

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

**PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES
CON VIH - SIDA Y AFECCIÓN MENÍNGEA**

KEVIN JOSUÉ DEL VALLE RIVAS

Tesis

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

Enero 2016



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:

El Doctor: Kevin Josué del Valle Rivas

Carné Universitario No.: 100022920

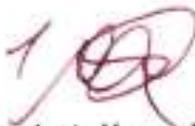
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH-SIDA Y AFECCIÓN MENÍNGEA"

Que fue asesorado: Dra. Mónica Lucrecia Gracias García

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 22 de septiembre de 2015


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

/mdvs

Quetzaltenango 07 de Julio de 2015

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General de Programa de Maestría y Especialidades
Escuela de Estudios de Post Grado
Guatemala

Respetable Dr. Ruiz:

De manera atenta me dirijo a usted, deseándole toda clase de éxitos en sus labores diarias. Así mismo me permito informarle que he asesorado el trabajo de tesis titulado: "PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH - SIDA Y AFECCION MENINGEA EN EL HRO DURANTE EN AÑO 2013" a cargo del **Dr. Kevin Josué del Valle Rivas**, previo a Optar el Grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.



DRA. MÓNICA LUCRECIA GRACIAS GARCIA.
ASESORA DE TESIS

Dra. Mónica Lucrecia Gracias
MEDICINA INTERNA
Col. 11,058



**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
QUETZALTENANGO**

Oficio No. 63-2015 REF/dszv
Quetzaltenango 07 de Julio de 2015

**Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General de Programa de Maestría y Especialidades
Escuela de Estudios de Post Grado
Guatemala**

Respetable Dr. Ruiz:

De manera atenta me dirijo a usted, deseándole toda clase de éxitos en sus labores diarias. Así mismo me permito informarle que he revisado y aprobado el trabajo de tesis titulado: "PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH – SIDA Y AFECCION MENINGEA EN EL HRO DURANTE EN AÑO 2013" a cargo del **Dr. Kevin Josué del Valle Rivas**, mismo que he aprobado previo a Optar el Grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADÉMICA


**DR. JULIO FUENTES MERIDA MSc.
REVISOR DE TESIS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**



INDICE

	Pagina
RESUMEN.....	ii
I. INTRODUCCION.....	01
II. ANTECEDENTES.....	03
III. OBJETIVOS.....	23
3.1 General	
3.2 Específicos	
IV. MATERIAL Y METODOS.....	24
V. RESULTADOS.....	30
VI. DISCUSION Y ANALISIS.....	36
6.1 CONCLUSIONES.....	38
6.2 RECOMENDACIONES.....	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
VIII. ANEXOS.....	43
8.1 BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.....	43
8.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	45

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS CON
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

RESUMEN

PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH - SIDA Y AFECCION MENINGEA EN EL HRO DURANTE EL AÑO 2013

POR: KEVIN JOSUE DEL VALLE RIVAS

PALABRAS CLAVE:

Criptococo, Criptococosis, LCR liquido cefaloraquideo, VIH virus de inmunodeficiencia humana

La criptococosis es una micosis oportunista causada por una levadura encapsulada: *Cryptococcus neoformans*, cuyo estado perfecto es *Basidiomycete*, *Filobasidiella neoformans* que tiene dos variedades: *neoformans* y *bacillispora*. Se han reportado cinco serotipos y dos variedades biológicamente distintas: *C. neoformans* variedades *neoformans* (A, B y AD) y *gattii* (B y C). En 1894 Busse y Bushke reportaron el primer caso de criptococosis cutánea y la meníngea fue descrita en 1914. El término *neoformans* se refiere al supuesto origen neoplásico de la lesión.^{3, 4} El *Cryptococcus neoformans* se encuentra con frecuencia en las deposiciones de palomas, en la tierra y en algunas frutas. Es un hongo levaduriforme cuya característica morfológica sobresaliente es una cápsula. Su diámetro sin ella es compatible con su permanencia en los alvéolos pulmonares.

La padecen de 6 a 50% de los pacientes con SIDA. Se considera una causa importante de infección en pacientes con VIH. No tiene predilección por sexo, aunque algunos autores refieren ligero predominio en el varón. Es más frecuente en personas de 30 a 60 años y en menor proporción en niños. Es un factor de riesgo la exposición al excremento de palomas o al aire acondicionado contaminado con éste, por lo que puede

adquirirse en el lugar de trabajo. La mortalidad varía de 15 a 30%.⁵ La criptococosis se clasifica como pulmonar, meningo cerebral, cutánea, mucocutánea, ósea y visceral.

El diagnóstico de la criptococosis se realiza, habitualmente, mediante la observación del agente causal en el examen directo con tinta china, que puede realizarse a partir de exudado, esputo o tejido cerebral. Si se trata de LCR u orina, la muestra debe centrifugarse inicialmente.

Como principal objetivo del presente estudio se tiene determinar la prevalencia de infección meníngea o cerebral por *Criptococo* en pacientes con VIH – SIDA, posteriormente determinar los factores de riesgo asociados, y categorizar los factores epidemiológicos de los pacientes.

