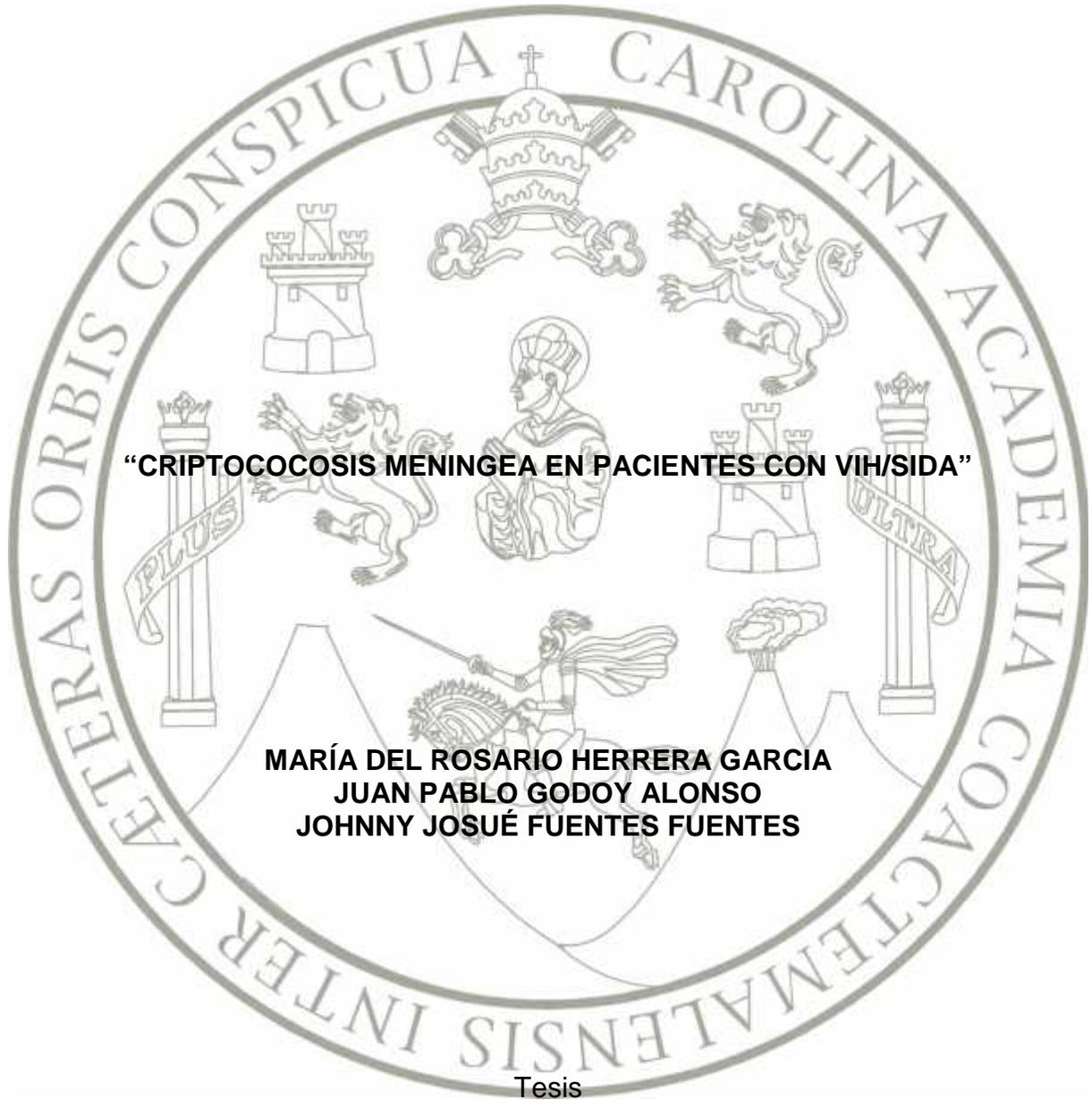


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestros en Ciencias en Medicina Interna

Enero 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Los Doctores:

María Del Rosario Herrera García

Carné Universitario No.:

100020119

Juan Pablo Godoy Alonso

Carné Universitario No.:

100020152

Johnny Josué Fuentes Fuentes

100020089

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestros en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Criptococois; meníngea en pacientes con VIH/SIDA"**.

Que fue asesorado:

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Y revisado por:

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 27 de agosto de 2013

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 18 de enero de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio hago de su conocimiento que el informe de investigación: **"Criptococosis Meningea en pacientes con VIH/SIDA ingresados en Hospital General San Juan de Dios"**; presentado por los doctores: **María del Rosario Herrera García, Johnny Josué Fuentes Fuentes, Juan Pablo Godoy Alonso**, ha sido aprobado por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. José Rómulo López Gutiérrez
Docente Responsable Maestría en Medicina Interna
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios





Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Guatemala 18 de enero de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré y revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“Criptococosis Meníngea en pacientes con VIH/SIDA ingresados en Hospital General San Juan de Dios”**, presentado por los doctores: **María del Rosario Herrera García, Johnny Josué Fuentes Fuentes, Juan Pablo Godoy Alonso**; el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Asesor y Revisor de Tesis
Docente Responsable Postgrado Medicina Interna
Jefe Unidad Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios

Cc .Archivo
MECA/Roxanda U.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
	2.1. Etiología	2
	2.2. Epidemiología	3
	2.3. Patogenia	4
	2.4. Características Clínicas	5
	2.5. Diagnóstico	11
III.	OBJETIVOS	13
IV.	MATERIAL Y METODOS	14
	4.1. Tipo de Estudio	14
	4.2. Población y Muestra	14
	4.2.1. Población	14
	4.2.2. Muestra	14
	4.3. Criterios de Selección	14
	4.3.1. Criterios de Inclusión	14
	4.3.2. Criterios de Exclusión	14
	4.4. Técnica y procedimientos	14
	4.4.1. Técnica	14
	4.4.2. Procedimiento	15
	4.4.3. Técnica de obtención de datos	15
	4.4.4. Procesamiento y análisis de datos	15
	4.5. Operacionalización de Variables	17
V.	RESULTADOS	19
VI.	DISCUSIÓN Y ANALISIS	22
	6.1. Conclusiones	25
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
VIII.	ANEXOS	28

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	17
TABLA 2. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y DE LABORATORIO	20
TABLA 3. SENSIBILIDAD DE TINTA CHINA Y ANTIGENO EN LCR	21

RESUMEN

Introducción:

La Criptococosis es una micosis oportunista sistémica de distribución mundial, afecta a pacientes inmunosupresos como los afectados por SIDA; principalmente aquellos con CD4 <100. Del 15-45% de enfermos con SIDA fallecen por Criptococosis, por lo que es importante caracterizar las manifestaciones sociodemográficas, clínicas y diagnósticas de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA para el diagnóstico y tratamiento temprano.

Metodología:

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en el Hospital General San Juan de Dios en pacientes con diagnóstico de Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA determinando las características sociodemográficas, clínicas y métodos diagnósticos, a través de la determinación en LCR de tinta china y antígeno para Criptococo en LCR.

Resultados:

Se analizaron 28 pacientes, 72.2% de sexo masculino y 27.78% de sexo femenino, la edad promedio fue 33 ±10 años. El 92.8% de ellos presento cefalea, fiebre 57.17% y rigidez de cuello 42.91%. El recuento de CD4 <50 se presentó en el 71.43% de los pacientes estudiados. La sensibilidad de tinta china fue 75% y del antígeno en LCR 100%.

Conclusiones:

Los pacientes con Criptococosis Meníngea tienen un su mayoría CD4 <50, el método más sensible para la detección de Criptococo fue la medición del Antígeno para Criptococo en LCR (100%).

