



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

**Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias- INER**

**EFFECTO DE LA VIREMIA POR  
CITOMEGALOVIRUS EN LA MORTALIDAD DE  
PACIENTES CON MENINGITIS POR *CRYPTOCOCCUS*  
*SPP* VIVIENDO CON EL VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA (PVVIH) EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL EN MÉXICO: ESTUDIO DE COHORTE  
ABIERTA.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

**TÍTULO DE ESPECIALISTA**

EN:

**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. ROGER NOE MALIAÑOS MIRANDA**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O  
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES):

**DRA AMY BETHEL PERALTA PRADO**



**CIUDAD DE MÉXICO 17 DE OCTUBRE 2023**



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.

**EFFECTO DE LA VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS EN LA  
MORTALIDAD DE PACIENTES CON MENINGITIS POR *CRYPTOCOCCUS SPP*  
VIVIENDO CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA (PVVIH) EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO: ESTUDIO DE COHORTE:**

**ABIERTA**

**Autorizaciones**

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García

**Titular de la Dirección de Enseñanza**

---

Dra. María del Carmen Cano Salas

**Titular de la Subdirección de Enseñanza**

---

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter

**Titular del Departamento de Formación de Posgrado**

---

Dr. Eduardo Becerril Vargas

**Profesor Titular de la Especialidad de Infectología**

---

Dra Amy Bethel Peralta Prado

**Tutora del trabajo de investigación**

## **AUTOR**

Roger Noe Maliaños Miranda.  
Médico Residente de Segundo año de Infectología de adultos  
Instituto de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER)

## **ASESOR**

Dra Amy Bethel Peralta Prado.  
Maestra en ciencias médicas y médica  
Infectóloga adscrita al Centro de Investigación en Enfermedades  
Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael  
Cosío Villegas (INER).

## DEDICATORIA

El presente estudio es dedicado a nuestro padre celestial, por darme la sabiduría de tomar las mejores decisiones.

A nuestra madre santísima la Virgen María por ser mi guía, consejera y amiga en cada momento de desesperación cuando se me agotaban las fuerzas para seguir adelante.

A mi familia por estar siempre en los buenos y malos momentos y por enseñarme el amor al prójimo

A mis maestros por brindarme su confianza y enseñarme con el ejemplo la importancia brindar una atención con calidad y calidez humana.

Y a todos mis pacientes por demostrarme que cada hora de desvelo realmente valió la pena.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco primeramente a Dios por darme la sabiduría para culminar una meta más en mi vida profesional y permitirme aplicar este nuevo conocimiento en mi práctica clínica en pro del bienestar del paciente.

A mi familia por brindarme su apoyo incondicional y demostrarme cada día que la perseverancia y la humildad es la fórmula para el éxito.

A mi maestro y amigo Dr. Guillermo Porras Cortés por brindarme su apoyo incondicional y enseñarme el amor a la Infectología.

A mis maestros de la Especialidad de Infectología, por enseñarme, por ser parte fundamental de mi formación académica.

A mis maestros de la Alta Especialidad en Complicaciones Infecciosas Pulmonares de los Pacientes Inmunocomprometidos por enseñarme que la dedicación, el compromiso y el trabajo duro son las herramientas fundamentales para lograr una sonrisa en cada paciente y seguir haciendo lo que mas nos gusta que es salvar vidas.

A mis compañeros residentes por estar siempre en el momento más idóneo y demostrarme que la unión hace la fuerza y que las penas entre varios pesan menos.

A mis amigos especialmente a la Dra Paloma Salinas, Lic. Elianne Cadenas y Dr. Xavier Flores que han sido apoyo incondicional.

## INDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
RESUMEN.....	<i>pág. 7</i>
I. INTRODUCCIÓN.....	<i>pág. 9</i>
II. ANTECEDENTES.....	<i>pág. 11</i>
III. MARCO REFERENCIAL .....	<i>pág. 14</i>
IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	<i>pág. 29</i>
V JUSTIFICACIÓN .....	<i>pág. 30</i>
VI HIPÓTESIS .....	<i>pág. 32</i>
VII OBJETIVOS. ....	<i>pág. 33</i>
VIII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	<i>pág. 34</i>
IX. RESULTADOS .....	<i>pág. 46</i>
X. DISCUSIÓN .....	<i>pág. 64</i>
XI. CONCLUSIONES.....	<i>pág. 67</i>
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	<i>pág. 68</i>
XIII. ANEXOS.....	<i>pág. 70</i>

## Resumen

La infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es uno de los principales problemas de salud pública, a pesar del mayor acceso a los métodos diagnósticos y a la terapia antirretroviral. El estatus inmunológico es un factor de riesgo para infecciones oportunistas como meningitis criptocócica (CM) cuya mortalidad sigue siendo elevada y la infección por Citomegalovirus (CMV).

En el presente estudio se incluyeron 4117 pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH de los cuales 99 pacientes presentaban el diagnóstico de meningitis criptocócica (CM) resultando en una prevalencia de 2.6%. De los 99 pacientes solo a 37 pacientes se les realizó carga viral de CMV en sangre y de ellos 75.67% tenían una mediana de carga viral de 1,475 copias/ml (RIC] 16-15,600), al estratificarlo por nivel de viremia, el 67.56% tenía carga viral de CMV mayor a 100,000 copias/ml. La mediana de carga viral de VIH en pacientes con viremia por CMV fue de 132,547 copias/ml (RIC: 41,027.5-341,673), ésta fue 2 veces mayor que en los pacientes sin viremia cuya mediana de carga viral de VIH de fue 62,207 copias/ml (RIC: 40-88,042),  $p=0.07$ . En relación con el conteo de CD4+ la mediana fue de 22.5 cel/mm<sup>3</sup> (RIC:12.5-55.5) en el grupo con viremia por CMV, siendo 2 veces menor que en el grupo sin viremia cuya mediana fue de 47 cel/mm<sup>3</sup> ([RIC] 19-87),  $p=0.39$ . Al evaluar los desenlaces, los pacientes con viremia por CMV tenían una mediana de días de hospitalización de 28 días (RIC: 21-46.5) la cual era mayor que la mediana de días de estancia de los pacientes sin viremia que fue 20 días (RIC: 14-28),  $p=0.03$ . El grupo con viremia por CMV tuvo una mortalidad del 25% la cual fue mayor en comparación a los pacientes sin viremia por CMV cuya mortalidad fue 22% sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa,  $p=1.00$ .

Se puede concluir que la presencia de viremia por Citomegalovirus no se asoció de manera significativa con mayor mortalidad en PVVIH con meningitis

criptocócica sin embargo debido a que clínicamente se observó una diferencia puntual de 3% en la mortalidad entre ambos grupos, se plantea la posibilidad de una sinergia patogénica, la cual se deberá plantear en estudios prospectivos y con un mayor número de participantes

## Introducción

La meningitis criptocócica es una de las infecciones oportunistas con mayor mortalidad en personas con enfermedad avanzada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), además de ser la forma más común de meningitis asociada a VIH en adultos particularmente en África subsahariana representando el 75% de los casos notificados a nivel mundial (1,2), la morbimortalidad es significativa, afectando a más de 5,000 individuos cada año, y causando 2,400 muertes anuales, siendo la tercera causa más alta de meningitis asociada al VIH/SIDA en el mundo (3). La mortalidad en entornos de países de ingresos bajos, medios y altos ha oscilado entre el 10 % y el 43 % a pesar de la disponibilidad de un tratamiento adecuado (4 , 5). Esta infección oportunista se presenta frecuentemente en etapa de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con alto riesgo de desarrollo de co-infecciones oportunistas incluyendo el citomegalovirus (CMV)(6).

CMV es un herpesvirus humano, del grupo B herpes virus con ADN de doble cadena .Es un virus ubicuo en personas inmunocompetentes. En México, se reporta una prevalencia alta que oscila entre el 80-85% (7,8) La mayoría de las infecciones primarias se producen en la infancia con presentaciones subclínicas e inespecíficas en el huésped inmunocompetente, permaneciendo inactivo en macrófagos y monocitos en múltiples órganos, particularmente en las células mieloides y los órganos linfoides, en un estado definido como latencia (9,10).

En personas inmunocomprometidas, puede ocasionar enfermedad de órgano blanco como retinitis, colitis , encefalitis, neumonitis, etc. (11). La viremia de CMV es un indicador de actividad de la enfermedad activa, presentado una prevalencia de 1.2 % al 22.6 % en cohortes africanas y tailandesas que viven con VIH (8,12-16), siendo este un marcador de enfermedad avanzada, como lo describe Micol et al (15) informando que el 55 % de los camboyanos con recuentos de CD4 <100 células/ $\mu$ L tenían viremia detectable por CMV. Fielding et al. encontraron que la viremia subclínica del CMV era un factor de riesgo independiente de mortalidad

entre los hombres adultos que vivían con el VIH en Sudáfrica, mientras que otros estudios han señalado que las cargas virales más altas del CMV se asociaron con mayores riesgos de mortalidad en las etapas anteriores y posteriores del tratamiento antirretroviral (TAR) (3). Hay poca información a nivel global y más específico en Latino América sobre reactivación o replicación viral de CMV como factor de mortalidad en personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (PVVIH) con otras infecciones oportunistas de alta morbimortalidad como la criptococosis meníngea.

Se ha demostrado un efecto indirecto en la progresión y mortalidad en PVVIH por diversos mecanismos: 1) la introducción de citocinas de células adyacentes activando el ADN latente del VIH, 2) activación y/o aumento de la expresión de CD4 y otros correceptores incrementando la afinidad a los receptores y la entrada en células CD4+ o permita la entrada en células que normalmente no son susceptibles al VIH, 3) la coinfección puede dar lugar a la formación de subtipos de VIH que ya no se limitan a las células CD4+. Tomando en cuenta esta interacción viral y la liberación de interferón tipo 1 (interferón alfa) que afecta la producción interferón gamma se pierde el potencial de respuestas inmune Th1 protectora contra *Cryptococcus spp* (4).

Se sabe poco sobre si la replicación activa del CMV contribuye a un mayor riesgo de muerte en personas que viven con VIH que tienen otras infecciones oportunistas de alta mortalidad, como la meningitis criptocócica. Este estudio permitirá generar evidencia científica sobre la existencia de mortalidad en estos pacientes y promover la detección temprana de replicación viral de CMV y plantear en estudios futuros la necesidad de tratamiento antiviral en este escenario clínico.

## Antecedentes

La infección por VIH en etapas avanzadas se caracteriza por la presencia de infecciones oportunistas al existir una disminución de linfocitos T CD4 activados (CD4+) a concentraciones menores de 100 células/ $\mu$ L. Antes y después del inicio de la terapia antirretroviral (TAR) la infección por Citomegalovirus (CMV) continúa siendo una de las principales causas de infecciones oportunistas y se considera un factor de progresión de la enfermedad. Deayton et al., en un estudio que incluyó 374 personas que viven con VIH (PVVIH) y que iniciaban TAR, y que presentaban CD4+ menor a 100 células/ $\mu$ L, encontró que, durante el seguimiento de 37 semanas, la infección por CMV era un factor independiente para la progresión de un nuevo evento definitorio de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (2.2 [IC95%: 1.27-3.88] y de muerte (4.14 [IC95%: 1.97-8-70] (3)

Actualmente no se ha logrado precisar qué niveles de carga viral de CMV se asocian a mayor mortalidad en PVVIH, sin embargo, Fielding et al., en el 2011 realizaron un estudio en África en el que incluyeron a 1,341 pacientes con CD4+ menores a 345 células/ $\mu$ L, con diagnóstico de tuberculosis y de ellos 70 pacientes (5.2%) presentaba viremia por CMV al inicio del estudio. En el análisis bivariado, la viremia por CMV se asoció con un aumento de 3.37 veces en la mortalidad. La mortalidad aumentó con una mayor viremia de CMV ( $\geq 1,000$  copias/ml al compararlo a pacientes sin viremia) de tal manera que el cociente de riesgo ajustado (HR) fue de 3.65 (IC95%: 1.29-10.41) (4).

El citomegalovirus (CMV) estimula la actividad mononuclear, lo que disminuye la actividad de los linfocitos T helper (Th1) protectora contra infecciones concomitantes. Por lo tanto, una infección por *Cryptococcus spp.* simultánea, podría estar asociada a mayor mortalidad. Skipper et al., en un estudio publicado en el 2022 , en donde incluyeron a 340 pacientes en Uganda con infección por VIH, 38 con diagnóstico de meningitis tuberculosa y 302 con Criptocócosis meníngea (CM) a los cuales se les midió concentraciones de CMV en plasma y se comparó la

supervivencia a las 18 semanas en pacientes con viremia y sin viremia. De los 340 pacientes, 36% (121) tenían ADN de CMV detectable. La mortalidad a las 18 semanas fue del 50 % (61/121) en los pacientes que tenían viremia por CMV frente al 34 % (74/219) en los que no la tenían ( $p = 0.003$ ). La viremia por CMV detectable (cociente de riesgo ajustado [aHR] 1.60; intervalo de confianza [IC] del 95 % 1.13–2.25;  $p = 0.008$ ) y mayor carga viral (aHR 1.22 por log 10 UI/ml de aumento; IC del 95 % 1.09–1.35;  $p = <0,001$ ) se asociaron positivamente con la mortalidad por todas las causas hasta las 18 semanas (2).

La CM es la forma de meningitis más frecuentes en PVVIH la cual se asocia a formas de inmunosupresión avanzada y con alta tasa de mortalidad sin terapia antifúngica y la cual puede ser de hasta el 43% a pesar de tratamiento antifúngico efectivo. Jarvis et al., realizaron un estudio multicéntrico en el 2014 en Tailandia, 2 sitios de Sudáfrica, Malawi y Uganda, donde se incluyeron 501 pacientes. A los pacientes se les dio seguimiento por 1 año con el objetivo de identificar factores de riesgo de mortalidad teniendo como resultado una mortalidad a las 2 semanas del 17% y a las 10 semanas del 34%. La alteración del estado mental aumento 3.1 veces el riesgo de morir (IC95%: 1.7-5.0), así mismo tener una carga fúngica elevada en el líquido cefalorraquídeo (LCR), edad mayor a 50 años, recuento elevado de glóbulos blancos periféricos, tratamiento de inducción basado en fluconazol, y la eliminación lenta de la infección del LCR se asociaron de forma independiente con la mortalidad a las 2 semanas (5).

Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen si la coinfección por CM y CMV en PVVIH está asociado a mayor mortalidad. Skipper et al., realizaron un estudio entre los años 2010 y 2012 en Uganda, en el cual incluyeron 111 pacientes con CM en quienes realizaron cargas virales de CMV en sangre, con el objetivo de evaluar la supervivencia a las 10 semanas entre aquellos con y sin viremia por CMV. Encontraron que el 52% de los pacientes tenían cargas virales de CMV detectable con una mediana plasmática de 498 copias/mL, con un rango intercuartílico (RIC) entre 259-2,390. La mediana de CD4+ en estos pacientes fue de 19 células/ $\mu$ L (RIC

9-70) y no se diferenci6 por la presencia de viremia por CMV ( $p=0.47$ ). Las tasas de mortalidad a las 10 semanas fueron del 40% (23/58) en los que tenían viremia por CMV y del 21% (11/53) en los que no tenían viremia por CMV (índice de riesgo 2.19, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.07–4.49;  $p = 0.03$ ) (6).

