido cefalorraquídeo no presentaba celularidad, por lo que todas estas características descritas nos pueden orientar sobre una infección por *Cryptococcus* sp.

El diagnóstico se llevó a cabo mediante el método de cultivo, aunque es importante mencionar que los resultados definitivos pueden demorar hasta 7 días. En estos pacientes es crucial el inicio temprano de los antifúngicos, por lo tanto, la realización de la visión directa con tinta china es una herramienta muy útil. En los resultados de nuestro estudio, se observó una alta sensibilidad y especificidad por el Laboratorio de Micología, con un 99% de positividad, un rango muy alto en comparación con otras series, donde únicamente se llegó a presentar positiva en un 60%. No se consideró el uso de antígeno de *Cryptococcus* sp. en líquido cefalorraquídeo, ya que es un método diagnóstico que se ha introducido recientemente en nuestra unidad, no obstante, podría considerarse parte de investigaciones futuras.

Las imágenes juegan un papel importante en la evaluación de la criptococosis meníngea. Se procedió a analizar los resultados de las imágenes de resonancia magnética, donde el hallazgo más predominante fue la presencia de leptomeningitis, que se detectó en un 40% de los casos. En segundo lugar, la presencia de criptocomas en un 21% de los pacientes. A pesar de que se ha informado en la literatura que hasta el 8% de los estudios de imagen pueden mostrar resultados normales, en nuestra serie encontramos que menos del 5% presentaron una IRM sin alteraciones evidentes.

Se han descrito una serie de factores de riesgo que están significativamente asociados con la mortalidad en estos pacientes. Nuestro análisis reveló que los pacientes con recuento de células T-CD4+ inferior a 50 células, y que mostraron un recuento de celularidad en el LCR inicial menor de 20, presentaron una tendencia hacia una mayor tasa de mortalidad. Aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística, el odds ratio sugiere una tendencia importante, lo que está en consonancia con hallazgos previamente descritos en otras series.

Las variables más destacadas en términos de significancia fueron la presión de apertura y la criptococcemia. Se observó que los pacientes que presentaron una presión de apertura inicial superior a 20mmHg, tuvieron una probabilidad más alta de recaída, además de mantener una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad. Este es un factor que se ha descrito con anterioridad en múltiples estudios, sin embargo, la presencia de criptococcemia ha sido poco estudiado, el cual traduce una infección diseminada y un peor desenlace. Encontramos que el aislamiento de *Cryptococcus* sp. en los hemocultivos se asoció con mayor mortalidad. Sin embargo, al realizar el análisis de regresión logística, la presencia de criptococcemia perdió significancia. Es importante señalar que nuestro análisis estadístico se realizó con un total de 60 pacientes, ya que el resto de los casos no disponían sobre datos de hemocultivos. Un tamaño de muestra más amplio habría proporcionado resultados estadísticos más sólidos, sin embargo, con esta información podemos interpretar la necesidad de que la realización de hemocultivos sea parte fundamental del abordaje de un paciente con criptococosis meníngea.

Logramos identificar una tasa de mortalidad del 27%, cifra que es consistente con lo observado en otras cohortes donde se ha informado un porcentaje similar de decesos. Con relación al grupo que presentaron secuelas vinculadas con la infección (un 28% del total), un 19.3% fue por hipoacusia. Se ha documentado la asociación entre la infección por *Cryptococcus* sp. y una pérdida significativa de las células ganglionares espirales y fibras nerviosas cocleares. A pesar de la limitada cantidad de estudios que han abordado este tema, nuestros resultados en esta investigación enfatizan la importancia de llevar a cabo audiometrías iniciales y de seguimiento.

CONCLUSIONES

Este estudio sobre la criptococosis meníngea en pacientes viviendo con VIH ha arrojado varios resultados y observaciones. En primer lugar, observamos que los pacientes con criptococosis meníngea presentan una variedad de síntomas y hallazgos, siendo la cefalea el síntoma predominante y la leptomeningitis el hallazgo más común en las imágenes de resonancia magnética.

La importancia de un diagnóstico oportuno se destacó, ya que el resultado de cultivo puede demorar hasta siete días, el uso de la visión directa con tinta china es fundamental. Además, se subraya la necesidad de evaluación de la audición en pacientes con esta infección, dado que la hipoacusia es una secuela importante.

Hemos identificado una serie de factores de riesgo asociados con la mortalidad en estos pacientes, tales como un recuento de célula T-CD4+ inferior a 50, la acelularidad del líquido cefalorraquídeo inicial, la presión de apertura mayor de 20mmHg en la primera punción lumbar y más recientemente estudiado, la presencia de criptococcemia.