I. INTRODUCCIÓN

La Criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por *Cryptococcus neoformans* patógeno oportunista que produce enfermedad en pacientes con compromiso marcado de la inmunidad celular, como se observa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o patologías que requieren el uso de terapia inmunosupresora. Constituye una de las tres micosis prevalentes en pacientes VIH (+) siendo la que presenta en mayor proporción un cuadro diseminado ⁽¹⁾. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la enfermedad que más predispone a Criptococosis detectándose hasta en el 80-90% de los casos. En su mayoría se trata de pacientes con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 100 cel./ μ L. En países subdesarrollados como el nuestro con epidemias considerables de VIH la Criptococosis parece alcanzar prevalencias muy elevadas, algunos estudios indican que el 15-45% de enfermos con SIDA fallecen por Criptococosis, el incremento de los casos ha seguido de manera uniforme el patrón de las infecciones por el VIH ⁽²⁾. La meningitis por Criptococo es la tercera causa de lesión meníngea en pacientes con SIDA en Estados Unidos y la cefalea es la manifestación más frecuente en pacientes inmunosupresos. Los niveles de Antígeno en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) durante el diagnóstico son un factor predictor de mortalidad independiente ⁽³⁾. En un estudio de África, se determinó que la antigenemia tuvo un 100% de sensibilidad para predecir el desarrollo de meningitis por Criptococo durante el primer año de tratamiento con HAART, la titulación mayor o igual 1:8 del antígeno tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad de 96% para predecir incidencia de meningitis por Criptococo en pacientes sin historia previa de la enfermedad ^(1,3). La Criptococosis no es una “enfermedad de declaración obligatoria” en ningún país del mundo, por este motivo existe poca información acerca de su incidencia. En Guatemala la información epidemiológica es escasa, no existen registros sobre la incidencia y la especificidad del diagnóstico de infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) por Criptococo relacionadas a la infección por VIH/SIDA a pesar de ser los signos y síntomas relacionados a esta patología el principal motivo de consulta en este grupo de pacientes. Por lo tanto consideramos de interés realizar la caracterización Clínica y Diagnóstica de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA además de correlacionar los niveles séricos de CD4 con el resultado positivo de tinta china y antígeno para Criptococo en LCR. Determinando también la sensibilidad y especificidad de tinta china positiva comparada al Antígeno en LCR de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/ SIDA ingresados en el Hospital General San Juan de Dios.

II. ANTECEDENTES

La criptococosis es una micosis sistémica cosmopolita de carácter oportunista cuyo agente causal es una levadura capsulada termomonomorfa, el *Cryptococcus neoformans*. El *C. neoformans* infecta al hombre y a animales susceptibles por vía inhalatoria, provocando en huéspedes inmunocompetentes una primoinfección asintomática ^(4,5). La diseminación sanguínea del agente causal origina múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes ante defectos de la inmunidad mediada por células asociándose con frecuencia a Linfomas, Leucemia, enfermedades del sistema retículo endotelial, Sarcoidosis, Artritis Reumatoide, Hepatitis, Cirrosis y Diabetes ⁽⁵⁾. A partir de la eclosión del SIDA se produjo un aumento significativo del número de casos, transformándose esta última condición en la causa favorecedora más importante ⁽⁶⁾. Es una de las principales enfermedades micóticas sistémicas que se generan cuando hay un trastorno del sistema inmune; la frecuencia de la enfermedad ha aumentado enormemente en los últimos años a nivel mundial, concomitante con el SIDA, razón por la cual se considera como una enfermedad marcadora del comienzo del mismo, razón por la cual en los pacientes con SIDA, es la micosis sistémica más frecuente. Entre el 80-90% de los casos de Criptococosis están descritos en este grupo, aunque la incidencia es variable, según la zona. En EEUU, Europa y Australia se observa en un 5-10% de los pacientes, mientras que en Sudamérica y África estos porcentajes aumentan al 10-30%. Está claro, pues, que el SIDA es el grupo de riesgo más importante. Así, la criptococosis es más frecuente en los hombres que en las mujeres, hecho relacionado tal vez con la mayor exposición de los hombres a este microorganismo ⁽⁷⁾.

2.1. Etiología

C. neoformans es una levadura capsulada que desarrolla colonias cremosas o mucoides en agar glucosado de Sabouraud o similares, tras 48-72 horas de incubación a 28°C – 37°C. Mientras la incubación en una atmósfera hipercádmica favorece la producción de cápsula, la presencia de cicloheximida en los medios inhibe su desarrollo.

Micromorfológicamente esta levadura corresponde a células redondas u ovals, de 4 a 15 µm de diámetro, con brotes únicos o múltiples, rodeada por una cápsula polisacárido de tamaño variable. Las tinciones de Mucicarmín de Mayer y Alcian blue, aplicadas a cortes histopatológicos, permiten la coloración de la cápsula y así su diferenciación de otras levaduras. La especie *C. neoformans* posee dos variedades: *C. neoformans* variedad *neoformans*, que incluye las cepas de los serotipos A, D y AD; y *C. neoformans* variedad *gattii*, constituida por cepas de los serotipos B y C ⁽⁸⁾. Con la actualización de la clasificación taxonómica se ha propuesto que las cepas del serotipo A se clasifiquen en

una variedad diferente, *C neoformans* variedad *grubii*, mientras que el serotipo D debe continuar en la variedad *neoformans* ⁽⁸⁾.

2.2. Epidemiología

El *C. neoformans* posee una distribución universal, desarrollándose preferentemente en ambientes enriquecidos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo. Las levaduras pueden mantenerse viables en los excrementos de las palomas durante dos o más años, siempre que se encuentren a resguardo de los rayos solares, ya que éstos son esterilizantes. En la naturaleza las levaduras poseen cápsulas de tamaño reducido, lo cual favorece su inhalación. El Criptococo es incapaz de infectar a las palomas probablemente porque la temperatura corporal relativamente alta de las aves es adversa al Criptococo. A diferencia de las otras variedades, *C neoformans* variedad *gattii* no se ha cultivado de excrementos de aves. Ellis y Pfeiffer cultivaron a *C neoformans* variedad *gattii* a partir de muestras tomadas de especies de eucaliptos: *E. camaldulensis* (eucalipto rojo) y *E. tereticornis* en Australia. Debido a que estos árboles fueron exportados a otras partes del mundo, los autores interpretaron que estas especies de árboles podían ser un vector infeccioso. Sin embargo, otros autores hallaron que esta variedad de Criptococo está asociada a muchas especies de eucaliptos de distintas partes del mundo ^(8,9).

Los serotipos A, B y C, son de distribución mundial y se asocian con hábitats aviaros. El serotipo A es el más aislado en el mundo en pacientes con y sin SIDA, el B es más frecuente que el C en Estados Unidos (siendo este último más frecuente en California, también se ha encontrado en el guano de murciélago en el Brasil), el serotipo D es más común en ciertas áreas de Europa, principalmente en Francia, Italia y Dinamarca; también se puede encontrar en eucaliptus. El serotipo AD se ha encontrado solamente en aislamientos hechos de excretas de palomas coexistiendo con el serotipo A. La variedad *gattii* es más frecuente en Australia, Brasil, Cambodia, Hawaii, sur de California, México, Paraguay, Tailandia, Vietnam, Nepal y países de África, su frecuencia está relacionado con ambientes tropicales y subtropicales ⁽¹¹⁾. La enfermedad se puede presentar tanto en personas que viven en áreas urbanas como suburbanas, pero predomina en los hombres. La infección afecta principalmente a los adultos, especialmente a aquellos que tienen SIDA, sin embargo el número de casos es bajo a pesar de la ubicuidad del microorganismo. En Estados Unidos, Europa occidental y Australia la enfermedad se presenta en un 6 a 10% de los pacientes con SIDA, mientras que en África subsahariana la frecuencia puede ser de hasta el 30%. La edad en la que es más prevalente la enfermedad, es entre los