## Marco referencial

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo uno de los mayores problemas de salud, y desde su aparición ha cobrado más de 40,1 [33,6 a 48,6] millones de vidas. La enfermedad no tiene cura y se calcula que a finales de 2021 había 38,4 (33,9 a 43,8) millones de personas con VIH a nivel mundial, más de dos tercios de ellas (25,6 millones) en África (7).

Para el año 2021, se estima que 1,5 (1,1-2,0) millones de personas contrajeron el virus. La mortalidad por VIH sigue siendo alta a pesar de mayor acceso a las terapias antirretrovirales. En ese mismo año, 2021, fallecieron 650,000 (510,000–860,000) personas por causas relacionadas con el VIH (7). La infección por VIH en estado avanzados se caracteriza por niveles bajo de linfocitos CD4 lo que aumenta el riesgo de infecciones oportunista aumentando el riesgo de mortalidad (4).

### Epidemiología

#### Infección criptocócica asociada al VIH

A nivel mundial, *Cryptococcus spp* causa aproximadamente 278,000 infecciones y 181,000 muertes cada año en pacientes inmunocomprometidos (9). *Cryptococcus neoformans* el causante del 95% de los casos de infección criptocócica, aunque en los últimos años *Cryptococcus gatti* ha cobrado gran relevancia a nivel mundial (1).

El acceso creciente a los sistema de salud para la prevención, diagnóstico y tratamiento del VIH y sus infecciones oportunista lo ha convertido en una enfermedad crónica aumentando así la esperanza de vida, sin embargo la incidencia de CM sigue siendo alta por lo cual la detección temprana y oportuna, y el uso de una terapia antifúngica apropiada reducen la mortalidad (1,7). La CM tiene una mortalidad del 24%–43% en países en desarrollo y la mediana del tiempo desde la admisión hospitalaria hasta la muerte es de 10 a 13 días (5) .

En América Latina esta micosis tiene una alta tasa de mortalidad con más de 5,000 personas afectadas con CM cada año y 2,400 muertes anuales atribuibles directamente a la enfermedad(10). Rajasingham et al. encontró en el 2014, una incidencia de 223,100 casos de CM en PVVIH a nivel mundial. En este estudio, Brasil y Colombia fueron los países de Latinoamérica con mayor incidencia, entre 1,001 a 2,500 casos, seguidos de Argentina y México con una incidencia de 501 a 1,000 casos (10) .

### **Patogénesis**

*Cryptococcus neoformans* es un patógeno intracelular capaz de crecer y sobrevivir dentro de las células fagocíticas invadiendo sistema nervioso central causando meningoencefalitis, que es la principal manifestación clínica de Criptococosis. La infección se adquiere por la inhalación de levaduras que son fagocitadas por los macrófagos alveolares y luego se diseminan al sistema nervioso central gracias a los factores de virulencia, como las ureasas y las metaloproteasas, que le facilitan la penetración de la barrera hemato-encefálica (11,12) .

En el sistema nervioso central, las levaduras ocluyen las vellosidades aracnoideas ya que su tamaño sobrepasa las 2 micras causando aumento de la presión intracraneal lo cual explica en parte la cefalea (12).

### **Características clínicas y radiológicas**

Los pacientes con CM tienen las características de presentar típicamente síntomas neurológicos que aparecen de 2 a 12 semanas después de la exposición; muchos de ellos adicionalmente tienen compromiso pulmonar, principalmente pacientes con infección por el VIH. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la CM son cefalea, alteración del estado mental, náuseas, vómitos y en muchos casos síntomas visuales como diplopía y reducción de la agudeza visual secundaria a hipertensión endocraneana por la obstrucción de las vellosidades aracnoideas por las levaduras .La fiebre puede estar ausente en muchas ocasiones, lo cual limita la sospecha diagnóstica y favorece la progresión de la enfermedad provocando la aparición de convulsiones, reducción del estado de alerta y finalmente coma .La CM

puede provocar alteraciones estructurales a nivel de sistema nervioso central, como la dilatación de los espacios de Virchow-Robin, pseudoquistes, criptococomas e infartos lacunares y corticales ocasionados por aumento de la presión intracraneal que puede ser detectado por medios de estudios de imagen como la resonancia magnética (11) .

## **Diagnóstico**

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), puede mostrar recuento de leucocitos elevados de predominio linfocítico, glucosa baja o normal y elevación del nivel de proteínas. La mitad de los pacientes infectados por VIH presentan presión de apertura del LCR mayor a 25 cm-H<sub>2</sub>O y más de una cuarta parte tienen presión de apertura mayor a 35 cmH<sub>2</sub>O lo cual explica la sintomatología neurológica. El examen simple con tinta china en LCR tiene de una sensibilidad del 70-90%, lo cual depende de la carga fúngica sin embargo existen otros métodos diagnósticos como la detección del polisacárido capsular (antígeno de *Cryptococcus*) con buena rentabilidad diagnóstica (11) .

En un estudio retrospectivo realizado en Uganda por Jarvis y colaboradores en el 2014, en 501 pacientes con diagnóstico de VIH y CM encontraron una mortalidad global del 17% a las 2 semanas. El estudio encontró que eran factores de riesgo independientes para mortalidad: tener un estado mental, carga fúngica elevada en el LCR, edad mayor a 50 años, recuento de glóbulos blancos periféricos altos mayor de  $10 \times 10^9$  células/L, también tratamiento de inducción con fluconazol, y la eliminación lenta de la infección en el LCR fueron factores independientes de mortalidad a las 2 semanas (5).

El cultivo de hongos sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de criptococosis sin embargo actualmente el ensayo de flujo lateral para *Cryptococcus* se ha convertido en una estrategia de salud pública recomendado por la Organización Mundial de Salud (OMS) en pacientes con recuento de linfocitos CD4 menores de 100 células ya que se anticipa al diagnóstico de CM antes que aparezca síntomas, además de ser una prueba diagnóstica sencilla, económica, y precisa (7, 13) .

## Terapia antimicótica

La mortalidad de la CM asociada al VIH sigue siendo alta principalmente en el continente africano la cual es cercana al 70%. La mortalidad está determinada por la presentación tardía y pobre acceso a los tratamientos antifúngico. En Estados Unidos y Francia la mortalidad también sigue siendo alta del 15 -26% a pesar del mayor acceso al tratamiento antirretroviral, y de contar con métodos diagnósticos rápidos, sencillos y eventualmente estándares de calidad de salud más altos con acceso a tratamientos antifúngicos (13,14).

Las recomendaciones actuales para el tratamiento antifúngico se basan en un enfoque de tres pasos inducción, consolidación y mantenimiento. Los esquemas de tratamiento varían de acuerdo con las condiciones socioeconómicas de cada país, sin embargo, la combinación de anfotericina (AmB) y flucitosina (5-FC) como terapia de inducción durante 2 semanas ha demostrado un beneficio en la supervivencia. Tanto AmB deoxicolato (D-AmB) como AmB liposomal (L-AmB) tiene la misma eficacia sin embargo la formulación deoxicolato está más asociada a reacciones adversas (11,15).

### Cuadro 1 .Esquema de tratamiento antifúngico

Etapa	Régimen de tratamiento farmacológico	Duración
Inducción	L-AmB 3–6 mg/kg al día o D-AmB 0,7–1,0 mg/kg al día (L-AmB preferida en pacientes con trasplante de órganos y cuando se necesita una inducción de más de 2 semanas) en combinación con flucitosina 100 mg/kg al día (75 mg/kg al día si se utiliza una formulación intravenosa)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes VIH+: 2 semanas</li><li>•Receptores de trasplantes:* <math>\geq 2</math> semanas.</li><li>•Para todos los demás pacientes, incluidos pacientes con <i>Cryptococcus gatti</i></li></ul>

		infección:* 4–6 semanas
Consolidación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol 400–800 mg diarios‡</li> <li>• En pacientes VIH+, iniciar TAR a las 4 semanas</li> </ul>	8 semanas
Terapia de mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol 200 mg al día</li> <li>• En pacientes VIH+, considere suspender el mantenimiento después de un mínimo de 1 año si el recuento de células CD4+ es &gt;100 células/μL y se suprime la carga viral del VIH</li> </ul>	≥1 año
Terapia de inducción en recursos limitados ajustes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la flucitosina no está disponible:</li> <li>• D-AmB 0,7–1 mg/kg diarios por vía intravenosa en combinación con fluconazol 800–1200 mg al día. 2 semanas (1 semana es mejor que nada). D-AmB)</li> <li>• Si D-AmB no está disponible:</li> <li>• Fluconazol 1200 mg al día§ en combinación con flucitosina 100 mg/kg diarios por vía oral (si está disponible).</li> </ul>	2 semanas

**Nota:** TAR, terapia antirretroviral; D-AmB, deoxicolato de anfotericina B; L-AmB, anfotericina B liposomal.

En el 2012, Angela Loyse y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en el que reclutaron 80 PVVIH, sin antirretrovirales con CM con el objetivo de comparar varios regímenes de tratamiento antifúngico que incluían grupo 1, AmB (0,7-1 mg/kg) y 5-FC (25 mg/kg 4 veces al día); grupo 2, AmB (0,7-1 mg/kg) y fluconazol (800 mg diarios); grupo 3, AmB (0,7-1 mg/kg) y fluconazol (600 mg dos veces al día); y el grupo 4, AmB (0,7-1 mg/kg) y voriconazol (300 mg dos veces al

día) encontrando una mortalidad global del 12% a las 2 semanas y del 29% a las 10 semanas, no encontrando diferencias estadísticamente significativa entre AmB en combinación con fluconazol y AmB más 5-FC para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al VIH (11,15) .

Cada día surgen nuevos estudios en busca de estrategias de tratamiento factible para países de bajos recursos, como es la estrategia de dosis altas de L-AmB (10 mg/kg/dosis) en una sola dosis seguido de flucitosina más fluconazol por 14 días demostrando misma efectividad que los esquemas de tratamiento estándar (11).

### **Punciones lumbares terapéuticas**

La hidrocefalia es hallazgo raro en la CM en los pacientes con VIH probablemente atribuido al bloqueo de la reabsorción del LCR por este microorganismo. La presión intracraneal elevada se ha asociado a mayor mortalidad por lo cual las punciones lumbares terapéuticas seriadas se recomiendan con el fin de disminuir la presión intracraneal. No existe cantidad máxima de LCR que se pueda drenar en cada punción lumbar sin embargo generalmente se extraen 30 ml con verificación de la presión de apertura cada 10 ml de líquido extraído (11).

### **Citomegalovirus**

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los herpesvirus  $\beta$  siendo un patógeno importante en seres humanos. La infección por CMV es muy común con tasa de seroprevalencia del 65 al 91%, generalmente ocurre durante la niñez o la adolescencia con una latencia de por vida después de la resolución de la infección aguda dentro de las células mononucleares (14, 18) .

En individuos inmunocompetentes la expresión viral es asintomática, sin embargo, la respuesta inmunitaria de tipo celular mediada por los linfocitos T citotóxicos CD8+ y las células T de memoria previene el desarrollo de enfermedad. En el periodo de latencia hay mantenimiento del genoma viral en ausencia de producción de viriones infecciosos, pero con capacidad del genoma viral para reactivarse en ciertas condiciones (14, 18).

El CMV es el miembro más común de los herpes virus que infectan a humano. Tiene un genoma de doble cadena con 165 genes que codifican diferentes proteínas virales que interactúan con proteínas celulares humanas y se relaciona con su virulencia y latencia. El genoma viral del CMV se detecta dentro de las células progenitoras mieloides CD34+ tempranas, y la diferenciación de monocitos y células dendríticas (CD) será el único linaje que pasará el genoma del CMV (15,17).

### **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad por CMV aparece en estados de inmunosupresión, donde hay disminución de la respuesta de las células B Th1, aumento de la interleucina 10, linfocitopenia global y disminución de la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por las células T lo cual favorece la replicación activa del virus dentro de los leucocitos y el escape al sistema inmunitario. La enfermedad por CMV se define como la evidencia de replicación activa del virus asociada con manifestaciones clínicas de enfermedad a órgano blanco que afectan las células del pulmón, el riñón, el hígado, la médula ósea, el intestino y sistema nervioso central provocando efecto citotóxico directo (16, 17).

### **Métodos Diagnósticos**

El diagnóstico de enfermedad por CMV, se basa en predictores de enfermedad y otras investigaciones de laboratorio dirigidas hacia el origen viral del estado clínico actual. La medición de niveles de IgM o IgG específicos de CMV son los ensayos de inmunidad ligada a enzimas y los ensayos de inmunofluorescencia anticomplemento más utilizados. La IgM indica una infección aguda y puede permanecer elevada durante 4 a 6 meses sin embargo la seropositividad de la IgG es de larga duración por lo cual no es un método confiable para el diagnóstico de infección (16, 18).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el estándar de oro para el diagnóstico de infección por CMV, con mediciones cualitativas y cuantitativas. Se

prefiere cuantificaciones de la carga viral ya que es útil y se comporta como un factor pronóstico (16,18) .

Los ensayos de antígeno de CMV son otros métodos diagnóstico que utiliza anticuerpos inmunofluorescentes para detectar el antígeno pp65 del CMV en los leucocitos siendo rápidos y fáciles de realizar sin embargo presentan baja sensibilidad en pacientes con leucopenia(16,18) .

En relación con los cultivos virales no se utilizan debido a su baja sensibilidad que oscila del 0-20% y al retraso en la obtención de los resultados (16,18) .

La histopatología es el método más específico para el diagnóstico de enfermedad a órgano blanco, sin embargo la desventaja de este método es que es invasivo y su sensibilidad es dependiente del sitio de muestreo y de las habilidades del patólogo (16,18) .

### **Pronóstico**

En un estudio de cohorte prospectivo de 120 pacientes realizado por Limaye y colaboradores, encontró mayor mortalidad y días de estancia intrahospitalaria en unidad de cuidados intensivos en aquellos pacientes críticamente enfermos que eran seropositivos para CMV comparado con los que no eran seropositivos para CMV. <sup>15</sup> Los niveles más altos de viremia se asociaron con mayor morbimortalidad con cada aumento logarítmico en el número de copias de CMV (>1000 copias/ml hasta 28 días (17) .

### **Tratamiento**

El inicio del tratamiento de la enfermedad CMV es controversial y debe basarse en una relación riesgo/beneficio teniendo en cuenta el método diagnóstico, la invasividad de este y los efectos secundarios (16) .