Por lo que este estudio contribuye al entendimiento y manejo de esta infección, respaldando la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, lo que puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Peter R. Williamson, Joseph N. Jarvis, Anil A. Panackal, Matthew C. Fisher, Síle F. Molloy, Angela Loyse and Thomas S. Harrison. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neur.* 2017;13:13–24.
2. David S. Lawrence, Timotheé Boyer-Chammard, and Joseph N. Jarvis. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Current Opinion Infe.* 2019;32(1):16–23.
3. Yong-Sun Bahn, Sheng Sun, Joseph Heitman and Xiaorong Lin. Microbe Profile: *Cryptococcus neoformans* species complex. *Mi.* 2020;166:797–9.
4. Robin C. May, Neil R.H. Stone, Darin L. Wiesner, Tihana Bicanic & Kirsten Nielsen, editor. *Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen.* Vol. 14. *Nature Reviews Microbiology*; 2016.
5. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence.* 2019;10(1):490–501.
6. Andrej Spec WGP. Chapter 11 - Cryptococcal meningitis in AIDS. *Handbook of Cl.* 2018;152:139–50.
7. Radha Rajasingham, Rachel M. Wake, Tafese Beyene, Andrew Katende, Emilio Letang, David R. Boulware, editor. *Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing.* Vol. 57. *Journal of Clinical Microbiology*; 2019.
8. Caleb P Skipper, Katherine Huppler Hullsiek, Anna Stadelman, Darlisha A Williams, Kenneth Ssebambulidde, Elizabeth Okafor, Lillian Tugume, Edwin Nuwagira, Andrew Akampurira, editor. *Sterile Cerebrospinal Fluid Culture at Cryptococcal Meningitis Diagnosis Is Associated with High Mortality.* Vol. 9. *Journal of Fungi*; 2023.
9. Chen CH, Sy HN, Lin LJ, Yen HC, Wang SH, Chen WL, et al. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2015;21(1):10–3.
10. Xia S, Li X, Li H. Imaging characterization of cryptococcal meningoencephalitis. *Radiol Infect Dis.* 2016;3(4):187–91.
11. Anna K Person, Brenda Crabtree Ramirez, Ahra Kim, Valdiléa Veloso, Fernanda Maruri, Gilles Wandeler, Matthew Fox, Richard Moore, M John Gill, Darma Imran,

- editor. Cryptococcal Meningitis and Clinical Outcomes in Persons with HIV: A Global View. Vol. ciad76. Clinical Infectious Diseases; 2023.
12. S.F. Molloy, C. Kanyama, R.S. Heyderman, A. Loyse, C. Kouanfack, D. Chanda, S. Mfinanga, E. Temfack, S. Lakhi, S. Lesikari, A.K. Chan, N. Stone, N. Kalata, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *the new england journal*. 2018;378(11):1004–17.
 13. Joseph N. Jarvis, MRCP, Ph.D., David S. Lawrence, MB, Ch.B., David B. Meya, PhD, Enock Kagimu, MB, Ch.B., John Kasibante, MB, Ch.B., Edward Mpoza, MB, Ch.B., Morris K. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *The New England Journal of Medi*. 2022;386(12):1109–20.
 14. Timothée Boyer-Chammard, Elvis Temfack, Alexandre Alanio, Joseph N. Jarvis, Thomas S. Harrison, Olivier Lortholary. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. *F1000 Facul*. 2019;8(743):1–7.
 15. Enock Kagimu, Nicole Engen, Kenneth Ssebambulidde, John Kasibante, Tadeo K Kiiza, Edward Mpoza, Lillian Tugume, Edwin Nuwagira, Laura Nsangi, Darlisha A Williams, et al., editor. Therapeutic Lumbar Punctures in Human Immunodeficiency Virus–Associated Cryptococcal Meningitis: Should Opening Pressure Direct Management? Vol. 9. *Open Forum Infectious Diseases*; 2022.
 16. Fatima Concha-Velasco, Elsa Gonzalez-Lagos, Carlos Seas, Beatriz Bustamante. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Plos One*. 2017;12(3):1–12.
 17. Azure T. Makadzange, Chiratidzo E. Ndhlovu, Kudakwashe Takarinda, Michael Reid, Magna Kurangwa, Philimon Gona, and James G. Hakim. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectio*. 2010;50(11):1532–8.
 18. Suzanne M. Ingle, Jose M. Miro, Margaret T. May, Lauren E. Cain, Christine Schwimmer, et al. Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with HIV in high-income countries: an international collaborative cohort study. *Clinical Infectious*. 2023;122.
 19. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T, editor. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2018.
 20. Li M, Chen Z, Xu L, Gan Z, Peng D en F, Liu J. Comparison of the Clinical Characteristics and Outcomes of Cryptococcal Meningitis in HIV-negative Individuals With and Without Immunosuppression. *The Neurologist*. 2019;24(1):15.

21. Ajibola A Awotiwon Samuel Johnson George W Rutherford Graeme Meintjes Ingrid Eshun-Wilson. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane*. 2019;1(8):1–57.