30y los 60 años ⁽¹⁰⁾. El hongo también puede afectar a animales tales como gatos, perros, caballos, vacas y monos entre otros. La frecuencia de la enfermedad ha aumentado hasta mil veces con la aparición del SIDA. En Colombia se ha encontrado Criptococosis hasta en un 9% de los pacientes con esta enfermedad; en un estudio hecho por el Instituto Nacional de Salud en pacientes con sintomatología respiratoria compatible con micosis sistémicas, se encontró que los anticuerpos contra *C. neoformans*, estaba presente en 138 de 6411 personas muestreadas ⁽¹⁰⁾. La relación hombre-mujer varía dependiendo de la zona; en San Francisco la proporción es de 106 hombres por 1 mujer; en África (donde la proporción de SIDA es de 2 hombres por 1 mujer) la proporción de criptococosis es de 1:1. La tasa de mortalidad por esta enfermedad es del 70 a 80% en pacientes no tratados, mientras que en los tratados esta llega al 58%, 81% de los tratados tienen un tiempo promedio de supervivencia de 8 meses. La enfermedad afecta a todas las edades, pero es poco frecuente en niños prepúberes con SIDA, esto implica que debe haber algunos factores adicionales además de la deficiencia en la inmunidad celular para que la enfermedad se manifieste. En personas adultas la presencia de Criptococosis puede ser la primera manifestación del SIDA en 20 al 45% de los pacientes con esta enfermedad. Antes del advenimiento del SIDA, el serotipo predominante era el B, pero hoy la gran mayoría de los aislamientos corresponden al serotipo A; sin embargo, la variedad *gattii*, está circunscrito a algunas regiones generando la Criptococosis en personas enfermas e inmunocompetentes ^(10,11).

2.3. Patogenia

La cápsula no es un factor definitivo dentro de la virulencia del hongo, pues se han aislado especies de *Criptococos* deficientes en cápsula produciendo enfermedad; además, en los pacientes con SIDA el tamaño de la cápsula es menor lo cual está relacionado con el bajo poder de virulencia del hongo para producir la enfermedad en este grupo de pacientes; además, las levaduras con cápsulas grandes son más fácilmente destruidas por monocitos y macrófagos ⁽¹²⁾. Aun cuando el grado de fagocitosis es inversamente proporcional al tamaño de la cápsula. La cápsula se considera como un potente factor antifagocitario, porque esconde los posibles ligandos presentes en la pared celular del hongo, suprime el proceso inflamatorio y suprime tanto la inmunidad celular como la humoral ⁽¹³⁾. Pero el glucoroxilomanano, activa la vía alterna del complemento produciendo iC3b y otras opsoninas que se depositan en la cápsula, lo cual puede llevar a la fagocitosis, pero también puede hacer que en sitios donde hay pequeños depósitos de complemento (como es el caso del SNC y Bronquios) se produzca una depleción de estos depósitos y como consecuencia la ausencia de fagocitosis ⁽¹⁴⁾. La enzima difeniloxidasa es otro factor de patogenicidad. Funciona como

antioxidante, incrementando la supervivencia de la levadura dentro del huésped por medio de la producción de melanina cuya acción se ocurre en el bloqueo de los productos dependientes del oxígeno producidos en el proceso de digestión en la fagocitosis; además, la predilección del hongo por el SNC se debe a la utilización por parte del mismo de catecolaminas como sustrato de esta enzima, lo cual produce consumo de Epinefrina evitando que se activen también los mecanismos oxidativos dependientes de ella ⁽¹⁵⁾. La manoproteína producida por el hongo modula la respuesta inmune al inducir los linfocitos T supresores y linfocitos T ayudadores específicos. También se han descrito proteinasas que contribuyen al rompimiento de los tejidos del huésped de algunas proteínas humorales. La patogenicidad a nivel del SNC no solo está relacionada con el uso de las catecolaminas sino que también hay uniones receptor ligando presentes en las neuronas que son sensibles a la tripsina, que puede ser inhibidas por aminoazúcares o disacáridos, pero no por los carbohidratos que son componentes de la cápsula. ⁽¹⁰⁾. El *C. neoformans* no es un parásito intracelular obligado y utiliza el macrófago solo en circunstancias extremas; sin embargo, una de las fuentes de reactivación de la Criptococosis son los focos latentes presentes dentro del macrófago ⁽¹⁴⁾. Si bien la diseminación sanguínea produciría múltiples localizaciones, en el SNC se producen las manifestaciones clínicas más relevantes de la enfermedad. Entre las probables causas de esta predilección se destacan la ausencia de factores solubles séricos anti-criptococos en el LCR, la falta de respuesta inflamatoria anti-criptococos en el cerebro debido a la deficiencia de factores quimiotácticos y opsoninas, y de la actividad de complemento en el LCR. La progresión de las lesiones en el cerebro encuentra vía libre a diferencia de otros tejidos donde da lugar a una respuesta inflamatoria que destruiría o controlaría la infección ⁽⁶⁾.

2.4. Características clínicas

Existen formas subclínicas de la enfermedad, las cuales se diagnostican por accidente, (la cronicidad de los síntomas puede conducir a períodos de latencia que luego dan lugar a infección manifiesta). La principal vía de entrada del hongo es inhalatoria, lo cual se ha corroborado por los siguientes factores:

- Por encontrarse lesiones pulmonares subclínicas en las personas infectadas.
- Porque al darse aerosoles del hongo a animales de experimentación, ellos presentan la enfermedad pulmonar.

Se han descrito infecciones también por inoculación, por paso a través de la placenta o por contacto directo de persona a persona, (pero no de animales a personas). Las manifestaciones clínicas presentadas por un determinado paciente van a depender de

tres factores: Las defensas del huésped, la cepa infectante y el tamaño del inóculo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren, dependiendo de si ocurren en un paciente inmunocompetente o inmunocomprometido.

Dentro de las manifestaciones clínicas producidas por este hongo están las siguientes:

Enfermedad pulmonar regresiva:

Se presenta en pacientes que son inmunocompetentes; se caracteriza por presentar radiográficamente nódulos pulmonares residuales. Hay resolución espontánea de este tipo de enfermedad. Un tercio de las personas infectadas son asintomáticas, en quienes la enfermedad se sospecha por la presencia de radiografías anormales. Los síntomas son inespecíficos tales como tos (54%), dolor pleurítico (46%), expectoración (32%), pérdida de peso (26%), fiebre (26%) y hemoptisis (18%); a veces puede haber diaforesis, disnea y obstrucción de la vena cava superior. Dentro de los hallazgos radiográficos se encuentran nódulos bien definidos en los pulmones (solos o múltiples, no calcificados, con linfadenopatía hiliar o mediastinal, derrame pleural y rara vez cavitación). Estos nódulos cuando se observan en la periferia pueden confundirse con una lesión neoplásica⁽¹⁰⁾.

Enfermedad pulmonar progresiva:

Es una enfermedad sin signos característicos de la Criptococosis; puede deberse a la reactivación de un foco primario o primoinfección. Estas lesiones pueden ser de dos tipos: La forma quística, se caracteriza por presentar una colonia de levaduras sin una reacción tisular adecuada; pero puede haber inflamación de los ganglios linfáticos hilares, conduciendo a compresión mecánica. Y la forma invasiva, que puede ser aguda, subaguda o granulomatosa que invade el parénquima pulmonar. Cualquiera de estos dos tipos de enfermedad progresiva, puede evolucionar a la formación de criptocomas, a la formación de cavidades o de derrames pleurales. Usualmente la sintomatología corresponde a una neumonitis intersticial o lobar acompañada a veces de derrame pleural. La sintomatología también puede variar, desde un proceso de dificultad respiratoria del adulto, hasta manifestaciones neumónicas; con mayor frecuencia presentan fiebre (81%), tos (63%), disnea (50%), pérdida de peso (47%), cefalea (41%) y ocasionalmente expectoración escasa a veces hemoptóica o con esputo amarillento o estrías de sangre, dolor torácico, náuseas, vómito, diaforesis y signos de pleuritis, tales como frote pleural⁽¹⁶⁾. A veces, las lesiones sanan espontáneamente, dejando calcificaciones, o pueden evolucionar rápidamente hasta llevar al paciente a un cuadro severo.