**Cuadro 2 .Tratamiento antivirales para CMV**

<b>Agente</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efectos secundarios comunes</b>
Ganciclovir	Inhibe de manera competitiva la unión del trifosfato de desoxiguanosina a la ADN polimerasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN viral	Trombocitopenia, leucopenia, aumento de la creatinina, fiebre, vómitos, diarrea
Valganciclovir	Convertido a ganciclovir en el cuerpo, biodisponibilidad mucho mayor de ganciclovir en comparación con ganciclovir oral	Similar ganciclovir
Foscarnet	Inhibidor no competitivo de muchas polimerasas virales de ARN y ADN	Alteraciones electrolíticas, fiebre, vómitos, diarrea, anemia, granulocitopenia, insuficiencia renal, cardiotoxicidad, toxicidad del sistema nervioso central, toxicidad hepática
Cidofovir	Suprime la replicación de CMV mediante la inhibición selectiva de la síntesis de ADN viral	Fiebre, alopecia, exantema, toxicidad ocular, renal y gastrointestinal, tos, disnea

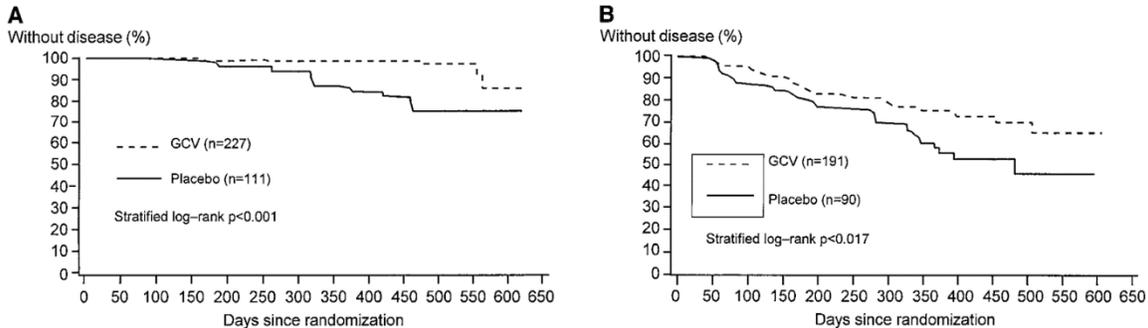
**Nota.** ADN, Ácido desoxirribonucleico, ARN, Ácido ribonucleico, CMV, Citomegalovirus

### **Coinfección VIH y Citomegalovirus**

La enfermedad por CMV es una infección oportunista que afecta principalmente pacientes con algún grado de inmunocompromiso entre ellos pacientes con VIH con enfermedad avanzada los cuales tienen alto riesgo de

reactivación.(16) Antes del advenimiento de la terapia antirretroviral (TAR) combinada la enfermedad por CMV ocurría hasta en el 30% de los pacientes con SIDA (19) .

En países en vías de desarrollo siguen siendo una enfermedad desatendida, con limitación para su diagnóstico y tratamiento. En un estudio realizado en Camboya entre el 2004 y el 2007, en 377 pacientes con diagnóstico de VIH se



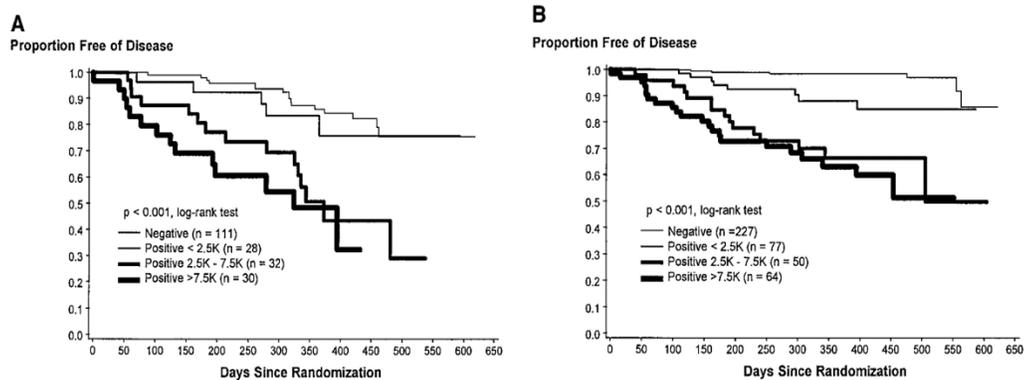
encontró una prevalencia de infección por CMV del 55% en pacientes con linfocitos CD4+ <100 cel/mm<sup>3</sup> y una carga viral mayor de  $\geq 3,1 \log^{10}$  copias por mililitro, y se asoció a mayor mortalidad (17) .

Los niveles elevados de CMV en plasma se han asociado de forma independiente a mayor mortalidad en pacientes con infección por VIH. Spector y colaboradores realizaron un estudio en 619 pacientes con diagnóstico de VIH con el objetivo de determinar si la carga viral de CMV en plasma predecía enfermedad por CMV. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, el grupo A eran los pacientes que tenían PCR positiva de CMV y el grupo B tenían PCR negativa de CMV encontrando que los pacientes que tenían PCR negativa y eran tratados con ganciclovir de forma profiláctica el 1% desarrollo enfermedad por CMV en comparación a los que recibían placebo que el 14% desarrollaban enfermedad por CMV y los que tenían carga viral detectable de CMV y recibían placebo tenían 43% de riesgo de desarrollar enfermedad a órgano blanco en comparación con los que recibían ganciclovir oral que un 26% desarrollaron enfermedad por CMV con un valor de  $p < 0,017$  y con un riesgo de 3,4 veces más de desarrollar enfermedad por CMV con una  $p < 0.001$  y no hubo diferencias en mortalidad en relación con el conteo linfocitario con una  $p = 0,47$  como se observa en la Figura 1 y 2 (20).

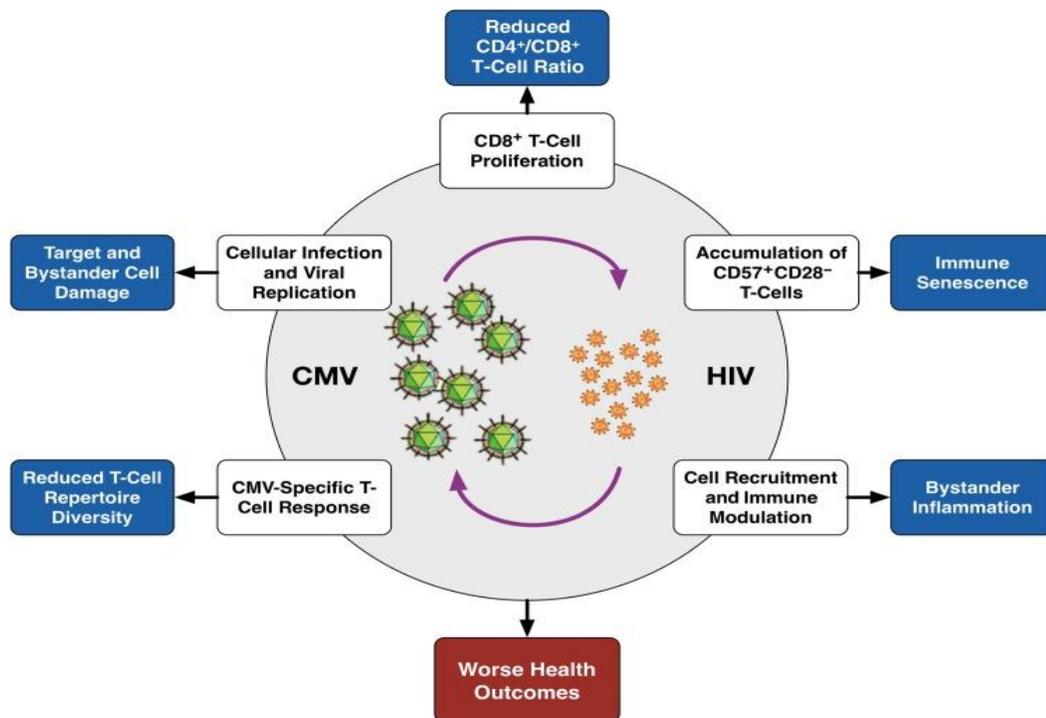
**Figura 1** . Tasas de eventos de Kaplan-Meier desde el inicio hasta el desarrollo de la enfermedad por CMV para los participantes del estudio (A) con PCR negativa y (B) con PCR positiva.

**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier desde el inicio hasta el desarrollo de la enfermedad por CMV para los participantes del estudio según el estado de la PCR del ADN del CMV y la cantidad de ADN en plasma para sujetos aleatorizados a (A) placebo y (B) ganciclovir. Las cargas de ADN de CMV presentadas dividen el grupo PCR positivo aleatorizado para recibir placebo en tres grupos de tamaño aproximadamente igual.

El CMV es uno de los virus más grandes e inmunogénicos ya que estimula y mantiene alta frecuencia de células T específicas del virus que trabajan para controlar la infección. Las células T específicas del CMV pueden comprender más del 50% de las células T CD8 circulantes y el 30% de las células T CD4 en donantes infectados por el VIH y estas proporciones son mayores en pacientes infectados por VIH lo cual facilita mayor replicación del CMV (21) .



El CMV y el VIH induce altos niveles de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), Factor de necrosis tumoral RII (TNF-RII) y dímero D lo cual promueve la expansión de las células T CD8+, mayor inflamación, y senescencia inmune como podemos ver en la figura 3 (21) .

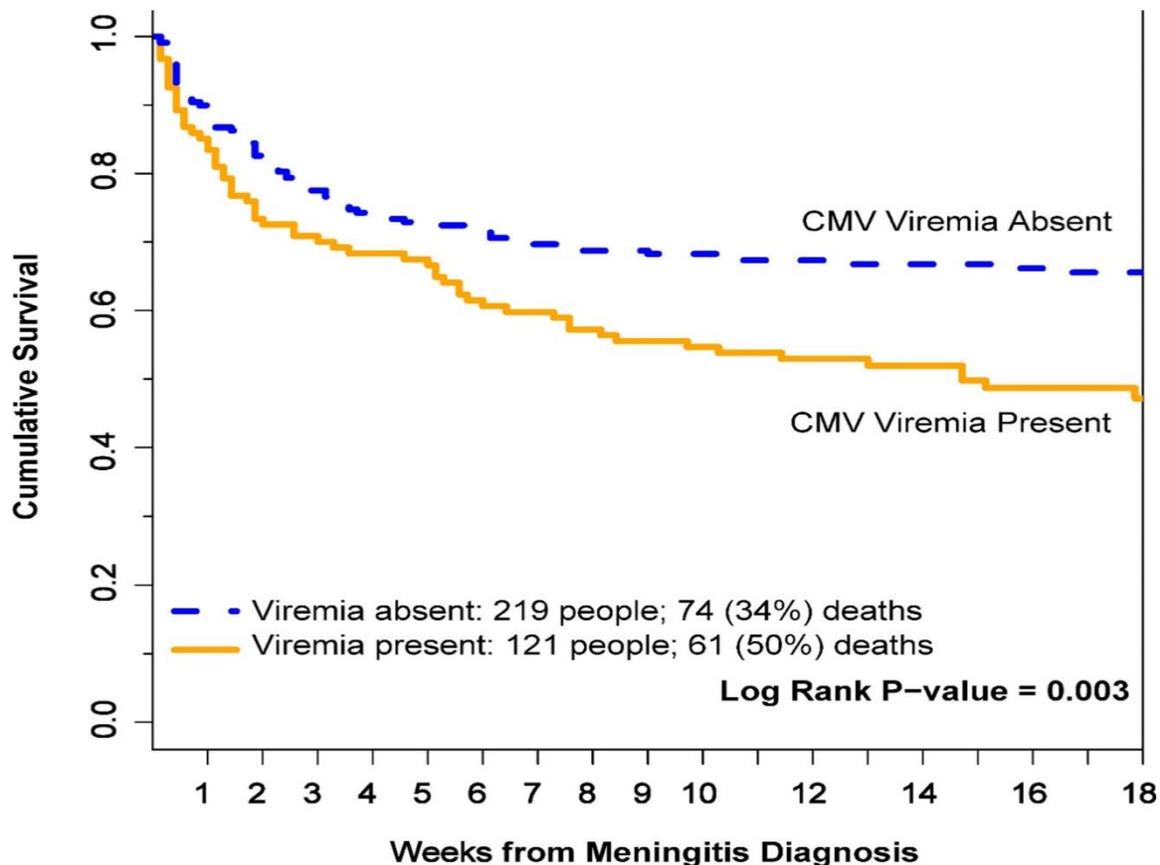


**Figura 3** Modelo propuesto que conecta el citomegalovirus (CMV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con la disfunción inmunitaria .

La infección por CMV, las células endoteliales expresan factores proangiogénicos y moléculas proinflamatorias que promueven la proliferación y migración de monocitos y células del músculo liso hacia la íntima de la pared vascular, además de la acumulación de lípidos que ocasionan la formación de una placa ateromatosa (21).

Tanto la infección por *Mycobacterium tuberculosis* como la infección por *Cryptococcus spp* al ser patógenos intracelulares requieren de inmunidad mediada por linfocitos Th1 para su protección. Es conocido que las infecciones virales aumentan la producción de interferón tipo 1, que afecta a las citocinas Th1 protectoras (4).

Se conoce poco si la replicación activa de CMV, aumenta el riesgo de muerte en pacientes con infección por VIH y que presentan otras infecciones oportunistas. Skipper et al, realizaron un estudio entre el 2015 y 2019 en 340 paciente con diagnóstico de VIH que presentaban infección por tuberculosis o CM con el objetivo

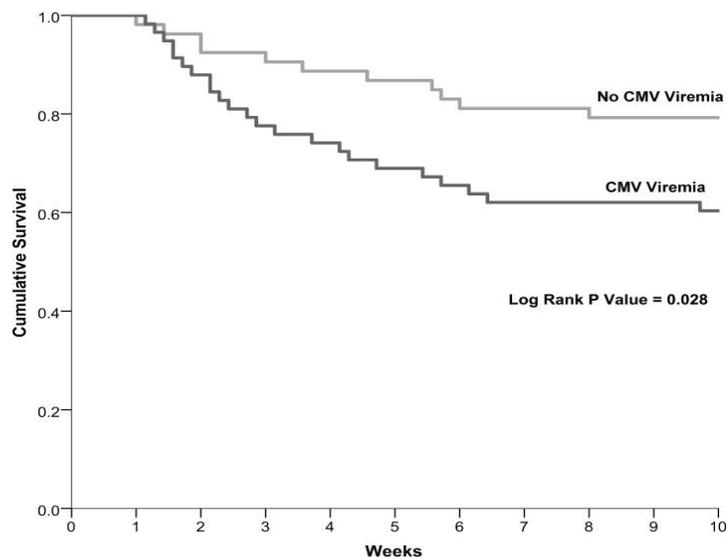


**Figura 4.** Curvas de supervivencia de 18 semanas de Kaplan-Meier según el estado de viremia por CMV. Las personas con viremia por CMV tenían más probabilidades de morir a las 18 semanas que las personas sin viremia por CMV. Siete participantes fueron censurados por la derecha antes de las 18 semanas para la transferencia de atención. La figura no incluye ningún ajuste multivariado. Valor de P calculado mediante pruebas de rango logarítmico. Int J Infect Dis. 2022 September; 122: 785–792.

de determinar si la viremia por CMV era un factor de riesgo de mortalidad a las 18 semanas y encontraron una mortalidad del 50% a las 19 semanas en los que tenían viremia por CMV frente al 34% que no la tenían ( $p=0,003$ ). La viremia detectable para CMV y la mayor carga viral se asociaron positivamente con la mortalidad por todas las causas hasta las 18 semanas con los valores de índice de riesgo ajustado de aHR(IC95%): 1.60(1.13-2.25) y aHR(IC95%): 1.22 por log10

UI/ml de aumento (1.09-11.35) respectivamente como se presentan en la Figura 4 (4) .