La metodología utilizada fue un estudio descriptivo prospectivo, el universo pacientes del Hospital Nacional de Occidente con VIH SIDA y la muestra pacientes con VIH SIDA y meningitis, los datos se obtuvieron a través de una boleta de recolección de datos la cual fue llenada de los expedientes clínicos de los pacientes con VIH SIDA y meningitis por *Criptococo*.

Se encontraron un total de 27 pacientes con VIH durante el año 2013, de los mismos 11 presentaban meningitis y 16 sin meningitis; de estos pacientes que presentaron VIH y meningitis se encontró que 7 tuvieron meningitis por *Criptococo* y 4 por otros agentes etiológicos; encontrando una prevalencia de *Criptococo* en pacientes con VIH SIDA y meningitis de 63 %.

UNIVERSITY OF SAN CARLOS OF GUATEMALA
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES
GRADUATE SCHOOL STUDY
MASTER OF MEDICAL SCIENCES WITH
INTERNAL MEDICINE SPECIALIST

ABSTRACT

PREVALENCE OF CRYPTOCOCCUS IN PATIENTS WITH HIV - AIDS AND AFFECTION MENINGEAL HRO DURING THE YEAR 2013

BY: KEVIN JOSUE VALLEY RIVAS

KEYWORDS:

Cryptococcus, cryptococcosis, CSF, cerebrospinal fluid, human immunodeficiency virus HIV

The cryptococosis is an opportunistic fungal infections caused by encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*, which is perfectly Basidiomycete, *Filobasidiella neoformans* having two varieties: *bacillispora neoformans* and five serotypes have been reported and two biologically different varieties: *C. neoformans* varieties *neoformans* (A , B and AD) and *gattii* (B and C). Bushke Busse in 1894 and reported the first case of cutaneous and meningeal cryptococcosis was described in 1914. The term refers to *neoformans* course of neoplastic lesión.^{3, 4} *Cryptococcus neoformans* frequently found in the stool pigeon in land and some fruit. It is a yeast-like fungus whose outstanding morphological feature is a capsule. Its diameter without it supports their stay in the pulmonary alveoli.

They suffer from 6 to 50% of SIDA patients. It is considered a major cause of infection in HIV patients. No sex predilection, although some authors report a slight predominance in males. It is more common in people 30 to 60 years and to a lesser extent in children. It is a risk factor exposure to pigeon droppings or air conditioning contaminated with it, so you can acquired in the workplace. Mortality ranges from 15 to 30% 0.5 Cryptococcosis is classified as lung, brain meningo cutaneous, mucocutaneous, and visceral bone.

The diagnosis of cryptococcosis is usually performed by observing the causal agent in direct examination with India ink, which can be made from exudate, sputum or brain tissue. If it is CSF or urine sample should initially spun.

Main objective of the present study is to determine the prevalence of meningeal or brain Cryptococcus infection in patients with HIV - SIDA, then determine the associated risk factors, and categorize the epidemiological factors of patients.

The methodology used was a prospective study, the universe patients of the National Hospital of the West with HIV SIDA and shows patients with HIV SIDA and meningitis, data were obtained through a ballot of data collection which was filled with records Clinical patients with HIV SIDA and cryptococcal meningitis.

A total of 27 patients with HIV were found in 2013, the same 11 had meningitis and without meningitis 16; of these patients who had HIV and meningitis was found that 7 had cryptococcal meningitis and 4 other etiological agents; Cryptococcus finding a prevalence of HIV in patients with SIDA and 63% meningitis.

I. INTRODUCCION

La infección por VIH en la actualidad es una pandemia que está en notable ascenso en la población mundial, esto debido a que a pesar de la promoción y de las medidas que han establecido distintas entidades en salud, la población no toma conciencia y continua sin darle la importancia debida a esta infección que puede llevar a consecuencia graves y mortales y continua con acciones riesgosas y nocivas para la salud de los individuos.

Por lo que al determinar la prevalencia de Criptococo en pacientes con VIH y meningitis nos daremos cuenta de la cantidad de pacientes con VIH – SIDA que padecen de afección neurológica infecciosa por Criptococo; demostrando los factores de riesgo y epidemiológicos que contribuyen a que los pacientes sean más susceptibles de obtener infecciones oportunistas, al igual que no haber iniciado con tratamiento antirretroviral precoz.

Considerando que el inicio del tratamiento anti retroviral en etapas precoces de la enfermedad, disminuye considerablemente los riesgos de adquirir infecciones por agentes oportunistas y el uso de tratamiento profiláctico en pacientes con mayores factores de riesgo.

Se determinara la presencia de criptococo mediante el estudio del LCR a través de Tinta China y determinación de anticuerpos por Látex en pacientes con manifestaciones de meningitis y con VIH.

Al tener los resultados se presentaran los casos positivos para Criptococo y los casos en los que no se aisló el hongo oportunista en pacientes con VIH – SIDA.

Nos damos cuenta que en el Hospital Nacional de Occidente la mayoría de pacientes inmunodeprimidos por VIH y que tienen meningitis, están infectados por el hongo oportunista del Criptococo, y ya que no hay estudios , consideramos que es de real interés determinar el número de casos positivos y establecer la prevalencia.