Pueden presentarse diferentes características radiográficas de las lesiones, las cuales dependen del tiempo de infección, la severidad y el grado de compromiso inmunológico.

Las características radiológicas pueden ir desde infiltrados solitarios y linfadenopatía hiliar, lo cual es característico de los pacientes inmunocompetentes, hasta infiltrados miliares que se pueden parecer a la tuberculosis miliar, presentando gránulos gelatinosos pequeños en todos los campos pulmonares; esta última manifestación se asocia con desórdenes tales como Linfomas o Leucemia, puede haber infiltrados intersticiales focales o difusos que se confunden con los generados por *Pneumocystis jirovecii* ⁽¹⁷⁾. Los derrames pleurales son muy escasos y las cavitaciones se pueden presentar en el 0 a 16% de los casos; estas pueden ser únicas y de paredes gruesas, sin la formación de calcificaciones.

Los casos reportados de este tipo de Criptococosis en pacientes inmunocomprometidos pueden variar del 50% al 80%, mientras que en personas inmunocompetentes se pueden presentar en el 10% de los casos; su mortalidad varía entre el 6 y el 35%.

En pacientes con SIDA, estas manifestaciones pulmonares pueden ir acompañadas de lesiones en el parénquima cerebral o las meninges, donde las manifestaciones meníngeas pueden ser más importantes que las pulmonares. Si aún no hay manifestaciones meníngeas ellas pueden ocurrir en un periodo de 2 a 20 semanas después del diagnóstico de la Criptococosis pulmonar (la diseminación a meninges puede ocurrir en el 94% de los pacientes) ⁽¹⁷⁾. En los pacientes con SIDA, al examen físico pueden encontrarse estertores, linfadenopatías, taquipnea y esplenomegalia ⁽¹⁷⁾; usualmente los pacientes pueden tener también Candidiasis oral y los recuentos de linfocitos CD4 pueden estar por debajo de 200 cel./ μ L. A veces hay infecciones concomitantes como Neumocistosis, Tuberculosis por Micobacterias del complejo avium-intracelular (MAC), e infección por Citomegalovirus o *Histoplasma capsulatum*.

Enfermedad pulmonar diseminada:

Se produce por la diseminación del hongo de los pulmones a otros órganos, posiblemente por vía hemática; se manifiesta principalmente en el SNC, donde el hongo se localiza preferiblemente, lo cual se ha asociado con los siguientes factores:

- En el líquido cefalorraquídeo no hay factores solubles anticriptococo.
- No hay una respuesta inflamatoria adecuada en el SNC.
- Hay poca actividad del complemento, por lo cual habría ausencia de factores de opsonización y de quimiotaxis.
- La alta concentración de catecolaminas en el cerebro hace que este sitio sea el más adecuado para el crecimiento del hongo ya que estas moléculas aumentan la tasa de crecimiento y la producción de cápsula, sin embargo esto no se ha demostrado in vitro.

La diseminación se produce principalmente por: Las infecciones por HIV, el uso de corticosteroides, enfermedad maligna linfoproliferativa, trasplante de órganos, enfermedad vascular del colágeno y Sarcoidosis. Las manifestaciones más frecuentes en un 70 a 90% de los pacientes con SIDA es la meningitis subaguda o la meningoencefalitis (la cual se desarrolla en un periodo de 2 a 4 semanas) y la forma mucocutánea ⁽¹⁰⁾. La sintomatología consiste en cefalea, alteraciones de la conciencia, náuseas, vómitos, signos meníngeos, fiebre, papiledema, hipereflexia generalizada, parálisis de pares craneales (más frecuentemente del séptimo par), ataxia, convulsiones, trastornos del sueño y afasia. Dentro de las manifestaciones más frecuente a nivel del SNC están las siguientes:

Meningitis:

Es la manifestación más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos (es la tercera causa de lesión meníngea en pacientes con SIDA en Estados Unidos después de la neuropatía sensorial asociada con el HIV y la demencia) ⁽¹⁸⁾. La evolución de la sintomatología varía de un mes hasta años, durante los cuales el paciente puede tener períodos de regresión y exacerbación. Este tipo de Criptococosis no tratada es fatal en un 75 a 100% de los casos.

La sintomatología es completamente inespecífica y consiste en: cefalea, fotofobia, confusión (la rigidez de nuca es moderada o a veces no se presenta, lo cual es un signo que diferencia esta enfermedad de las meningitis bacterianas); los signos de desorientación son de mal pronóstico, mientras que el dolor de cabeza es de buen pronóstico ⁽¹⁰⁾. La evolución de los síntomas es lenta, apareciendo el meningismo franco solo en el 30% de los pacientes, la meningitis puede ser crónica y, por su evolución, puede semejarse a la meningitis tuberculosa.

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis son polimórficas, y la variabilidad de estas va asociada con el grado de inmunosupresión; por lo cual puede haber dificultades en el diagnóstico clínico de la misma, cuyas consecuencias estarían relacionadas con un retardo en el comienzo de un tratamiento adecuado y con el pronóstico de la enfermedad. La meningitis por *C. neoformans* en pacientes con SIDA, tiene una sintomatología similar a la de los pacientes sin SIDA, pero difiere en lo siguiente:

- La pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo es menos marcada en pacientes con SIDA.
- Los cultivos extraneurales del Criptococo son más frecuentes en los pacientes con SIDA, lo cual indica que la lesión meníngea es el producto de la diseminación del hongo. Los sitios donde más frecuentemente se puede aislar son: piel, pulmones y

sangre (a veces ocurre que el aislamiento en sitios extraneurales ocurre antes que se produzcan las manifestaciones meníngeas).

- Mayor índice de mortalidad en los pacientes con SIDA.
- La presión intracraneal elevada con papiledema se ha encontrado en el 10 a 20% de los casos de pacientes con SIDA, pero los signos focales son poco usuales, ocurriendo solo en el 15% de los casos.
- La duración de los signos y síntomas puede ser más corta en los pacientes con SIDA, debido al alto número de microorganismos y la baja respuesta inflamatoria, aun cuando este patrón no aparece siempre.
- Es altamente probable que los pacientes con SIDA tengan simultáneamente otra enfermedad oportunista (como Toxoplasmosis cerebral o una neoplasia) que puede manifestarse con síntomas neurológicos focales, los cuales no son frecuentes en la Criptococosis.

En la lesión meníngea es frecuente la presencia de lesiones simétricas afectando los ganglios basales y semejando un panal de abejas; el tejido se caracteriza por ser mucilaginoso o gelatinoso. La meningitis fulminante es frecuente en pacientes que no han sido tratados. La tasa de mortalidad es de hasta el 50%, se observa gran cantidad de levaduras con mínima reacción inflamatoria, invasión del parénquima cerebral, especialmente a lo largo de los espacios de Virchow-Robin y ganglios basales. La invasión del parénquima puede conducir a la producción de criptocomas, los cuales se asocian más frecuentemente con la variedad *gattii* ⁽¹⁰⁾.