Así mismo Caleb P. Skipper y colaboradores realizaron un estudio entre el 2010 y 2012 en 111 pacientes ugadenses con diagnóstico de VIH y coinfección con CM en búsqueda de asociación entre viremia por CMV y mortalidad a las a 10 semanas y encontraron que el 52% (58/111) tenía viremia detectable para CMV, con una mediana de carga viral en plasma de 498 UI/mL, rango intercuartílico (RIC: 259–2390. La mediana de CD4 fue de 19 células/ $\mu$ L (RIC: 9-70) y reportaron un mortalidad del 40% (23/58%) en los pacientes que tenían viremia por CMV y del 21 % (11/53) en los que no tenían viremia por CMV (índice de riesgo 2,19, intervalo de confianza [IC] del 95 % 1,07–4,49;  $p=0,03$ ), con índice de riesgo ajustado de 3,25, IC del 95 %: 1,49–7,10;  $p=0.003$  representados en la figura 5 (6).



**Figura 5.** Supervivencia a las 10 semanas por el estado de viremia del citomegalovirus (CMV) después de la meningitis criptocócica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en el modelo de Kaplan-Meier. La mortalidad por subgrupo fue la siguiente: sin viremia por CMV y tratamiento antirretroviral (TAR) temprano (23 %, 7/31); sin viremia por CMV y TAR diferido (19 %, 4/22); viremia por CMV y TAR temprano (56%, 15/27); y viremia por CMV y TAR diferido (26%, 8/31). Abreviatura: CMV, citomegalovirus. Clin Infect Dis. August 1, 2020; 71(3): 525–531.

No está claro si la viremia por CMV y qué niveles de viremia en pacientes inmunocomprometidos con meningitis criptocócica contribuyan directamente a la mortalidad o si esta refleje la presencia de disfunción inmunitaria importante (6).

## Planteamiento del Problema

La infección por virus de inmunodeficiencia humana en etapas avanzadas presenta descenso de las respuestas inmunitarias lo que aumenta el riesgo de infecciones oportunista. La meningitis criptocócica es la forma más común de meningitis en PVVIH a pesar del mayor acceso a la terapia antirretroviral la tasa de mortalidad continúa siendo alta, con reportes entre el 24-43% a pesar del uso de terapia antifúngica efectiva (1).

La seroprevalencia de CMV es típicamente del 90% en la población que vive VIH con enfermedad avanzada con conteo de CD4 menor de 100 células/ $\mu$ L, lo cual puede provocar infecciones asintomáticas y enfermedad a órgano blanco comportándose como un factor independiente de mortalidad en PVVIH (2). El CMV estimula actividad mononuclear, lo que disminuye la actividad Th1 protectora contra *Cryptococcus spp* por lo tanto una infección concomitante podría estar asociado a mayor mortalidad sin embargo se conoce poco si la replicación subclínica de CMV tiene impacto en la mortalidad y qué niveles de carga viral se asocia a peor desenlace ya que actualmente no existen estudios que evalúen si la presencia de ADN de CMV en plasma o en líquido cefalorraquídeo aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con Criptococosis Meníngea(CM) de esa forma disminuir la brecha en el conocimiento sobre el efecto en la mortalidad de esta coinfección y así mismo determinar si el inicio de tratamiento antiviral en pacientes con replicación de CMV subclínica disminuye la mortalidad por lo cual nos hemos planteando la siguiente pregunta de investigación :

¿Cuál es el efecto de la viremia por citomegalovirus en la mortalidad de pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana con meningitis por *Cryptococcus spp* en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre enero del 2008 y marzo del 2023?

## Justificación

La infección por VIH sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, con una mortalidad de 40.1 millones desde su aparición en el 1981 hasta el 2023 según la OMS. La enfermedad no tiene cura sin embargo desde la introducción de la terapia antirretroviral la tasa de mortalidad ha ido en descenso<sup>7</sup>.

Las infecciones oportunistas se presentan principalmente en pacientes con enfermedad por VIH en etapas avanzadas asociados al descenso del conteo de CD4.<sup>1-3</sup> La meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis en personas que viven con VIH, con una mortalidad del 24 al 43% a pesar de terapias antifúngicas efectivas.<sup>1-3,7</sup> La presencia de coinfecciones, ocasionadas por un sistema inmunológico deficiente también impacta en los mecanismos de defensa del huésped como es la infección por CMV (1,8).

Es bien conocido que hasta el 90% de los pacientes con infección por VIH, tienen infección por CMV, lo cual ocasiona activación de las células mononucleares y de esa forma activa a los linfocitos Th2 disminuyendo la producción de factor de necrosis tumoral e interferón gamma que constituyen la barrera de protección contra microorganismos intracelulares como *Cryptococcus spp.* y *Mycobacterium tuberculosis* (1,8). Fielding y colaboradores en el 2011 y Skipper y colaboradores en el 2022 investigaron la relación de CMV y la mortalidad en pacientes con criptococosis meníngea encontraron aumento significativo de la mortalidad en pacientes con meningitis criptocócica y meningitis tuberculosa que presentaban coinfección por CMV comportándose como un factor independiente de mortalidad (2,3). Sin embargo, se desconoce si la infección subclínica por CMV se asocia a mayor mortalidad, qué niveles de viremia aumentarían el riesgo de morir y que pacientes se benefician de recibir terapia antiviral sin enfermedad a órgano blanco.

Las poblaciones más estudiadas son de África sahariana ya que presentan altas tasas de infección por VIH (3). En América Latina existen pocos estudios que

aborden la coinfección CMV y CM. Considerando que el Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias(INER) de México es un centro en el cual se atiende una cantidad significativa de PVVIH, a los cuales desde su ingreso se realiza abordaje completo para el diagnóstico de infecciones oportunistas, es de vital importancia determinar si esas personas con meningitis criptocócica y coinfección por CMV tienen mayor mortalidad; así mismo qué niveles de carga viral se podrían asociar a mayor mortalidad y si los pacientes eventualmente podrían beneficiarse de recibir tratamiento antiviral contra el CMV para eventualmente tener un impacto positivo en el descenso de la mortalidad hospitalaria.

## **HIPÓTESIS**

H0: No existe asociación entre la viremia por citomegalovirus y la meningitis por *Cryptococcus* spp. en PVVIH medida por la mortalidad a las 12 semanas.

Ha: Existe una asociación entre la viremia por citomegalovirus y la meningitis por *Cryptococcus* spp. en PVVIH medida por la mortalidad a las 12 semanas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL :**

- Comparar la mortalidad a las 12 semanas de PVVIH con meningitis criptocócica, con los niveles de viremia de citomegalovirus.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de PVVIH con meningitis criptocócica y la viremia de CMV.
- Estratificar la viremia de CMV en sujetos con criptococosis meníngea (CM) en: negativa, < 100,000 y > 100,000.
- Comparar la gravedad clínica al ingreso hospitalario por APACHE II y SOFA de PVVIH con criptococosis meníngea con y sin viremia por CMV.
- Describir las características clínicas en los PVVIH con meningitis criptocócica y que cursen con PCR o carga viral de CMV positiva en LCR o encefalitis por CMV.
- Estimar la mortalidad a las 12 semanas de PVVIH con meningitis criptocócica y su estado de viremia de CMV (positivo y negativo)
- Comparar la evolución inmunoviológica de VIH a las 12 semanas

## Metodología

**Tipo y diseño del estudio:** Observacional, analítico, longitudinal de tipo cohorte retrospectivo.

### Lugar del estudio y periodo del estudio

Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de enero del 2008 a marzo del 2023.

### Descripción de la población de estudio

Expedientes de PVVIH mayores de 18 años, de cualquier sexo, previamente hospitalizados en el INER en el periodo de estudio.

### Características de los grupos:

Grupo 1 (control) : Pacientes con infección por VIH con Criptococosis meníngea sin viremia por Citomegalovirus .

Grupo 2( estudio). Pacientes con infección por VIH con Criptococosis meníngea con viremia por CMV.

### Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de Pacientes con meningitis criptocócica documentada por cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), Antígeno de *Cryptococcus spp.* en líquido cefalorraquídeo o sangre a los 14 días de tratamiento antifúngico según las guías de la OMS.
- Tener PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para citomegalovirus en sangre y LCR durante los primeros 7 días de la hospitalización.
- Que cuenten con estudios de laboratorio clínico y virológico (carga viral de VIH y células T CD4+, carga viral de CMV) al momento del ingreso.

Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico previo de meningitis criptocócica.
- Métodos e instrumentos de medición.

### **Características clínicas y laboratorio**

Se recopilaron los datos clínicos, laboratorios clínicos, estudios microbiológicos y virológicos del expediente clínico físico y electrónico de la Institución.

### **Tamaño de la muestra:**

La Meningitis criptocócica es una forma frecuente de meningitis en pacientes con infección por VIH con una incidencia en México del 10%, con un tasa de mortalidad del 24 al 43 % a pesar de terapia médica efectiva (1,9). El instituto Nacional de enfermedades respiratorio recibe pacientes con infección por VIH naïve y con terapia antirretroviral , con múltiples infecciones oportunista entre ellas CM cuya incidencia es baja pero su tasa de mortalidad es alta , por lo cual para nuestro estudio nuestra muestra fue por conveniencia con el fin de incluir todos los pacientes que cumplan los criterios de selección .

### **Instrumento de recolección de datos**

La recolección de datos se realizó con un formulario de REDCap versión 12.4.6 - 2022 de Vanderbilt University, para darle un correcto manejo a la base de datos. Donde se trasladó a STATA/BE 17.0 (StataCorp).

### **Plan de análisis**

El análisis descriptivo: las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Los datos continuos con distribución normal se expresaron en mediana y rangos intercuartílicos con distribución no paramétrica. Para el análisis comparativo de variables continuas con distribución no paramétrica se empleó la U de Mann-Whitney, distribución paramétricas t de Student y para el análisis de variables categóricas se realizó prueba de la probabilidad exacta de Fisher por

valores menores a 5. Se construyeron tablas estratificadas con respecto al estatus de viremia por citomegalovirus.

El resultado primario en nuestro análisis de mortalidad a las 12 semanas en PVVIH según el estatus de viremia de CMV. La mortalidad se calculó en semanas desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o 12 semanas en su seguimiento. Se representará con gráfica de Kaplan-Meier con una prueba de rango logarítmico comparando las tasas de mortalidad a las 12 semanas por estado de CMV.

Se informó el cocientes de riesgo instantáneo (HR), los intervalos de confianza, para la variable mortalidad y no se realizó cálculo de modelo univariado de Cox para valorar factores de riesgo asociados a mortalidad a las 12 semanas para cada modelo, ya no que se evidencio diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, haciendo énfasis que el tamaño de la muestra es pequeño. Se incluyeron tablas de contingencias, gráficos de barras y gráficos circulares.

### **Consideraciones éticas**

La CM es una infección fúngica, que predomina en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana que se presenta en formas avanzadas de esta enfermedad, sin embargo, puede coexistir con otras infecciones oportunistas como la infección por CMV sin embargo se desconoce si la presencia de viremia por CMV es un factor independiente de mortalidad para esta población. Por lo cual este proyecto nos permitió disminuir la brecha del conocimiento sobre el impacto de la reactivación viral de CMV en PVVIH e infecciones oportunistas como meningitis criptocócica para así tener información sólida en la creación de consenso internacionales y locales para el beneficio en mejora en la salud de esta población.

La incidencia de criptococosis meníngeas en México es alrededor del 10% por lo cual el proyecto comprendió expedientes clínicos de pacientes ingresados en el periodo enero 2008-marzo 2023, obteniendo una muestra por conveniencia. Se trabajó con la información de los expedientes de los pacientes seleccionados. Sin embargo al ser un estudio retrospectivo hubo situaciones excepcionales en las que

fue imposible e impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación por lo cual basados en las Pautas CIOMS; GPC/ICH y en la Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V debido a que esta investigación se consideró como investigación sin riesgos para las investigaciones médicas y en seres humanos y en la Declaración de Helsinki de la AMM sobre los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 en su inciso número 32 se solicitó una dispensa de consentimientos informado el cual fu aprobado por el comité de Ética haciendo hincapié en la protección de los datos personales con identificadores claves por participante.

Este proyecto se presentó al comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El principio de consentimiento informado: por el diseño propuesto y la información de las variables se obtuvo directamente del expediente clínico y se realizó una dispensa de consentimiento respetando en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación de la secretaría de Salud.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustó a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

## **Plan de trabajo, Diagrama de GANTT**

La primera fase del estudio correspondió al desarrollo de la planificación de proyecto de tesis con la focalización del tema, búsqueda sistematizada en bases de datos para el desarrollo del planteamiento del problema, y la justificación de este proyecto. En la segunda fase de este proyecto se lleva a cabo la selección del diseño metodológico comprendiendo el diseño, muestreo, el uso del instrumento de recolección de datos y el plan de análisis de los datos.

## Operacionalización de las variables

<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
1. Número del paciente	Consecutivo del paciente dentro del estudio.	Nominal.	N.A.	Ingreso al estudio
2. Registro	Asignación numérica con la cual se identifica a un paciente en el servicio de salud	Cuantitativa Razón Discreta	Consecutivo de registro	Expediente clínico
3. Fecha de ingreso	Fecha en la que el paciente ingresó a la institución	Fecha	dd/mm/aaaa	Expediente clínico
4. Edad	Edad en años desde el momento del nacimiento hasta el ingreso a la institución.	Cuantitativa Razón Discreta	La edad del paciente	Expediente clínico
5. Sexo	Indicado en el documento de identidad del paciente	Cualitativa Categórica Dicotómica	0 = Hombre 1 = Mujer	Expediente clínico
<b>ANTECEDENTES CLÍNICOS</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
6. VIH Naive	Aquéllos que no han tenido tratamiento antirretroviral previo. <sup>9</sup>	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0= No 1= Si	Exp. Clínico
7. VIH Experimentado	PVVIH con TAR . <sup>9</sup>	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0= No 1= Si	Exp. clínico
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL INGRESO</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
8. Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo en semanas de presencia de los síntomas manifestado por el paciente.	Cuantitativa Discreta	Días	Expediente clínico

9. Índice de masa corporal	Indicador del estado nutricional a través de peso/talla <sup>2</sup>	Cualitativa Categórica Politómica	1 = Bajo peso=<18.5 2 = Normal= 18.5-24.9 3 = Sobrepeso =25-29.9 4 = Obesidad I=30-34.9 5 = Obesidad II=35-39.9 6 = Obesidad III=40-49.9	Expediente clínico
10. Cefalea	Síntoma que hace referencia a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza	Cualitativa categórica Dicotómica	0=No 1=Si	Expediente clínico
11. Náuseas	Sensación de vómito	Cualitativa Categórica dicotómica	0=No 1=Sí	Expediente clínico
12. Fiebre	Aumento temporal de la temperatura corporal > 37.5 grados centígrados	Cualitativa Dicotómica	0 = No 1 = Si	Expediente clínico
13. Alteración del estado de alerta.	Reducción del estado de alerta o falta de atención, cierto grado de somnolencia. Medido con escala de Glasgow que toma en cuenta 3 parámetros respuesta verbal, ocular y motora, punto más bajo 3 pts., y se considera alterado cuando es menor a 15 puntos.	Cualitativa Dicotómica	0 = No 1 = Si	Expediente clínico
14. Manifestaciones oftálmicas	Signos y síntomas a nivel ocular.	Cualitativa Categórica	0=No 1=Sí	Expediente clínico