Aproximadamente del 6 al 10% de los pacientes con SIDA desarrollarán meningitis por Criptococo y en cerca del 40% de los casos será el primer evento definitorio de SIDA. La micosis se asocia a una marcada inmunodeficiencia, con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 100 cel./ μ L. Esta micosis fue reconocida como "enfermedad signo", ya que su sola presencia orientaba a los médicos a la búsqueda de enfermedades subyacentes concomitantes ⁽⁶⁾. El síndrome neurológico se presenta en más del 90% de los casos, la sola presencia de cefalea y fiebre durante más de una semana en un individuo HIV+ indica la necesidad de realizar la punción lumbar y el examen del LCR ⁽¹⁰⁾. Por lo general la Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral no exhibe masas ocupantes y las alteraciones observadas suelen ser determinadas por el HIV: atrofia cerebral, aumento del espacio sub-aracnoideo y del tamaño de los ventrículos, y en menor medida, con signos de vasculitis. En algunos casos la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) muestra la presencia de lesiones nodulares pequeñas y situadas en la base del encéfalo. El examen de fondo de ojo puede revelar papiledema, borramiento de

sus bordes o signos de coriorretinitis y en los casos más graves se observa atrofia del nervio óptico.

Los cambios en el SNC incluyen infiltración de las meninges por células mononucleares y el *Criptococo*, estos organismos pueden estar diseminados en el parénquima cerebral con escasa reacción inflamatoria local, ocasionalmente se forman pequeños gránulos o abscesos en las meninges del cerebro y la medula espinal. Existen reportes en la literatura neurológica de Criptococosis cerebral con presentación de enfermedad vascular cerebral, con gran variabilidad clínica como la isquemia cerebral transitoria, síndromes alternos por infartos mesencefálicos, e infartos en diversas localizaciones. Ganglios basales, capsula interna, tálamo, cerebelo y corteza cerebral ⁽¹⁹⁾.

Meningoencefalitis:

Poco frecuente, de alta letalidad, en ella se observan lesiones quísticas y compromiso meníngeo; se presenta en el 3 al 5% de los pacientes. Las manifestaciones en las cuales hay compromiso de pares craneales es un indicio de lesiones en el parénquima cerebral, las cuales se pueden manifestar con ceguera y sordera. Estos son signos de mal pronóstico. El hongo produce necrosis del nervio coclear y vestibular, y además puede infiltrar el canal auditivo externo. Otra causa de la ceguera y sordera es la aracnoiditis constrictiva que produce un compromiso vascular.

Lesiones Pseudotumorales:

Las lesiones focales por *C. neoformans*, se manifiestan hasta en un 20% de los pacientes con SIDA. Produce fiebre, cefalea, convulsiones, hemiparesia y alteración del estado de conciencia; la evolución es de meses, y la sintomatología presenta también remisiones y exacerbaciones. Las lesiones focales se forman ya sea por la dilatación de los espacios perivasculares o por la invasión del parénquima (criptococomas). Los espacios perivasculares dilatados, son lesiones hipodensas no intensas en la TAC, que se localizan predominantemente en ganglios basales, tálamo y cerebro medio. Los criptococomas, se desarrollan al ser invadido el parénquima cerebral ya sea a partir del espacio perivascular o de las meninges; por RMN son hipodensos e hiperintensos, a veces puntiformes, que pueden confundirse con dilataciones perivasculares. Las imágenes, generalmente, no se asocian con edema, pero se observa un anillo delgado, levantado que los rodea; pueden localizarse en médula, espacio subdural, epidural o raquídeo con aracnoiditis espinal. También puede observarse hemorragia, infarto de tejidos y baja atenuación de la materia blanca, los abscesos focales contienen numerosos organismos encapsulados, exudado mucinoso y células inflamatorias; sin embargo, la respuesta inflamatoria es mínima. Las lesiones que ocupan espacio, pueden producir un aumento de la presión intracraneana

con el consecuente riesgo de herniación, hidrocefalia, obstrucción del líquido cefalorraquídeo y elevación de la presión del mismo. La presión intracraneana también se eleva por el elevado número de levaduras y la concentración de polisacárido capsular que taponan la captación del LCR por las vellosidades aracnoidales y el drenaje linfático, razón por la cual el aumento de la presión intracraneana puede ocurrir en la misma meningitis. A veces esta manifestación puede presentarse en pacientes que no tienen SIDA, pero que presentan otro tipo de enfermedades como Diabetes Mellitus, Lupus Eritematoso Sistémico, abuso de alcohol, Linfomas y uso de corticosteroides. La evolución de la enfermedad es lenta, produciendo síntomas tales como pérdida de la audición, pérdida del equilibrio, ataxia y tinitus, además de los signos y síntomas de hipertensión intracraneana ⁽¹⁰⁾.

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil, ya que las formas de presentación son inespecíficas, al igual que las pruebas analíticas habituales, por lo que el diagnóstico definitivo va a ser el microbiológico. Esto es especialmente cierto en los casos de meningitis que se producen en los pacientes con SIDA, en los que el LCR no suele mostrar alteraciones o, caso de estar presentes, éstas son mínimas. Debe seleccionarse la muestra adecuada (LCR, sangre, secreciones del tracto respiratorio, piel, etc.), según el foco de infección ^(19,20).

Tinciones:

Tinción negativa o tinción de tinta china, que tiñe toda la preparación excepto la cápsula y permite hacer un diagnóstico presuntivo de Criptococosis. Se realiza a partir del sedimento del LCR, orina u otras muestras líquidas, tras centrifugación, colocando en un portaobjetos una gota de sedimento y otra de tinta china comercial; se le pone un cubreobjetos y se observa al microscopio con un objetivo seco. La preparación estará bien hecha si se puede leer a través de ella. Hay que examinar la porta completa. La sensibilidad de la tinción oscila entre el 25-50% en los casos de meningitis, aunque en los pacientes con SIDA puede ser mayor. Pueden producirse falsos resultados positivos en presencia de levaduras de los géneros *Rhodotorula* y *Candida*, de otras especies de Criptococos, *Klebsiella pneumoniae*, así como por artefactos. Es importante diferenciar bien la célula con doble pared refringente, con su cápsula, y hay que buscar células en fase de gemación. La técnica requiere personal entrenado y siempre hay que confirmar este diagnóstico inicial con el cultivo. Se puede utilizar la tinción de la cápsula con Mucicarmin de Mayer que colorea la cápsula de rojo rosáceo. Otras tinciones usadas en histopatología, como la de la metenamina-plata o la del ácido peryódico de Schiff (PAS), permiten identificar el *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha ⁽²⁰⁾.

Cultivo e identificación:

Establece el diagnóstico definitivo. Se realiza a partir del sedimento del LCR en el caso de meningitis, y a partir de otras muestras en otro tipo de infecciones. El medio de cultivo más habitual es el agar Sabouraud sin cicloheximida, en el que crece la levadura al cabo de 48-72 horas de incubación, presentando las características macroscópicas ya referidas. En el caso de una criptococemia, que se produce especialmente en pacientes con SIDA, el hemocultivo es el método mejor para el diagnóstico, aun sabiendo que el 50% de los casos quedan sin diagnosticar. De todos los sistemas, el de la lisis-centrifugación, se consideraba hasta hace poco como la técnica de elección para el diagnóstico de las fungemias. Sin embargo, según datos recientes, no parece que este método ofrezca grandes ventajas en cuanto a sensibilidad respecto a los hemocultivos habituales. La identificación se puede hacer por los métodos convencionales de asimilación y fermentación de azúcares, que requieren hasta 14 días de incubación. Alternativamente pueden utilizarse sistemas comerciales automáticos o semiautomáticos que, en tan solo 24-48 h, identifican la mayor parte de las levaduras patógenas. Entre estos últimos, señalamos el Microscan Yeast Identification Panel (Microscan-Dade), Vitek AMS-Yeast Biochemical Card (bioMérieux), RapID Yeast Plus (Innovative Diagnostic System).