		Dicotómica		
<b>CRITERIOS DE GRAVEDAD AL INGRESO.</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
15. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)	Herramienta de estimación de puntaje de gravedad y mortalidad de pacientes de UCI	Cualitativa Ordinal	0 a 100	Expediente clínico
16. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)	Herramienta de estimación que valora la disfunción orgánica.	Cualitativa ordinal	0 a 24	Expediente clínico
17. Presión de apertura de LCR.	La presión intracraneal medible como pronóstico de mortalidad con rango de normalidad 0-20 cm-H <sub>2</sub> O	Cuantitativa Razón Continua	>25 cm-H <sub>2</sub> O	Expediente clínico
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO CLÍNICO AL INGRESO</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
18. Leucocitos	conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa Razón Continua	1X10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	Expediente clínico
19. Neutrófilos	conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa Razón Continua	1X10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	Expediente clínico
20. Hemoglobina	proteína de los glóbulos rojos transportadora de oxígeno	Cuantitativa Razón Continua	g/dL	Expediente clínico
21. Lactato deshidrogenasa	Enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo humano, que indica daño de tejido.	Cuantitativa Razón Continua	U/L	Expediente clínico

22. Glóbulos blancos de LCR	conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria en LCR	Cuantitativa Razón Continua	>0 cel/mm <sup>3</sup>	Expediente clínico
23. Glucosa en LCR	Cantidad de azúcar (glucosa) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)	Cuantitativa Razón Continua	>0 mg/dL	Expediente clínico
24. Proteínas en LCR	Medición de proteínas presente en líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa Razón Continua	>0 gr/dL	Expediente clínico
VARIABLES DE DESENLACE				
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE
25. Hospitalización(días)	Temporalidad de internamiento de pacientes	Cuantitativa Razón Discreta	Días	Expediente clínico
26. Conversión de cultivo control (14 días)	Cultivo de hongos en LCR tomado al día 14 de inicio de terapia antifúngica	Cualitativa Nominal Dicotómica	0=Sin crecimiento o 1=crecimiento 2= No se realizó	Expediente clínico
27. Mortalidad 12 Semanas	La variable respuesta fue construida tomando en cuenta el tiempo que transcurre desde el momento del diagnóstico de Meningitis criptocócica confirmado cultivo, PCR o ensayo inmunoenzimático (evento inicial), hasta la ocurrencia de la muerte (evento final).	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0=No 1= SI	Expediente clínico
ESTADO VIROLÓGICO E INMUNOLÓGICO				

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE
28. Carga viral VIH ingreso	Cantidad de virus de VIH que hay en la sangre detectado por método PCR cuantitativa al ingreso INER reportadas en copias/ml	Cuantitativa Razón Continua	Copias/mL	Plataforma CIENI
29. Carga viral de CMV sérico	Cantidad de virus de VIH que hay en plasma detectado por método PCR cuantitativa. <sup>3</sup>	Cuantitativa Razón Continua	>0 Células/ μL	Plataforma CIENI
30. Carga viral de CMV en LCR.	Cantidad de virus de VIH que hay en LCR detectado por método PCR cuantitativa. <sup>3</sup>	Cuantitativa Razón Continua	>0 Células/ μL	Plataforma CIENI
31. Linfocitos CD4+	glóbulos blancos que mide el estado inmunológico medido por citometría de flujo	Cuantitativa Razón Continua	>0 Células/ μL	Plataforma CIENI
32. Linfocitos CD 8+	Glóbulos blanco citotóxicos cumplen un papel central en la defensa inmunitaria, en particular contra células infectadas por virus, bacterias y protozoos, medido por citometría de flujo	Cuantitativa Razón Continua	>0 Células/ μL	Plataforma CIENI
33. Índice CD4+/CD8+	Relación de población celular linfocítica	Cuantitativa Razón Continua	n/a	Plataforma CIENI
34. Carga viral VIH 12 semanas	Cantidad de virus de VIH que hay en la sangre detectado por método PCR cuantitativa a las 12 semanas de seguimiento INER	Cuantitativa Razón Continua	>0 copias /mL	Plataforma CIENI

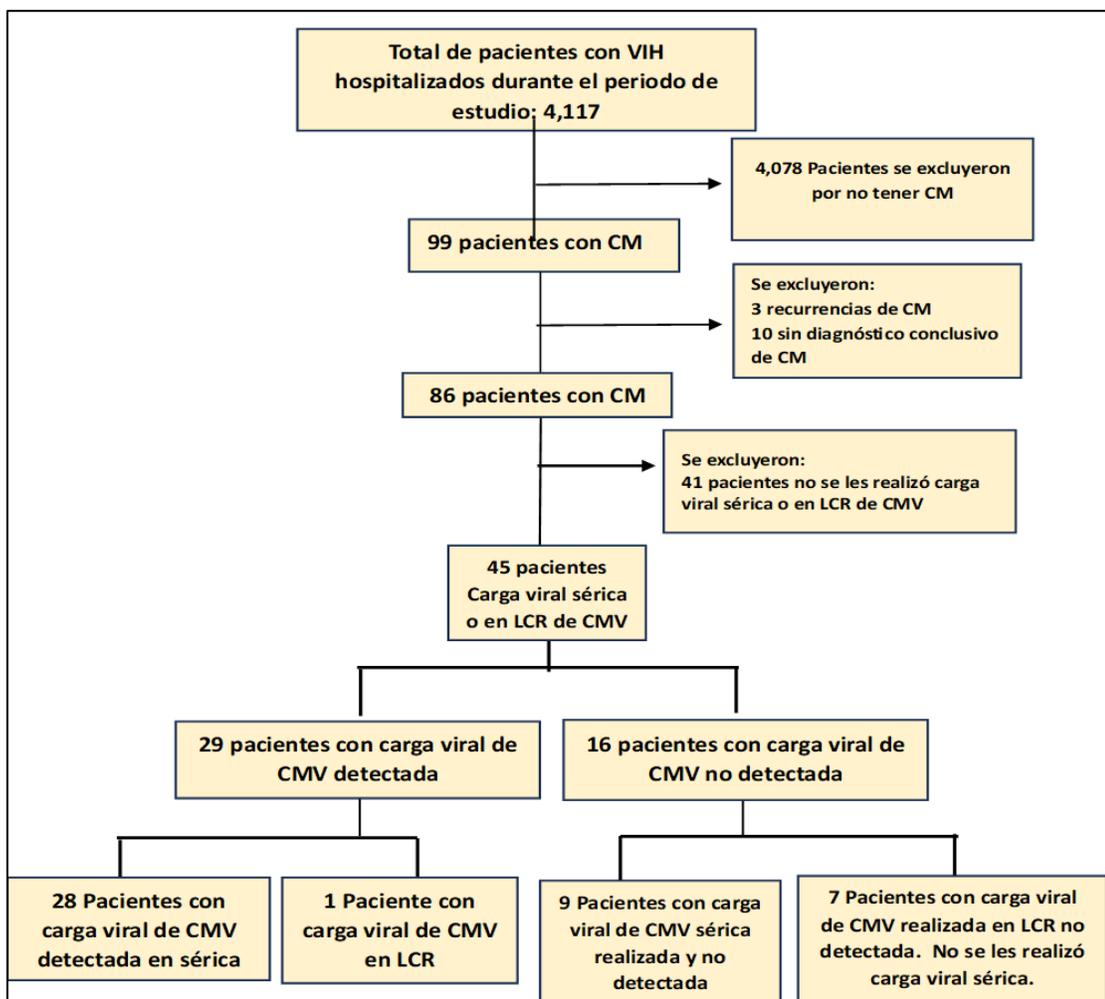
	reportadas en copias/ml			
<b>MICROBIOLOGÍA</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE</b>
35. Antígeno de <i>Cryptococcus</i> en LCR	Técnicas basadas en la detección de componentes fúngicos por técnica EIA. OD <sup>5</sup>	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0=Negativa 1=Positiva 2=No se realizó	Plataforma de microbiología
36. Cultivo de hongos ingreso	Técnica de microbiología en medio de agar Sabouraud para establecer el diagnóstico definitivo	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0=Negativa 1=Positivo 2= No se realizó	Plataforma de microbiología
37. Cultivo de hongos a las 2 semanas de tratamiento	Técnica de microbiología en medio de agar Sabouraud para establecer el diagnóstico definitivo	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0=Negativo 1=Positivo 2=No se realizó	Plataforma de microbiología
38. Días al inicio de TAR	Fecha desde el inicio del TAR menos Fecha de ingreso .	Cuantitativa Razón Continua	>0 d	Expediente clínico
39. TAR	Tipo de régimen de inicio	Cualitativa Razón discreta	0= BIC/FTC//T AF 1= DOL/FTC/ TDF 2 = EFV/FTC/ TDF 3= Otros	Expediente clínico

40. Días de Tratamiento antifúngico.	Días de Anfotericina Días de fluconazol Días de Flucitosina	Cuantitativa Razón Continua	>0 d	Expediente clínico
41. Tratamiento contra CMV	Valganciclovir Ganciclovir	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	0=No 1= Si	Expediente clínico

## Resultados

Desde enero 2008 hasta marzo 2023 ingresaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias 4117 pacientes con diagnóstico de VIH de los cuales se excluyeron 4088 pacientes por no tener diagnóstico de CM por lo cual quedaron 99 pacientes los cuales tenían sospecha de CM (Fig. 5). De los 99 pacientes se excluyeron 3 pacientes por tener recurrencia de la enfermedad y 10 pacientes que no se logró documentar el diagnóstico de *Cryptococcus spp.* Sin embargo, de los 86 pacientes restantes, solo a 37 pacientes se les realizó medición de carga viral de Citomegalovirus.

Figura 5. Selección de la población



**Nota:** 4,117 pacientes fueron hospital entre enero 2008 y marzo 2023 con diagnóstico de VIH, de ellos 99 pacientes tenían diagnóstico microbiológico, sin embargo 3 pacientes fueron

recurrencia de la enfermedad y 10 pacientes se consideró falsos positivos del antígeno de *Cryptococcus spp*, por lo cual se excluyeron quedando 86 pacientes . Sin embargo de los 86 pacientes solo a 37 pacientes se les tomo carga viral en sangre de CMV por lo cual fueron incluidos en el estudio.

(CMV) en sangre y de los cuales solo 28 pacientes tenían carga viral de CMV en sangre positiva (figura 5).

La prevalencia de Criptococosis meníngea en pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH entre enero 2008 y marzo 2014 fue del 2.08% (Figura 6).

**Figura 6 . Prevalencia de Criptococosis meníngea en pacientes hospitalizados**

<b>Número de pacientes con VIH hospitalizados diagnosticados con Criptococosis Meníngea en el período de estudio</b>	<b>x100</b>
<b>Total, de pacientes con VIH hospitalizados por cualquier causa en el período de estudio</b>	

<b>Prevalencia de Criptococosis Meníngea=</b>	<b>86</b>
	<b>4,117</b>

<b>Prevalencia de Criptococosis Meníngea=</b>	<b>2.08 %</b>
---	---------------

El 86.48% de la población de este estudio correspondía al sexo masculino, con una mediana de edad de 35 años (RIC: 33-43). La mediana de Índice de Masa corporal (IMC) fue de 21.13 (RIC: 18.96-22.92) lo que se traduce que el 50% de los pacientes tenían un peso normal. De los pacientes ingresados en esta cohorte 51.35% habían recibido al menos un esquema antirretroviral previo, siendo los esquemas más frecuentes Efavirenz/Tenofovir fumarato/Emtricitabina (EFV/TDF/FTC) con el 36.84% seguido de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) con el 26.32%. La mediana de días de hospitalización fue de 17 días (RIC: 12-39). La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue de las principales coinfecciones detectadas con el 40.54% seguidas de tuberculosis pulmonar con 16.21% lo que refleja el trastorno de la inmunidad celular (Tabla 1).

**Tabla 1.**Características Clínicas de los pacientes con Criptococosis meníngea

<b>Características</b>	<b>Total</b>
	n = 37
<b>Sexo</b>	
<b>Femenino</b>	5 (13.52)
<b>Masculino</b>	32 (86.48)
<b>Edad en años, mediana (RIC)</b>	35 (33-43)
<b>Índice de masa corporal, mediana (RIC)</b>	21.13 (18.96-22.92)
<b>VIH</b>	
<b>Naïve</b>	18 (48.65)
<b>Experimentado</b>	19 (51.35)
<b>Esquema de TAR en los experimentados</b>	
<b>EFV/TDF/FTC</b>	7 (36.84)
<b>BIC/FTC/TAF</b>	5 (26.32)
<b>RAL/TDF/FTC</b>	4 (21.06)
<b>Otros</b>	3 (15.78)
<b>Días del inicio de síntomas a hospitalización (RIC)</b>	17 (12-39)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	
<b>Cefalea</b>	24 (64.86)
<b>Nausea</b>	11 (29.72)
<b>Fiebre</b>	23 (62.16)
<b>Glasgow</b>	15 (14-15)
<b>Gravedad</b>	
<b>APACHE II puntos, mediana (RIC)</b>	10 (7-13)
<b>SOFA puntos, mediana (RIC)</b>	2 (0-2)
<b>Enfermedades oportunistas agregadas</b>	
<b>Histoplasmosis</b>	1 (2.70)
<b>Tuberculosis</b>	6 (16.21)
<b>Sífilis</b>	4 (10.81)
<b>Neumocistosis</b>	15 (40.54)

Fuente : Expediente clínico

**Abreviaturas:** TAR, terapia Antiretroviral, EFV, efavirenz, TDF, Tenofovir fumarato, FTC, Emtricitabina, BIC, Bictegravir, TAF, Tenofovir alafenamida, RAL, Raltegravir, LCR, Líquido cefalorraquídeo, RIC, Riesgos intercuartílico.

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

Los principales síntomas encontrados fueron cefalea con el 64.86% seguido por fiebre con el 62.16%. En relación al estatus neurológico, la mediana de puntos en la escala de Glasgow fue de 15 (RIC: 14-15) (Tabla 1).

En relación con los hallazgos de laboratorio se encontró que eran pacientes en etapa avanzada de VIH con una mediana de carga viral VIH en los pacientes con CM al ingreso de 93,275 (RIC: 36,827-248.442), y con una mediana de conteo de linfocitos CD+4 de 23 cel/ $\mu$ L (RIC: 14-58), una mediana de linfocitos CD8 de 312 (RIC: 134-458) y una mediana de relación CD4/CD8 de 0.1 (RIC: 0.05-0.19) cómo se puede observar en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Estatus inmunoviológico de pacientes con Criptococosis meníngea

<b>Laboratorios de diagnóstico virológico</b>	<b>Total</b>
	N= 37
<b>VIH</b>	
<b>Carga viral sérica de VIH al ingreso, copias/ml</b>	93,275 (36,827-248,442)
<b>Carga viral de VIH en LCR, copias/ml</b>	8,209 (71-551,570)
<b>CMV</b>	
<b>Carga viral sérica de CMV, copias/ml</b>	1,475 (16-15,600)
<b>Carga viral de CMV <math>\geq</math> 100,000 copias/ml, n(%)</b>	3 (8.10)
<b>Carga viral de CMV &lt; 100,000 copias/ml, n(%)</b>	25 (67.56)
<b>Conteo Linfocitario</b>	
<b>Linfocitos T CD4, Cel/mm<sup>3</sup></b>	23 (14-58)
<b>Linfocitos T CD8, Cel/mm<sup>3</sup></b>	312 (134-458)
<b>Relación CD4/CD8, (RIC)</b>	0.1 (0.05-0.19)

Fuente: Expediente clínico

**Abreviaturas :** VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana, CMV, citomegalovirus, LCR, Líquido cefalorraquídeo.

**Nota:** Todos los valores expresados en mediana (RIC) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

A 28 pacientes (75.67%) se les realizó medición de la carga viral de CMV. La mediana de carga viral de CMV en esos pacientes fue 1,475 (RIC: 16-15,600). El 67.56% de los pacientes tenían una carga viral de CMV mayor o igual a 100,000 copias (Tabla 3).

En relación con los hallazgos de laboratorios generales no se evidenció presencia de leucopenia. La mediana del conteo leucocitario fue de 5.9 (RIC: 4-8.1), la de la hemoglobina fue 12.4 g/dl (RIC:11.4-13.5). La lactato deshidrogenasa (LDH ) estaba en parámetros con una mediana de 203 mg/dl (RIC:153-359). Al realizar las muestras de líquido cefalorraquídeo la mediana de leucocitos en LCR fue de 2 células (RIC: 0-14) con celularidad de predominio linfocítico. No se evidenció hipoglucorraquia, ni hiperproteínorraquia. La mediana de glucosa en LCR fue 46.4 mg/dl (RIC: 33.5-52) y una mediana de proteínas en el LCR de 45.8 gr/L (RIC: 30.5-69.15). La mediana de la presión de apertura medida en centímetros de agua fue de 22 cm-H<sub>2</sub>O (RIC:12-25) .

**Tabla 3.** Hallazgos de laboratorio al ingreso en pacientes con CM

Hallazgos de laboratorios al Ingreso	Total
	N=37
<b>Estudios séricos</b>	
Leucocitos (1 x 10 <sup>5</sup> mm <sup>3</sup> )	5.9 (4-8.1)
Neutrófilos (1 x 10 <sup>5</sup> mm <sup>3</sup> )	3.93 (2.8-7)
Hemoglobina (g/L)	12.4 (11.4-13.5)
Deshidrogenasa láctica (mg/dl)	203 (153-359)
<b>Estudios en LCR</b>	
Leucocitos en LCR (cel/mm <sup>3</sup> )	2 (0-14)
Glucosa en LCR (mg/dl)	46.4 (33.5-52)
Proteínas en LCR (gr/dl)	45.8 (30.5-69.15)
Presión de apertura de la punción lumbar (cmH <sub>2</sub> O)	22 (12-25)

Fuente : Expediente clínico

**Abreviaturas:** Cel/mm<sup>3</sup>, células/Milímetros cúbicos, LCR, Líquido cefalorraquídeo, mg/dl, Miligramos por decilitros , Cel, Células, g/L, Gramos por litros, cmH<sub>2</sub>O, centímetros de agua.

**Nota:** Todos los valores expresados en mediana (RIC).

El 94.59% de los pacientes del estudio tuvieron antigenemia positiva para *Cryptococcus* siendo las más frecuentes la dilución de 1:1000 (24.32%), seguido de la proporción de pacientes con una dilución de 1:10,000 (16.21%). La antigenemia aparte de ser un marcador diagnóstico es un factor de mal pronóstico en esta enfermedad. El 62.16% de los pacientes tuvo cultivo positivo de *Cryptococcus neoformans*, con una mediana de días de crecimiento de 14.5 días (RIC: 7.5-30) y solo el 24.32 % de los pacientes persistieron con cultivo positivo después de los 14 días de iniciado el tratamiento (Tabla 4) .

**Tabla 4.** Hallazgos microbiológicos de pacientes con Criptococosis meníngea .

<b>Microbiología</b>	<b>Total</b>
	n = 37
<b>Cultivo de Hongos</b>	
<b>Cultivo de hongos positivo al ingreso</b>	23 (62.16)
<b>Tiempos de crecimiento de cultivo en días, mediana (RIC)</b>	14.5 (7.5-30)
<b>Cultivo de hongos positivo a los 14 días</b>	9 (24.32)
<b>Persistencia de cultivo positivo a los 14 días</b>	9 (24.32)
<b>Detección de <i>Cryptococcus</i> en LCR</b>	
<b>Antígeno de <i>Cryptococcus spp.</i> Positivo</b>	35 (94.59)
<b>Cuantificación del antígeno de <i>Cryptococcus spp.</i></b>	
<b>1 en 5</b>	1 (2.7)
<b>1 en 10</b>	4 (10.81)
<b>1 en 100</b>	3 (8.10)
<b>1 en 1,000</b>	9 (24.32)
<b>1 en 10,000</b>	6 (16.21)

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviaturas :**RIC, riesgos intercuartílicos, LCR, Líquido cefalorraquídeo, spp, Especies.

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

El 64.86% de los pacientes recibieron tratamiento con esquemas con anfotericina y fluconazol durante 14 días (Tabla 5).

**Tabla 5.** Esquemas de tratamientos empleados en los pacientes con CM.

Tratamiento para <i>Cryptococcus spp.</i>	Total de pacientes
	n=37 (%)
<b>Anfotericina + Fluconazol</b>	24 (64.86)
<b>Anfotericina + Flucitosina</b>	9 (24.32)
<b>Fluconazol + Flucitosina</b>	1 (2.70)
<b>Fluconazol</b>	3 (8.10)

**Fuente :** Expediente clínico

**Abreviaturas :** spp, especies .

**Nota :** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica

De los 28 pacientes con viremia por CMV solo 5 pacientes tenían diagnóstico de enfermedad por órgano blanco y recibieron tratamiento específico contra CMV. (Tabla 6).

**Tabla 6.** Enfermedad por órgano blancos por CMV en pacientes con Coinfección con CM.

Infección por CMV	Total
	N=37 (%)
<b>Daño a órgano blanco por CMV</b>	
<b>Retinitis</b>	1 (2.70)
<b>Neumonitis</b>	4 (10.81)
<b>Tratamiento para CMV</b>	
<b>Ganciclovir</b>	5 (13.51)
<b>Valganciclovir</b>	4 (10.81)

**Fuente:** Expediente Clínico

**Abreviaturas :** CMV, Citomegalovirus.

**Nota :** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica

Se observó una adecuada respuesta inmunoviroológica a las 12 semanas ya que se evidenció una carga viral de VIH de 60 copias/ml (RIC: 40-85), con conteo de CD4+ de 88 células/ $\mu$ L (RIC: 58-172). (Tabla 7)

**Tabla 7.** Respuesta inmunoviroológico de pacientes con CM

<b>Respuesta inmunoviroológica a las 12 semanas</b>	<b>Total</b>
	<b>N=37</b>
<b>Carga viral sérica de VIH (copias/ml)</b>	60 (40-85)
<b>Linfocitos T CD4 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	88 (58-172)
<b>Linfocitos T CD8 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	764 (498-1261)
<b>Relación CD4/CD8</b>	0.13 (0.07-0.3)

**Fuente :** Expediente clínico

**Abreviaturas:** Cel/mm<sup>3</sup>, Células por milímetro cúbicos, ml, Mililitro.

**Nota:** Todos los valores expresados en mediana (RIC).

La mediana de días de hospitalización fue de 26 (RIC:18-44) y la mortalidad global fue del 24.32% (Tabla 8).

**Tabla 8.** Días de hospitalización y mortalidad global de pacientes con CM

<b>Desenlaces</b>	<b>Total</b>
	N= 37
<b>Días de hospitalización, mediana (RIC)</b>	26 (18-44)
<b>Motivo del egreso</b>	
<b>Mejoría</b>	28 (75.68)
<b>Muerte</b>	9 (24.32)

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviaturas :**RIC , riesgos intercuartílicos

**Nota :**Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

Al estratificar los pacientes con infección con Criptococosis meníngea en 2 grupos según el estatus de viremia por CMV, predominó el sexo masculino, pero sin diferencia estadística entre los grupos. Con relación a la edad, ambas poblaciones eran

equiparables con una mediana de edad en años en los pacientes con viremia por CMV de 35 (RIC: 33-40) y de 38 (RIC: 32-57) en los pacientes sin viremia ( $p=0.25$ ). El índice de masa corporal tuvo una mediana en pacientes con viremia por CMV y sin viremia por CMV de 20.85 (RIC: 18.94-22.40) y 24.22 (RIC: 19.14-28.63) respectivamente, ( $p=0.20$ ). (Tabla 9)

El 51.35% de los pacientes eran experimentados al tratamiento antirretroviral y no hubo diferencias significativas en ambos grupos ( $p=0.12$ ). La mediana de días de hospitalización fue de 17 días (RIC: 13.5-38.5) en pacientes con viremia por CMV y de 14 (RIC: 7-61) en pacientes sin viremia ( $p=0.36$ ). La cefalea y la fiebre fueron los síntomas más frecuentes sin embargo, la proporción no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. (Tabla 9)

**Tabla 9.** Características generales de pacientes viremia y sin viremia por CMV

<b>Cuadro 1. Características generales</b>				
<b>Características</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	n = 37 (%)	n = 28	n = 9	
<b>Sexo</b>				
<b>Femenino</b>	5 (13.51)	4 (14.28)	1 (11.11)	1.00
<b>Masculino</b>	32 (86.48)	24 (85.71)	8 (88.88)	
<b>Edad en años, mediana (RIC)</b>	35 (33-43)	35 (33-40)	38 (32-57)	0.25
<b>Índice de masa corporal, mediana (RIC)</b>	21.13 (18.96- 22.92)	20.85 (18.94- 22.40)	24.22 (19.14- 28.63)	0.20
<b>Tratamiento de VIH</b>				
<b>Naïve</b>	18 (48.64)	16 (57.15)	2 (22.23)	0.12
<b>Experimentado</b>	19 (51.35)	12 (42.85)	7 (77.77)	
<b>Esquema de TAR en los experimentados*</b>				
<b>EFV/TDF/FTC</b>	7 (36.84)	5 (41.66)	2 (28.57)	0.06
<b>BIC/FTC/TAF</b>	5 (26.32)	3 (25.0)	2 (28.57)	
<b>RAL/TDF/FTC</b>	4 (21.06)	1 (8.34)	3 (42.86)	
<b>Otros</b>	3 (15.78)	3 (25.0)	0	
*Porcentajes calculados en base a 19 pacientes experimentados				

<b>Manifestaciones clínicas</b>				
<b>Cefalea</b>	24 (64.86)	17 (60.71)	7 (77.77)	0.44
<b>Nausea</b>	11 (29.72)	8 (28.57)	3 (33.33)	1.00
<b>Fiebre</b>	23 (62.16)	16 (57.14)	7 (77.77)	0.43
<b>Glasgow puntos, mediana (RIC)</b>	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (15-15)	0.73
<b>Días del inicio de síntomas a hospitalización, mediana (RIC)</b>	17 (12-39)	17 (13.5-38.5)	14 (7-61)	0.36
<b>Enfermedades oportunistas agregadas</b>				
<b>Histoplasmosis</b>	1 (2.70)	0 (0)	1 (11.11)	0.24
<b>Tuberculosis</b>	6 (16.21)	4 (14.28)	2 (22.22)	0.61
<b>Sífilis</b>	4 (10.81)	3 (10.71)	1 (11.11)	1.00
<b>Neumocistosis</b>	15 (40.54)	13 (46.42)	2 (22.22)	0.26
<b>Laboratorios clínicos</b>				
<b>Leucocitos (1 x 10<sup>5</sup> mm<sup>3</sup>), mediana (RIC)</b>	5.9 (4-8.1)	6.49 (4.2-8.05)	4.2 (4-8.3)	0.60
<b>Neutrófilos (1 x 10<sup>5</sup> mm<sup>3</sup>), mediana (RIC)</b>	3.93 (2.8-7)	4.3 (2.5-6.79)	3 (2.8-7.2)	0.90
<b>Hemoglobina (g/dl), mediana (RIC)</b>	12.4 (11.4-13.5)	12.4 (11.25-13.62)	12 (11.4-13.5)	0.92
<b>Deshidrogenasa láctica (mg/dl), mediana (RIC)</b>	203 (153-359)	198.5 (155.5-387.5)	206 (128-272)	0.21
<b>Leucocitos en LCR (cel/ mm<sup>3</sup>), mediana (RIC)</b>	2 (0-14)	2 (0-14)	2 (0-24)	0.89
<b>Glucosa en LCR (mg/dl), mediana (RIC)</b>	46.4 (33.5-52)	48 (34-52)	42.6 (26-64)	0.34
<b>Proteínas en LCR (gr/dl), mediana (RIC)</b>	45.8 (30.5-69.15)	40 (28.7-61)	57.1 (41-106)	0.22
<b>Presión de apertura de la punción lumbar (cm-H<sub>2</sub>O), mediana (RIC)</b>	22 (12-25)	23 (15-25)	19 (10-25)	0.33

Fuente: Expediente clínico

**Abreviaturas:** TAR, terapia Antiretroviral, EFV, efavirenz, TDF, Tenofovir fumarato, FTC, Emtricitabina, BIC, Bictegravir, TAF, Tenofovir alafenamida, RAL, Raltegravir, LCR, Líquido cefalorraquídeo, Cel/mm<sup>3</sup>, células/milímetros cúbico, mg/dl, Miligramos por decilitros, Cel, Células, g/L, Gramos por litros, cmH<sub>2</sub>O, centímetros de agua.

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

El 46.42% de los pacientes con viremia por CMV tenía Neumocistosis en comparación con las pacientes con viremia que se presentó solamente en 2 pacientes (22.22%) sin embargo no hubo diferencia estadística,  $p=0.26$ . (Tabla 9)

Al analizar los hallazgos de laboratorios no se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar el conteo de leucocitos entre los pacientes con viremia por CMV y los pacientes sin viremia. Igualmente, no hubo diferencias en el recuento de neutrófilos, los valores de hemoglobina, y deshidrogenasa láctica. (Tabla 9)

En relación con los hallazgos en LCR no hubo diferencias en el conteo de leucocitos ya que en ambos grupos la mediana de células fue de 2( $p=0.89$ ). La cuantificación de glucosa en LCR en pacientes con viremia fue de 48 mg/dl (RIC: 34-52) y en los pacientes sin viremias de 42.6 mg/dl (RIC: 26-64),  $p=0.34$ . Los niveles de proteínas en LCR en los pacientes con viremia por CMV y en los pacientes sin viremia fue de 40 g/dl (RIC: 28.7-61) y 57.1 g/dl (RIC: 41-106) respectivamente ( $p=0.22$ ) (Tabla 9).