Detección del antígeno capsular:

Entre las técnicas basadas en la detección de componentes fúngicos, está la detección del antígeno capsular del *C. neoformans* por una técnica de látex, que es útil en las muestras de suero, LCR, orina e incluso en muestras respiratorias. Es una prueba que tiene alta sensibilidad y especificidad y está comercializada, pero hay que ser cautos en su interpretación. Se han descrito resultados falsos positivos debidos a la presencia de Factor Reumatoide (FR), *Trychophyton beigellii*, *Capnocytophaga canimorsus*, y en el suero de enfermos con septicemia o neoplasias. Las placas donde se realiza la prueba deben estar libres de restos de desinfectantes y detergentes. También se conocen falsos negativos, a veces por el fenómeno de prozona, que se puede corregir diluyendo la muestra o tratándola con pronasa. La sensibilidad es superior al 90%; en los pacientes con SIDA es incluso mayor. Sin embargo, en este tipo de enfermos, se han descrito cepas de *C. neoformans* con poca cápsula en los que la concentración de antígeno puede ser anormalmente baja. La cuantificación del antígeno del *C. neoformans* es útil para controlar la evolución de la enfermedad, ya que el título desciende si la respuesta terapéutica es buena y aumenta días antes de que se produzca una recaída, especialmente en el LCR ⁽²⁰⁾.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

- 3.1.1.** Caracterizar Sociodemográfica, Clínica y Diagnóstica de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA ingresados en el Hospital General San Juan de Dios de enero a diciembre del año 2012.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1.** Describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA ingresados en el Hospital General San Juan de Dios.
- 3.2.2.** Correlacionar los niveles séricos de CD4 con el resultado positivo de tinta china y antígeno para Criptococo en LCR.
- 3.2.3.** Conocer los hallazgos bioquímicos más frecuentes en LCR de pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/SIDA del Hospital General San Juan de Dios.
- 3.2.4.** Determinar la sensibilidad de tinta china y del antígeno en LCR en pacientes con Criptococosis Meníngea y VIH/ SIDA del Hospital General San Juan de Dios.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1. Tipo de Estudio

4.1.1. Estudio descriptivo transversal.

4.2. Población y Muestra

4.2.1. Población

Pacientes con VIH/SIDA y diagnóstico clínico y microbiológico de Criptococosis Meníngea ingresados al departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios en el periodo de enero a diciembre del 2012.

4.2.2. Muestra

Totalidad de pacientes VIH/SIDA con diagnóstico clínico y microbiológico de Criptococosis Meníngea ingresados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

4.3. Criterios de Selección

4.3.1. Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes con punción lumbar.

4.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de infección por Criptococo u otra infección fúngica.
- Pacientes en tratamiento actual con anti fúngicos.
- Paciente con otro tipo de infección fúngica en líquido cefalorraquídeo.

4.4. Técnica y Procedimientos

4.4.1. Técnica.

El estudio se realizó en el Hospital General San Juan de Dios de enero a diciembre del 2012 en pacientes con diagnóstico de Criptococosis

Menígea y VIH/SIDA, los datos obtenidos se registraron en la boleta de recolección de datos según las variables y objetivos que eran sometidas a estudio.

4.4.2. Procedimiento

- Se le informó al paciente los objetivos de la investigación así como su papel en la misma, se le indicó que los datos proporcionados y obtenidos eran confidenciales. Para demostrar que estaba de acuerdo en participar, el paciente firmó el consentimiento informado.
- Se obtuvo el consentimiento informado de un familiar, si el paciente era incapaz de proveer su consentimiento debido al deterioro clínico por la enfermedad.
- Se realizó una historia clínica y examen físico conociendo las variables que serían sometidas al estudio, posterior a esto se obtuvo la muestra de líquido cefalorraquídeo y se realizó el análisis químico con medición de glucosa y proteínas, análisis citológico con tinción de tinta china y antígeno para *Criptococo*, confirmando el diagnóstico de *Criptococosis Menígea*, obteniendo de esta forma el número de pacientes sometidos al estudio.
- Los datos recolectados se ingresaron a la boleta de recolección y se tabularon en el programa Microsoft Excel 2010.

4.4.3. Técnica de obtención de datos.

- Se identificó a los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA diagnóstico clínico y microbiológico de *Criptococosis Menígea*.
- Se entregó un consentimiento informado a los pacientes que fueron sometidos al estudio.
- Se obtuvo el consentimiento informado de un familiar, si el paciente era incapaz de proveer su consentimiento debido al deterioro clínico por la enfermedad.
- Se revisó la papeleta clínica para obtener los datos necesarios para llenar el instrumento de recolección.

4.4.4. Procesamiento y análisis de datos

- Procesamiento: Los datos recabados a través del instrumento de recolección de datos y los resultados de laboratorio fueron

tabulados y procesados mediante el programa Microsoft Excel 2010, con dicho programa se realizó tablas para agrupar los resultados de los diferentes objetivos estudiados.

- Análisis: El análisis de los resultados fue de tipo descriptivo a través de las tablas que se obtuvieron mediante el programa Microsoft Excel 2010, de las cuales se obtuvieron datos para establecer la caracterización sociodemográfica, clínica y diagnóstica de los pacientes con VIH/SIDA y Criptococosis Meníngea ingresados al departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

4.5. Operacionalización de Variables

Tabla 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo cronológico que ha vivido una persona	Numero de edad proporcionado en años.	Cuantitativa	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino de femenino	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
Líquido Cefalorraquídeo	Líquido que protege y circula a través del cuarto ventrículo del encéfalo, espacio subaracnoideo y conducto del epéndimo	Dato de laboratorio que evidencia características químicas, citológicas y bacteriológicas del LCR	Cuantitativa	Razón
Glucosa en LCR	Concentración de glucosa presente en el LCR	40-70mg/dl	Cuantitativa	mg/dl
Proteínas en LCR	Concentración de proteínas presente en el LCR	15-45mg/dl	Cuantitativa	mg/dl
Tinción de tinta china	Tinción que permite observar células levaduriformes capsuladas por <i>Criptococo</i>	Positivo Negativo	Cualitativa	Nominal
Aglutinación en Látex para <i>C. neoformans</i>	Detección del antígeno del polisacárido capsular del <i>criptococo</i> en muestras de LCR	Titulación >1:4	Cuantitativa	Razón
Cultivo en LCR para <i>C. neoformans</i>	Medio de crecimiento en agar Sabouraud, tras 48-72 horas de incubación	Positivo Negativo	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Defunción relacionada directa o indirectamente a la enfermedad estudiada	Si No	Cualitativa	Nominal
CD4	Símbolo de una glicoproteína que se expresa en la superficie de la mayor parte de los timocitos y en algunos linfocitos, entre ellos las células T	Conteo de CD4 séricos: -<200 cel./µl -200-499 cel./µl ->500 cel./µl	Cuantitativa	cel./µl

Manifestaciones Clínicas	Síntomas y/o signos atribuibles a una enfermedad o proceso patológico.	Síntomas y/o signos atribuibles a una infección del sistema nervioso central por Criptococosis, como fiebre, cefalea, visión borrosa, rigidez de nuca alteración del estado de conciencia/conducta.	Cualitativa	Nominal
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura corporal por encima de 38°C como consecuencia de una enfermedad	Valor referido de temperatura corporal por arriba de 38°C	Cuantitativa	°C
Cefalea	Dolor de cabeza de cualquier causa	Si No	Cualitativa	Nominal
Alteración del estado de conciencia	Cualquier alteración a nivel del sistema que dirige los pensamientos, sentimientos y actos	Si No	Cualitativa	Nominal
Alteración del estado de conducta	Cualquier alteración a nivel de la forma en la que actúa una persona	Si No	Cualitativa	Nominal
Rigidez de nuca	Resistencia a la flexión del cuello, situación que se aprecia en pacientes con irritación meníngea	Si No	Cualitativa	Nominal
Visión Borrosa	Disminución de la agudeza visual	Si No	Cualitativa	Nominal
Vómitos	Expulsión espasmódica del contenido gástrico a través de la boca.	Si No	Cualitativa	Nominal
Ética Medica	El actuar con beneficencia, autonomía, justicia y no maleficiencia ante un acto medico	Si No	Cualitativa	Nominal

V. RESULTADOS

Se estudió una muestra total de 28 pacientes con diagnóstico previo de VIH/SIDA ingresados al departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, el 75% presentó tinta china positiva, de este porcentaje 14 (50%) fue de sexo masculino con una edad promedio de 33 ± 11.64 años. Únicamente 7 (25%) de los pacientes tuvo tinta china negativa con un promedio de edad de 27 ± 8.4 años y predominio del sexo masculino 21%. En relación a la presentación clínica no hubo variación de la sintomatología más frecuente en pacientes con tinta china positiva o negativa, la cefalea fue el síntoma de mayor presentación en el 92.8% seguido de fiebre 57.17% y rigidez de cuello 42.91%, en menor frecuencia se observó visión borrosa 32.17%, alteración conductual 25.02%, alteración del estado de conciencia 17.85% y vómitos 17.85%. Ninguno de los pacientes presentó ausencia de sintomatología.

Se correlacionó el recuento de CD4 en los pacientes estudiados observándose que la mayoría de ellos tuvo un recuento promedio de CD4 menores de 50 cel./ μ L sin diferencia significativa entre los que tuvieron tinta china positiva o negativa. Uno de los pacientes con tinta china negativa fue el único en presentar un conteo mayor.

Al realizar el análisis de LCR se pudo observar que los pacientes con tinta china positiva tuvieron un recuento de proteínas promedio de 70 ± 36.54 mg/dl con valores de glucosa 33.95 ± 13.24 mg/dl en relación a tinta china negativa donde los niveles de glucosa fueron más reducidos 24.28 ± 12.24 mg/dl sin diferencia significativa con los niveles de proteínas. Se pudo determinar la Criptococosis Meníngea como causa de mortalidad en 6 (21.42%) de los pacientes estudiados, de los cuales el 75% tenía tinta china positiva, 2 pacientes fallecieron por otras causas no relacionadas a la enfermedad estudiada.

Se obtuvo cultivo en LCR para *C. neoformans* en 8 pacientes, 6 con tinta china positiva y 2 con tinta china negativa.

La sensibilidad del antígeno para Criptococo fue del 100% comparado con la tinta china que únicamente fue positiva en 75% de los casos. Se realizaron cultivos para Criptococo obteniéndose positivos únicamente 6 (75%) con tinta china positiva y 2 (25%) con tinta china negativa.

TABLA 2.
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y DE LABORATORIO
N (%)

	Tinta China +	Tinta China -	Total
Total	21(75%)	7(25%)	28(100%)
Edad			
Años	33 ±11.64 (17-62)	27.28 ±8.40 (26-39)	33.28 ±10.31 (17-62)
Sexo			
Masculino	14(50%)	6(21%)	20(72.2%)
Femenino	7(25%)	1(3.6%)	8(27.78%)
Sintomatología			
Fiebre	15(53.57%)	1(3.6%)	16(57.17%)
Cefalea	19(67.85%)	7(25%)	26(92.8%)
Alt. Conciencia	5(17.85%)	0(0%)	5(17.85%)
Alt. Conducta	6(21.42%)	1(3.6%)	7(25.02%)
Rigidez de Nuca	10(35.71%)	2(7.2%)	12(42.91%)
Visión Borrosa	8(28.57%)	1(3.6%)	9(32.17%)
Vómitos	3(10.71%)	2(7.2%)	5(17.85%)
Recuento CD4			
(cel./µL)	25.85 ±17.7 (3-55)	35.28 ±8.93 (15-250)	35.21 ±45.19 (3-250)
Análisis de LCR			
Proteínas (mg/dl)	70.1 ±36.54 (19.2-120)	64.88 ±34.34 (22-212)	79.48 ±49.43 (19.2-212)
Glucosa (mg/dl)	33.95 ±13.24 (3-62)	24.28 ±12.24 (7-65)	35.46 ±16.07 (3-65)
Antígeno Criptococo en LCR			
Positivo	21(75%)	7(25%)	28(100%)
Cultivo + en LCR para C. neoformans			
	6(75%)	2(25%)	8(100%)
Mortalidad			
Criptococosis Meningea	4(75%)	2(25%)	6(100%)
Otras Causas	1(50%)	1(50%)	2(100%)

+ Positivo

- Negativo

TABLA 3.
SENSIBILIDAD DE TINTA CHINA Y ANTIGENO EN LCR

	Tinta China +	Tinta China -	Total
Antígeno LCR +	21 (75%)	7 (25%)	28(100%)
Antígeno LCR -	0	0	0

+ Positivo

- Negativo

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

La Criptococosis es una micosis sistémica cosmopolita de carácter oportunista cuyo agente causal es *C. neoformans* que infecta al hombre provocando en huéspedes inmuno competentes una primo infección asintomática. Los serotipos A, B y C, son de distribución mundial y se asocian con hábitats aviaros ^(4,5).

La diseminación sanguínea del agente causal origina múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes ante defectos de la inmunidad mediada por células ⁽⁶⁾.

La frecuencia de la enfermedad ha aumentado hasta mil veces con la aparición del SIDA. En personas adultas la presencia de Criptococosis meníngea puede ser la primera manifestación del SIDA, hasta 20 al 45% de los pacientes con esta enfermedad. En Colombia se ha encontrado Criptococosis hasta en un 9% de los pacientes con VIH/SIDA ⁽¹⁰⁾.

La edad en la que es más prevalente la enfermedad es entre los 30 y los 60 años ⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio se pudo evidenciar que la edad promedio de los pacientes fue de 33.28 ±10.31 años, lo cual es similar a la literatura revisada.

La relación hombre-mujer varía dependiendo de la zona; en San Francisco la proporción fue de 106 hombres por 1 mujer. En África, la proporción de Criptococosis meníngea es de 1:1 ⁽⁴⁾. En nuestro estudio la relación hombre mujer fue de 3:1. En el presente estudio se demostró predominio del sexo masculino con un 72.22% de los casos comparado con un 27.78% de casos femeninos.

La sintomatología es completamente inespecífica y consiste en: cefalea, fotofobia, confusión, rigidez de nuca moderada o ausente, lo cual es un signo que diferencia esta enfermedad de las meningitis bacterianas; los signos de desorientación son de mal pronóstico, mientras que el dolor de cabeza es de buen pronóstico ⁽¹⁰⁾. La cefalea es la manifestación más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos ⁽¹⁸⁾. El meningismo franco aparece solo en el 30% de los pacientes, la meningitis puede ser crónica y por su evolución puede semejarse a la meningitis tuberculosa ⁽⁵⁾. Este tipo de Criptococosis no tratada es fatal en un 75 a 100% de los casos ⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio no hubo variación de la sintomatología en pacientes con tinta china positiva o negativa en relación a los pacientes con antígeno positivo, la cefalea fue el síntoma de mayor presentación (92.8%), seguido de fiebre (57.17%) y rigidez de cuello (42.91%), en menor frecuencia se

observaron visión borrosa (32.17%), alteración conductual (25.02%), alteración del estado de conciencia (17.85%) y vómitos (17.85%).

En relación a la Meningitis Criptococosa, el 6 al 10% de los pacientes con SIDA desarrollarán esta infección oportunista y en cerca del 40% de los casos será el primer evento definitorio de SIDA ⁽¹⁵⁾. Esta micosis se asocia a una marcada inmunodeficiencia, con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 100 cel./ μ L ⁽²⁰⁾. En nuestro estudio el recuento de CD4 de la población fue en promedio de 35.21 \pm 45.19 cel./ μ L observándose que en aquellos pacientes con tinta china positiva el conteo celular en promedio es 25.8 cel./ μ L mientras que los pacientes con tinta china negativa presentaron un valor promedio de 35.28 cel./ μ L. La mayoría de los pacientes tenían un conteo de CD4 menor de 50 cel./ μ L.