A pesar de que no se observó diferencias significativas en la medición de la presión de apertura, se pudo observar una tendencia al incremento en los pacientes con viremia por CMV con una mediana de 23 cm-H<sub>2</sub>O (RIC: 15-25) mientras que en los pacientes sin viremia la mediana de presión de apertura fue 19 cm-H<sub>2</sub>O (RIC: 10-25),  $p=0.33$ . (Tabla 9)

**Tabla 10.** Estratificación de viremia por CMV en pacientes con CM

<b>Estatus de Viremia</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>
	N=37	N= 28	N=9
<b>Carga viral sérica de CMV (copias/ml), mediana (RIC)</b>	1475 (16-15600)	4634 673.5-27788.5)	0 (0-0)
<b>Carga viral de CMV <math>\geq</math> 100,000 copias/ml</b>	3 (8.10)	3 (10.71)	0 (0)
<b>Carga viral de CMV &lt; 100,000 copias/ml</b>	25 (67.56)	25 (89.28)	0 (0)

Fuente: Expediente clínico

**Abreviaturas :** RIC, riesgos intercuartílicos, CMV, citomegalovirus, ml, Mililitros

**Nota:** Todos los valores se expresan en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

De los paciente de la cohorte 75.67% (n=28) tenían viremia positiva para CMV con una mediana de carga viral CMV de 1,475 copias/ml (RIC:16-15,600) y al estratificarlos por nivel de viremia el 67.56% tenían una carga viral mayor o igual a 100,000 copias/ml. (Tabla 10)

Al comparar el estatus inmunoviológico al ingreso de ambos grupos, los pacientes con viremia por CMV tenían una mediana de carga viral de VIH 132,547 copias/ml (RIC: 41,027-341,673) la cual era 2 veces mayor en comparación a los pacientes sin viremia que tenían una carga viral de VIH de 62,207 copias/ml (RIC: 40-88,042) sin embargo el análisis estadístico no mostró diferencia ( $p=0.07$ ). Así mismo se observó que el grupo con viremia por CMV tenía una mediana de CD4 de 22.5 cel/mm<sup>3</sup> (RIC: 12.5-55.5) lo cual era 2 veces menor que la mediana de CD4 de los pacientes sin viremia por CMV que fue de 47cel/mm<sup>3</sup> (RIC: 19-87) sin embargo, tampoco hubo diferencias estadísticamente ( $p=0.39$ ). (Tabla 11).

**Tabla 11.** Estatus inmunoviológico al ingreso en pacientes con y sin viremia por CMV.

<b>Estatus inmunoviológica al ingreso</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	N=37	N= 28	N=9	
<b>Carga viral sérica de VIH al ingreso (copias/ml)</b>	93,275 (36,827-248,442)	132,547 (41,027-341673)	62,207 (40-88,042)	0.07
<b>Carga viral de VIH en LCR (copias/ml)</b>	8,209 (71-551,570)	6,234 (90-551,570)	124,783 (40-172,347)	0.93
<b>Linfocitos T CD4 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	23 (14-58)	22.5 (12.5-55.5)	47 (19-87)	0.39
<b>Linfocitos T CD8 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	312 (134-458)	319.5 (129.5-435)	301 (201-678)	0.65
<b>Relación CD4/CD8</b>	0.1 (0.05-0.19)	0.11 (0.05-0.17)	0.07 (0.04-0.7)	0.84

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviaturas:** VIH, Virus de inmunodeficiencia humana, ml, Mililitro, Cel/mm<sup>3</sup>, CMV, Citomegalovirus, Células por milímetro cúbico.

**Nota:** Todos los valores están expresados en mediana (RIC).

Se evaluó la cuantificación de carga viral y conteo linfocitario en ambos subgrupos a las 12 semanas y no se evidenció diferencias estadísticamente significativas ya que los pacientes con viremia por CMV tenían un mediana de carga viral de 60 copias/ml (RIC: 40-70) comparable a los niveles de carga viral de VIH en los pacientes sin viremia por CMV que era de 57.5 copias/ml (RIC: 40-132),  $p=0.85$ . No se evidenció diferencias en la mediana de CD4 entre los pacientes con viremia por CMV y los pacientes sin viremia, 88 cel/mm<sup>3</sup> (RIC: 71-172) versus 78.5 cel/mm<sup>3</sup> (RIC: 45-129) respectivamente ( $p=0.59$ ). (Tabla 12).

**Tabla 12.** Respuesta inmunoviroológica a las 12 semanas en pacientes con y sin viremia por CMV .

<b>Estatus inmunoviroológica a las 12 semanas</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	N=37	N= 28	N=9	
<b>Carga viral sérica de VIH (copias/ml)</b>	60 (40-85)	60 (40-70)	57.5 (40-132)	0.85
<b>Linfocitos T CD4 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	88 (58-172)	88 (71-172)	78.5 (45-129)	0.59
<b>Linfocitos T CD8 (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	764 (498-1261)	617 (498-1107)	944.5 (764-1383)	0.13
<b>Relación CD4/CD8</b>	0.13 (0.07-0.3)	0.17 (0.09-0.3)	0.08 (0.06-0.09)	0.17

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviaturas:** CMV, Citomegalovirus, ml, Mililitro, Cel/mm<sup>3</sup>, Células por milímetro cúbico.

**Nota:** Todos los valores están expresados en mediana (RIC).

**Tabla 13.** Hallazgos microbiológicos en LCR en pacientes con criptococosis meníngea con y sin viremia por CMV.

<b>Estudios de Microbiología</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> + CMV sérico</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	n = 37	n = 28	n = 9	
<b>Cultivo de Hongo</b>				

<b>Cultivo de hongos positivo al ingreso</b>	23 (62.16)	18 (64.28)	5 (55.55)	0.70
<b>Tiempo de crecimiento del cultivo, mediana (RIC)</b>	14.5 (7.5-30)	11 (8-30)	30 (7-30)	0.55
<b>Persistencia de cultivo positivo a los 14 días</b>	9 (24.32)	7 (25)	2 (22.22)	1.00
<b>Antígeno de <i>Cryptococcus</i> en LCR</b>				
<b>Antígeno de <i>Cryptococcus</i> spp. positivo</b>	35 (94.59)	26 (92.85)	9 (100)	1
<b>Cuantificación del antígeno de <i>Cryptococcus</i> spp.</b>				
<b>1 en 5</b>	1 (2.7)	1 (3.57)	0 (0)	0.4488
<b>1 en 10</b>	4 (10.81)	4 (14.28)	0 (0)	
<b>1 en 100</b>	3 (8.10)	2 (7.14)	1 (11.11)	
<b>1 en 1,000</b>	9 (24.32)	5 (17.85)	4 (44.44)	
<b>1 en 10,000</b>	6 (16.21)	5 (17.85)	1 (11.11)	

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviaturas:** CMV, Citomegalovirus, LCR, Líquido cefalorraquídeo, spp, Especies.

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

Al analizar las muestras de LCR observamos que un porcentaje menor equivalente al 17.85% en los pacientes con viremia por CMV tenían una dilución de antígeno de *Cryptococcus* 1:1000 en comparación con los pacientes sin viremia que el 44.44% tenía esta dilución, sin embargo esta observación no fue estadísticamente significativa ( $p=0.44$ ). Tampoco hubo diferencia en la proporción de pacientes en quienes se logró un aislamiento en el cultivo de hongo, siendo ligeramente mayor dicha cifra en los pacientes con viremia (64.28%) en comparación con los pacientes sin viremia (55.55%). El hecho de que se logre el crecimiento del hongo traduce probablemente un mayor inóculo en la producción de la enfermedad. Llama la atención que el grupo con viremia por CMV la mediana de días de crecimiento fue de 11 días (RIC: 8 -30) menor en comparación a los pacientes sin viremia por CMV cuya mediana de días de crecimiento fue de 30 días (RIC:

7-30) lo cual podría expresar mayor carga fúngica, este resultado no alcanzó significancia estadística ( $p=0.55$ ). (Tabla 13).

**Tabla 14.** Evaluación de la gravedad en pacientes con viremia y sin viremia por CMV.

<b>Gravedad</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	n = 37	n = 28	n = 9	
<b>APACHE II puntos, mediana (RIC)</b>	10 (7-13)	10 (7.5-12)	10 (5-15)	0.84
<b>SOFA puntos, mediana (RIC)</b>	2 (0-2)	1.5 (1-2)	2 (0-2)	0.33

**Fuente:** Expediente clínico

**Abreviatura :**CMV, Citomegalovirus, Riesgos intercuartílicos, SOFA, Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica, APACHE, Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica.

Al evaluar la gravedad los pacientes con viremia por CMV tenían una mediana de APACHE de 10 puntos (RIC: 7.5-12) comparable a la encontrada en los pacientes sin viremia por CMV que también tenían una mediana 10 puntos (RIC: 5-15),  $p=0.84$ . Asimismo al analizar el valor de SOFA tampoco se evidencia diferencia en ambos grupos ya que la mediana de puntaje de SOFA en el grupo con viremia por CMV fue de 1.5 puntos (RIC: 1-2) y en el grupo sin viremia fue de 2 puntos (RIC: 0-2)  $p=0.33$ . (Tabla 14).

**Tabla 15.** Concentración mínima inhibitoria (MIC) y esquemas de tratamiento antifúngico en paciente con viremia y sin viremia por CMV

	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	n = 37 (%)	n = 28 (%)	n = 9 (%)	
<b>Antibiograma, MIC</b>				
<b>Anfotericina, mediana (RIC)</b>	0.5 (0.5 - 0.5)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.75)	0.82
<b>Flucitosina, mediana (RIC)</b>	2 (1- 4)	2 (1-4)	4 (2.5 -4.0)	0.51
<b>Fluconazol, mediana (RIC)</b>	1(0.75 -5.0)	1 (0.5-8.0)	1 (1.0 -8.5)	0.76

Esquemas de tratamiento				
<b>Anfotericina + Fluconazol</b>	24 (64.86)	17 (60.71)	7 (77.77)	0.44
<b>Anfotericina + Flucitosina</b>	9 (24.32)	8 (28.57)	1 (11.11)	0.40
<b>Fluconazol + Flucitosina</b>	1 (2.70)	0 (0)	1 (11.11)	0.24
<b>Fluconazol</b>	3 (8.10)	3 (10.71)	0 (0)	0.56

Fuente : Expediente clínico

**Abreviaturas:** CMV, Citomegalovirus, RIC, riesgo intercuartílicos, MIC, Concentración mínima inhibitoria .

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

Al Evaluar los esquemas de tratamientos empleados en ambos grupos la combinación Anfotericina + fluconazol fue el esquema de tratamiento más utilizado 60.71% en el grupo con viremia por CMV y 77.77 % en el grupo sin viremia . Se compararon las concentraciones mínimas inhibitorias de los 3 fármacos más usados en el tratamiento de la CM sin embargo no hubieron diferencias en las medianas de las MICs (Tabla 15) .

**Tabla 16.** Desenlaces de pacientes con viremia y sin viremia por CMV

<b>Desenlaces</b>	<b>Total</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico +</b>	<b><i>Cryptococcus</i> CMV sérico -</b>	<b><i>p</i></b>
	n = 37	n = 28	n = 9	
<b>Días de hospitalización, mediana (RIC)</b>	26 (18-44)	28 (21-46.5)	20 (14-28)	0.03
<b>Motivo del egreso</b>				
<b>Mejoría</b>	28 (75.67)	21 (75)	7 (77.77)	1.00
<b>Muerte</b>	9 (24.32)	7 (25)	2 (22.22)	

Fuente: Expediente clínico.

**Abreviatura :** CMV, Citomegalovirus, RIC riesgos intercuartílicos.

**Nota:** Todos los valores expresados en n(%) a menos que se indique algo diferente de manera específica.

Al analizar los desenlaces los pacientes con viremia por CMV estuvieron más días hospitalizados con una mediana de 28 días (RIC: 21-46.5) en comparación a los pacientes sin viremia que tuvieron menor estancia intrahospitalaria con una mediana de 20 días (RIC: 14-28), este resultado fue estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ). En cambio al comparar la mortalidad en ambos grupos, ésta fue comparable. Los pacientes con viremia por CMV tuvieron una mortalidad del 25% en comparación a los pacientes sin viremia que fue del 22%( $p=1.00$ ). (Tabla 16).

**Tabla 17.** Cálculo de Hazard ratio de la mortalidad

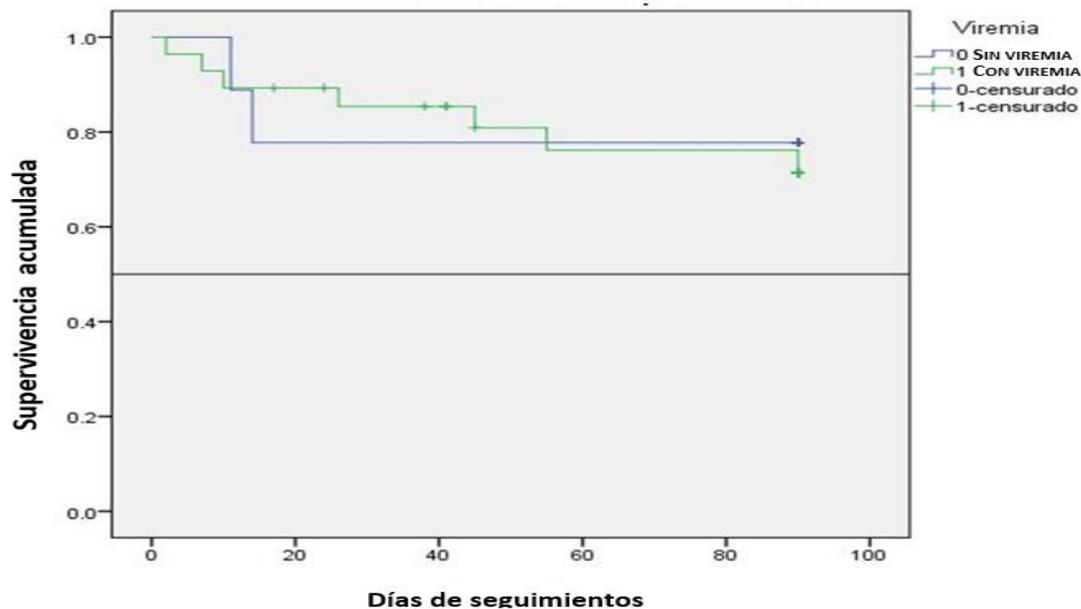
<b>Desenlace</b>	<b>Muerto (%)</b>	<b>Vivo (%)</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>CMV + n=28</b>	7 (77.77)	21 (75.0)	REF	REF
<b>CMV- n=9</b>	2 (22.22)	7 (25.0)	1.13 ((0.28- 4.4))	0.86

Fuente : Expediente clínico .

Abreviatura : CMV, Citomegalovirus.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los grupos; se realizó cálculo de Hazard ratio de la variable mortalidad y se evidenció que los pacientes con viremia detectada en sangre tenían aumento del riesgo de fallecer del 13%.

**Figura 7.** Curva de supervivencia a las 12 semanas de pacientes con CM con viremia y sin viremia por CMV.



En la figura 7 se observa la supervivencia a las 12 semanas en pacientes con viremia y sin viremia sin CMV en pacientes con meningitis criptocócica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en el modelo de Kaplan-Meier. La media de días de supervivencia a las 12 semanas en el grupo sin viremia fue de 72.778 días con IC 95 % (51.722-93.833) en comparación a los pacientes con viremia cuya media de supervivencia fue 74.863 días con IC 95% (62.991- 86.734) sin diferencias en ambos grupos.

## Discusión

El presente estudio fue realizado para establecer la asociación de la viremia por citomegalovirus en la mortalidad de pacientes viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (PVVIH) con meningitis por *Cryptococcus spp* hospitalizados en el Instituto de Enfermedades Respiratorias Ismael Cossío Villegas en el periodo enero 2008 a marzo 2023. Se ha establecido por otros estudios que la Meningitis criptocócica es la forma más frecuente de meningitis en PVVIH, si bien no se conoce con exactitud su prevalencia en México se han referido cifras de 10%. El presente estudio encontró una prevalencia de 2.08% lo cual es menor a la descrita previamente.