La sola presencia de cefalea y fiebre durante más de una semana en un individuo HIV+ indica la necesidad de realizar la punción lumbar y el examen del LCR ⁽¹⁰⁾. La pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo es menos marcada en pacientes con SIDA ⁽⁸⁾. En el presente estudio se determinó que los pacientes con tinta china positiva tenían niveles mayores de proteínas en LCR, con un valor promedio de 70.1 \pm 36.54 mg/dl, mientras que los pacientes con tinta china negativa el valor promedio fue 64.88 \pm 34.34 mg/dl. En cuanto a la glucosa en LCR se determinó que en el grupo con tinta china positiva el valor promedio fue de 33.95 \pm 13.24 mg/dl y en el grupo tinta china negativa fue de 24.28 \pm 12.24 mg/dl.

La mortalidad global fue de 8 pacientes, 6 (21.42%) relacionadas directamente a la Criptococosis Meníngea y 2 (7.14%) por causas no relacionadas a la enfermedad. Se puede relacionar que los signos de mal pronóstico, tanto la alteración del estado de conciencia y conducta (presentes en 5 y 7 pacientes respectivamente), están relacionados con la mortalidad por *C. neoformans*. La mortalidad fue mayor en el grupo con tinta china positiva.

Se realizó cultivo en LCR para *C. neoformans* en únicamente 8 pacientes, esto fue debido a que no fue parte del estudio la determinación del cultivo en LCR y la solicitud del cultivo se realiza directamente con el personal de laboratorio, el cual no se realiza rutinariamente. Sin embargo, es de suma importancia que el cultivo en LCR para *C. neoformans* se solicite y obtenga en el 100% de estos pacientes, ya que presenta un valor pronóstico importante.

La sensibilidad de la tinta china como prueba diagnóstica fue de un 75% mientras que el antígeno en LCR para *Criptococo* de 100%, lo cual nos indica que el diagnóstico certero no se puede realizar en base solamente al análisis de líquido cefalorraquídeo para detectar tinta china, sino es necesario confirmar el diagnóstico con la aglutinación en látex. Es importante tomar en cuenta el contexto sociodemográfico y clínico del paciente, así como el recuento de CD4, para establecer un diagnóstico diferencial y un tratamiento temprano.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1.** La edad promedio fue de 33 ±10 años, el sexo masculino predominó en un 72.2%.
- 6.1.2.** La principal manifestación clínica fue cefalea en un 92.8%, seguido de fiebre en 57.17% y rigidez de cuello en 42.91%.
- 6.1.3.** El recuento de CD4 en promedio fue de 35.21 cel./ μ L, con la mayoría de la población por debajo de 50 cel./ μ L; los pacientes con tinta china positiva presentaron un recuento de CD4 menor a los pacientes con tinta china negativa.
- 6.1.4.** Los valores promedio de proteinorraquia (70.1mg/dl), fueron mayores en pacientes con tinta china positiva, que en pacientes con tinta china negativa (64.88% mg/dl).
- 6.1.5.** La sensibilidad de la tinta china como prueba diagnóstica fue de 75%, mientras que del antígeno en LCR fue de 100%.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Desmet P, Kayembe KD, De Vroey C. The Value of Cryptococcal serum antigen screening among HIV- positive / AIDS patients in Kinshasa, Zaire. AIDS 1989, 3:77-78.
2. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 37 (5): 385-389, septiembre/octubre, 1995.
3. Jarvis JN, et al. Screening for Cryptococcal Antigenemia in Patients Accessing an Antiretroviral Treatment Program in South Africa.
4. Comparisons of Clinical Features and Survival between Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV) –Positive and HIV Negative Patients. Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok Thailand. Jpn J. Infect. Dis., 61, 111-115, 2008.
5. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.; Chapter 263 - Cryptococcus neoformans.
6. Criptococosis meníngea asociada al SIDA Análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz. Revista de la Asociación Médica Argentina, Vol. 120, Número 3 de 2007. Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
7. Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad *in vitro* Estrella Martín-Mazuelos, Anastasio Valverde-Conde Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
8. Perfect JR. Cryptococcus neoformans. En: Mandel, Douglas y Bennett - Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. 6ª edición. Gerald L. Mandell, John E. Bennett y Raphael Dolin. 2006 Edición en español. Elsevier España (2997-3012).
9. Mitchell TG; Perfect JR. Cryptococcosis in the era of aids - 100 years after the Discovery of cryptococcus neoformans Clinical microbiology reviews, oct. 1995; vol. 8 (4):515–548.

10. La criptococosis: de enfermedad esporádica a reemergente parte I: etiología, distribución y manifestaciones clínicas. Jorge Enrique Pérez Cárdenas, Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Ciencias para la Salud. Universidad de Calda, Colombia BIOSALUB. 5I-64.
11. Ellis, D.H.; Pfeiffer, T.J.; Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J. Clin. Microb.* 1990. Jul; 28(7):1642-1644.
12. Miller, M.F., Mitchell, T.G. Killing of *Cryptococcus neoformans* strains by human neutrophils and monocytes. *Infect. Immun.*, 1991. 59:24-28.
13. Breen, J.F., Lee, I.C., Vogel, F.R., and Friedman H. Cryptococcal capsular polysaccharide-induced modulation of murine immune responses. *Infect Immun*, 1982. 36:47-51.
14. Levitz, S.T., Macrophage Interactions with *Cryptococcus neoformans*. *ASM News*, 1998. 64(12):693-699.
15. Polachek, Y., Platt, Y., Aronovitch, J. Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun*, 1990. 58:2919-2922.
16. Thomas J, Clark G, Dall L, et al. Cavitory Cryptococcal Pneumonia in a Postpartum Patient. *Infect Med*, 1995: 12(9):429-430, 435-436.
17. Cameron, M.L., Bartlett, J.A., Gallis, H.A., Waskin, H.A. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency. *Rev. Infect. Dis.*, 1991. 13:64-67.
18. Chuck, S.L., Sande, M.A. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Eng. J. Med*, 1989. 321:794-799.
19. Luis Javier Rio De la Loza, departamento de neurología, ciudad de México. *Revista neurológica argentina*, vol. 2, No. 1 2005.
20. Estrella Martín-Mazuelos, Anastasio Valverde-Conde Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla, criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro.

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

“CRIPTOCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA INGRESADOS EN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS“

Estudio descriptivo transversal durante el período de Enero a Diciembre del año 2012

DATOS GENERALES

• Edad (años) : _____

• Sexo

Masculino: _____

Femenino: _____

ANÁLISIS SEROLÓGICO

• CD4: _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

ANÁLISIS DE LCR

• Aspecto: _____

• Color: _____

• Glucosa: _____

• Proteínas: _____

• Tinta China: _____

• Aglutinación en Látex: _____

• Cultivo en LCR: _____

• Fiebre: _____

• Cefalea: _____

• Alteración del estado de conciencia:

• Alteración del estado de
conducta: _____

• Rigidez de nuca: _____

• Visión Borrosa: _____

• Vómitos: _____

7 de diciembre de 2012

Doctores
María del Rosario Herrera García
Johnny Josué Fuentes Fuentes
Juan Pablo Godoy Alonso
Médico Residente III
Departamento de Medicina
Edificio

Doctores:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, les comunica que el Informe Final de la Investigación Titulada "CRIPCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA INGRESADOS EN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,


Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes **Aparado**
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c. archivo

Julia

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Criptococosis Meníngea en pacientes con VIH/SIDA" ingresados en Hospital General San Juan de Dios para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