La CM se asocia a forma avanzadas de la enfermedad por VIH, así mismo puede coexistir con otras infecciones oportunistas como Citomegalovirus el cual se ha descrito como un factor independiente de mortalidad. En el 75.67% de la población de pacientes con CM de este estudio se documentó viremia por CMV con una mediana de carga viral de 1,475 copias/ml la cual es mayor a lo encontrado por Skipper en estudio realizado entre el 2010 y el 2012 en Uganda donde encontró una mediana de carga viral de CMV de 498 copias/ml (RIC: 259–2390). De hecho, una proporción importante (67.56%) de los pacientes del presente estudio tenían viremia por CMV con una carga viral mayor de 100,000 copias/ml. En relación con el estatus inmunoviológico, la mediana de CD4+ al ingreso fue muy baja (23 cel/mm<sup>3</sup>) y la mediana de carga viral de VIH fue de 93,275 copias/ml siendo esta 2 veces mayor en los pacientes con viremia por CMV. Estos datos son comparables con lo encontrado por Skipper en el 2020.

Skipper et al, también comparó otras variables como escala de Glasgow, hemoglobina y glóbulos blancos en LCR entre los pacientes con viremia por CMV y los que no tenían viremia. Skipper encontró que los pacientes con viremia tenían niveles más bajos de hemoglobina, niveles más altos de leucocitos en LCR y no hubo diferencias en la puntuación de Glasgow. En la cohorte del INER no se encontró diferencia entre los grupos en ninguno de esos parámetros de laboratorio.

Al realizar el análisis de gravedad no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el puntaje de SOFA y APACHE entre ambos grupos de estudios. Ninguno de los estudios previos que abordan este tópico ha evaluado la severidad de los pacientes entre sus variables.

En relación con los estudios microbiológicos el 94.59 % de los pacientes tenían antígeno de *Cryptococcus spp* positivos y en los pacientes que éste se cuantificó se pudo observar que el 24.32% de ellos tenían una dilución de 1:1000. Una observación interesante es que en los paciente con viremia por CMV la mediana de crecimiento de *Cryptococcus spp* en el cultivo fue más rápido con una mediana de 11 días, mientras que en el grupo sin viremia la mediana de crecimiento fue de 30 días. Se podría considerar que los pacientes con viremia por CMV tenían mayor carga fúngica por el menor tiempo de crecimiento de los días cultivos y este resultado coincidiría con lo encontrado por Jarvis et al en 2014 quien encontró una carga fúngica elevada en LCR de los pacientes con viremia y fue un factor asociado a mortalidad. Como otros resultados del estudio, no se logró observar una diferencia estadísticamente significativa, pero hay que reconocer que puede ser por un problema del tamaño muestral.

El 64.86% de los pacientes recibía esquema de tratamiento anfotericina + fluconazol y el 24.86% cumplía esquema de tratamiento con anfotericina + flucitosina y no hubo diferencia significativa en los esquemas de tratamiento usados en ambos grupos, esta variable no ha sido incluida en estudios previos. Se desconoce si el esquema de tratamiento utilizado para la CM es determinante pronóstico en el contexto específico de los pacientes con viremia por CMV.

El 32.14% de los pacientes con viremia por CMV presentaron enfermedad a órgano blanco, neumonitis o retinitis, por lo cual recibieron tratamiento con ganciclovir. A pesar del tratamiento antiviral recibido, se observó que el 57.14 % de estos pacientes fallecieron. Hasta el momento no existen estudios en pacientes que evalúen la eficacia del inicio de antivirales en viremia por CMV en pacientes con Criptococosis meníngea y que establezcan si esta intervención es útil en reducir la mortalidad .

En relación con los desenlaces los pacientes con viremia por CMV y coinfección con CM tuvieron de manera significativa mayor número de días de hospitalización que los pacientes sin viremia ( $p=0.03$ ). El presente estudio es el primero en evaluar la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con CM como variable y su relación con la viremia por CMV por lo tanto no existe información al respecto.

La mortalidad global en el estudio fue del 24.32% en los pacientes con CM, que coincide con la bibliografía internacional que describe una mortalidad del 24 al 43% a pesar de la terapia antifúngica efectiva. Al estratificar los pacientes según estatus de viremia; los pacientes que tenían carga viral positiva para CMV en sangre tuvieron una mortalidad de 25% en comparación al grupo sin viremia que tuvo una mortalidad del 22.5%. Estos hallazgos no coinciden con los encontrados con Skipper et al en su estudio realizado entre el 2010 y el 2012, pero como se ha mencionado antes puede ser debido al pequeño tamaño muestral de la presente investigación. Dada la diferencia de 3% mayor mortalidad en los pacientes con viremia podría alcanzarse significancia estadística al aumentar la muestra.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de CM en PVVIH hospitalizados fue de 2.08%.

La frecuencia de CM fue mayor en pacientes del sexo masculino y no hubo diferencia en ambos grupos con relación a la edad , IMC y si eran experimentados o no la TAR.

La cefalea y la fiebre fueron los síntomas más frecuentes en ambos grupos y el 40% de los pacientes de la cohorte presentaban coinfección con *P. jirovecii*.

El 75.67 % de los pacientes con CM tenían viremia por CMV y de ellos el 67.56 % tenían niveles de carga viral de CMV mayor de 100,000 copias/ml.

Los pacientes con viremia por CMV tenían carga viral de VIH 2 veces mayor en comparación a los pacientes sin viremia por CMV y conteo de CD4 fue 2 veces menor al ingreso que el grupo control sin embargo a las al realizarse una nueva evaluación del estatus inmunoviológico a las 12 semanas no se encontro diferencias entre ambos grupos.

No se demostró diferencia estadísticamente significativa al evaluar gravedad mediante la escala de SOFA y APACHE en ambos grupos.

En nuestro estudio no se observó una asociación entre la viremia por Citomegalovirus en los PVVIH con meningitis criptocócica y la mortalidad, sin embargo se observa una tendencia a mayor mortalidad en ese grupo de pacientes (los que tienen viremia por CMV) y es probable que no se observe dicha asociación por el pequeño tamaño de la muestral sin embargo la estancia intrahospitalaria fue mayor en pacientes con viremia por CMV.

## Referencia Bibliográfica

1. Stott KE, Loyse A, Jarvis JN, Alufandika M, Harrison TS, Mwandumba HC, et al. Cryptococcal meningoencephalitis: time for action. *Lancet Infect Dis* . 2021;21(9):e259–71.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920307714>
2. Deayton J, Sabin CP, Johnson M, Emery V, Wilson P. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004;363
3. Fielding K, Koba A, Grant AD, et al. Cytomegalovirus Viremia as a Risk Factor for Mortality Prior to Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Gold Miners in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(10):e25571. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0025571
4. Skipper CP, Hullsiek KH, Cresswell F v, et al. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality in HIV-associated cryptococcal and tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis*. Published online July 14, 2022. doi:10.1016/j.ijid.2022.07.035.
5. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: Implications for improving outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(5):736-745. doi:10.1093/cid/cit794.
6. Skipper C, Schleiss MR, Bangdiwala AS, et al. Cytomegalovirus viremia associated with increased mortality in cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(3):525-531. doi:10.1093/cid/ciz864 .
7. VIH y SIDA [Internet]. Who.int. [citado el 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
8. Grønberg HL, Jespersen S, Hønge BL, Jensen-Fangel S, Wejse C. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). doi:10.1002/rmv.1907.

9. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):493-514. doi:10.1016/j.idc.2021.03.012
10. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragoz MT, et al. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(7):1-23. doi:10.1590/0074-02760170554
11. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;13(1):13-24. doi:10.1038/nrneurol.2016.167
12. Guillermo Ernesto Blandn González, K. J. (octubre de 2020). Análisis de validez y seguridad de tinta china y antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo para diagnóstico de meningitis por criptococo en pacientes con VIH/SIDA. Disponible en :Chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151202/58711106309.pdf#:~:text=Hay%20pocos%20datos%20sobre%20la,con%20una%20prevalencia%20del%2010%25.
13. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-89.
14. Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(1):121-128. doi:10.1093/cid/cir74
15. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care.* 2009;13(3). doi:10.1186/cc787510. Kalata N, Ellis J, Kanyama C, Kuoanfank C, Temfack E, Mfinanga S, et al. Short-term mortality outcomes of HIV-associated cryptococcal meningitis in antiretroviral therapy-nave and -experienced patients in Sub-Saharan Africa. *Open Forum Infect Dis .* 2021 ;8(10):ofab397.Disponibleen:https://academic.oup.com/ofid/article/8/10/ofab397/6329612

16. Schildermans J, de Vlieger G. Cytomegalovirus: A Troll in the ICU? Overview of the Literature and Perspectives for the Future. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00188.
17. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(12):725-738. doi:10.1016/S1473-3099(04)01202-2
18. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, et al. Cytomegalovirus Viremia in Thai HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Prevalence and Associated Mortality. Published online 2013. doi:10.1093/cid/cit173
19. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. Plasma CMV DNA Load Predicts CMV Disease and Survival in AIDS Patients Plasma Cytomegalovirus (CMV) DNA Load Predicts CMV Disease and Survival in AIDS Patients CMV in AIDS • Markers for Pre-Vention of CMV Disease in AIDS • Quantitative CMV PCR • CMV Load and Survival in AIDS • CMV Retinitis. Vol 101.; 1998. <http://www.jci.org>
20. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214:S67-S74. doi:10.1093/infdis/jiw217
21. Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, et al. Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles Predict Risk of Early Mortality and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *PLoS Pathog*. 2015;11(4). doi:10.1371/journal.ppat.1004754

## Anexos

**Cuadro 3 .** Presupuesto para el desarrollo del proyecto. Las aproximaciones de los honorarios de cada país se obtuvieron de fuentes en internet [www.tusalario.org](http://www.tusalario.org) y se realizó la conversión a pesos mexicano.

ITEM	DETALLE	PRESUPUESTO
<b>Honorarios</b>	Personal recolector de datos	\$2,000
	Co-investigadores Mexicanos \$200/horas/4 horas/ 5 días	\$16,000
<b>Equipos</b>	2 computadoras (13,000 pesos MXN por unidad)	\$26,000
	1 impresora Hp Laser	\$12,000
<b>Software</b>		
<b>Material Fungible</b>	Artículos de oficinas: Resma de hojas tamaño carta 1 caja de lapiceros color negro (20 piezas) 3 tinta de impresora Hp Laser 107w	\$3,400
<b>Pasajes</b>	B° Niño Jesús-Colonia Belisario Domínguez sección 16 y viceversa	\$5,000
<b>Viáticos</b>		0



**Tabla 18** Cálculo del Análisis de supervivencia global

<b>Resumen del procesamiento de los casos</b>			
<b>Nº total</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>Censurado</b>	
		<b>N.º</b>	<b>Porcentaje</b>
37	9	28	75.7%

**Fuente :** Expediente clínico

**Tabla 19.** Análisis de supervivencia por Grupo

<b>Resumen del procesamiento de los casos por grupo</b>				
<b>Viremia</b>	<b>Nº total</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>Censurado</b>	
			<b>Nº</b>	<b>Porcentaje</b>
0	9	2	7	77.8%
1	28	7	21	75.0%
Global	37	9	28	75.7%

**Fuente :** Expediente clínico

**Tablas 20.** Medias de tiempo de Supervivencia global

<b>Medias del tiempo de supervivencia global</b>			
<b>Media</b>			
<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
74.563	5.250	64.272	84.853
<b>a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.</b>			

**Fuente :** Expediente clínico

**Tabla 21.** Medias del tiempo de Supervivencia por grupo

<b>Medias del tiempo de supervivencia por grupo</b>				
<b>Viremia</b>	<b>Media</b>			
	<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
0	72.778	10.743	51.722	93.833
1	74.863	6.057	62.991	86.734
Global	74.563	5.250	64.272	84.853
<b>a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.</b>				

**Fuente :** Expediente clínico

## Formulario de recolección de datos de redcap

Formulario Cryptococcus spp y CMV

AAA  
🔍 📄



### Formulario Cryptococcus spp y CMV

Por favor completar la encuesta de abajo.

¡Gracias!

### Ficha de Identificación

Nombre completo del paciente (empezando por nombre)	<input type="text"/>	Número de expediente del paciente en el INER	<input type="text"/>
Edad del paciente al momento del Ingreso a hospitalización	<input type="text"/>	Sexo al nacer del paciente	<input type="text" value="v"/>

### Antecedentes

¿El paciente era VIH naíve al momento del Ingreso?  SI  No

### Hospitalización

Fecha de Ingreso del paciente a hospitalización	<input type="text"/> D-M-Y	Fecha de alta de hospitalización	<input type="text"/> D-M-Y
Peso del paciente al ingreso	<input type="text"/>	Talla del paciente al ingreso	<input type="text"/>
¿Cuándo inició síntomas el paciente?	<input type="text"/> D-M-Y	¿Cuántos días pasaron desde su inicio de síntomas?	<input type="text"/>
¿El paciente presentó cefalea?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No	¿El paciente presentó náusea o vómito?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No
¿El paciente presentó fiebre?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No	¿El paciente presentaba alteraciones oftálmicas?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No
¿Qué puntuación en la escala de Glasgow tenía el paciente al ingreso?	<input type="text"/>	APACHE	<input type="text"/>
SOFA	<input type="text"/>		

### Enfermedades oportunistas

¿El paciente tuvo diagnóstico de histoplasmosis?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No	¿El paciente tuvo diagnóstico de tuberculosis?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No
¿El paciente tuvo diagnóstico de sífilis?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No	¿El paciente tuvo diagnóstico de PCP?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> No

### Laboratorios clínicos

Leucocitos	<input type="text"/>	Neutrófilos	<input type="text"/>
Hemoglobina	<input type="text"/>	LDH	<input type="text"/>
Presión de apertura de la punción lumbar	<input type="text"/>	Leucocitos en LCR	<input type="text"/>
Glucosa en LCR	<input type="text"/>	Proteínas en LCR	<input type="text"/>

## Microbiología

Antígeno de Cryptococcus	<input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Positivo	Fecha de toma del cultivo de hongos	<input type="text"/> D-M-Y
Cuantificación del antígeno de cryptococcus		Fecha del reporte del cultivo de hongos	<input type="text"/> D-M-Y
		¿A los cuantos días hubo crecimiento de hongos?	<input type="text"/>
		Cultivo de hongos al ingreso	<input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> No realizado
		Antibiograma	<input type="text"/>

## LDV

Carga Viral de VIH al Ingreso	<input type="text"/>	Log carga viral de VIH	<input type="text"/>
Carga viral de VIH a las 12 sem	<input type="text"/>	Log carga viral de VIH a las 12 sem	<input type="text"/>
Carga viral de VIH en LCR	<input type="text"/>		
Carga viral de CMV sérica al ingreso	<input type="text"/>	Carga viral de CMV en el LCR.	<input type="text"/>
CD4	Porcentaje de CD4	CD8	Porcentaje de CD8
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CD4/CD8	<input type="text"/>		

## Tratamiento

Amfotericina	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Fluconazol	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Flucitocina	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	¿Tuvo tratamiento para CMV?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Valganciclovir		Ganciclovir	

## Desenlace

Días hospitalizado	Resultado de cultivo de hongos a los 14 días	Muerte
<input type="text"/>	<input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> No se realizó	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