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada de distribución cosmopolita que actúa como un patógeno oportunista. Los principales reservorios son la tierra y las deposiciones de palomas. Existen 3 variedades diferentes: *C. neoformans* (más frecuente), *C. gattii* y *C. grubii*. La transmisión se produce por vía respiratoria mediante la inhalación de aerosoles contaminados. Se cree que la exposición a este microorganismo es frecuente en la población general, pero es necesario que exista algún tipo de inmunosupresión para que se desarrolle la infección. Los principales factores de riesgo son la infección por el VIH(el más

importante) los trasplantes, el tratamiento con corticoides u otras drogas inmunosupresoras, las neoplasias o la diabetes.

Por lo que consideramos importante determinar cuál es la prevalencia de infección meníngea por *Criptococo* en pacientes con VIH- SIDA que son tratados en el Hospital Nacional de Occidente, considerando que la mayoría de pacientes VIH positivos que son ingresados por síntomas meníngeos , no han iniciado ningún tipo de tratamiento anti retroviral , por lo que cuentan con los suficientes factores de riesgo para ser afectados por esta infección oportunista.

Formulando los siguientes objetivos: Determinar la prevalencia de infección meníngea por *Criptococo* en pacientes con VIH – SIDA, determinar los factores de riesgo asociados mas frecuentes a la infección meníngea por *criptococo*, categorizar la edad, sexo, ocupación, estado civil y procedencia mas frecuente de los pacientes.

II. ANTECEDENTES

La infección por *Cryptococcus* es una enfermedad oportunista en alza, probablemente debido al aumento de las condiciones de inmunocompromiso, entre las cuales se distingue mayoritariamente el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). (1)

En algunos países con alta prevalencia de VIH, la meningitis criptocócica se ha vuelto la primera causa de meningitis adquirida en la comunidad. La infección del Sistema Nervioso Central por criptococo, se presenta con una clínica en general inespecífica y el diagnóstico se realiza en base a los hallazgos del líquido cefalorraquídeo. (3)

La terapia busca no sólo erradicar el microorganismo, sino también manejar el aumento de la presión intracraneana que se observa en un porcentaje importante de los pacientes. (1)

Antes de la aparición de los antifúngicos, esta enfermedad era altamente letal.

Diferentes esquemas terapéuticos se han probado, fundamentalmente en base a Anfotericina B, azoles y flucitosina. (1)

La criptococosis es una enfermedad causada por las especies pertenecientes al complejo *Cryptococcus neoformans*, éste se encuentra formado por: *C. neoformans* (var. *neoformans* y var. *grubii* y *C. gattii*). (1)

Los métodos para la caracterización de las cepas del complejo *C. neoformans* utilizados mundialmente son fenotípicos como la serotipificación con sueros específicos (Ikeda 1982) y genotípicos como la PCR fingerprinting con primer M13 (Meyer 1999), la PCR - RFLP (Meyer 2003) y determinación de tipo apareamiento o tipo sexual. (1)

Las cepas de *C. neoformans* var. *neoformans* son serotipo D genotipo VN IV, las cepas de *C. neoformans* var. *grubii* son serotipo A y pueden ser genotipo VN I ó VN II, existe también cepas híbridas que pueden ser serotipo A, D o AD y genotipo VN III que surge de las combinaciones de VNI, VN II y VN IV. (1)

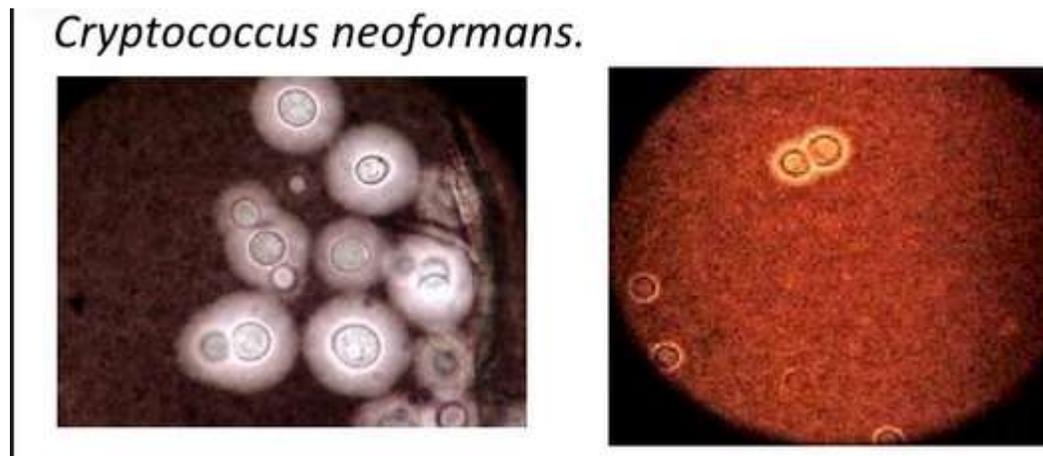
Las cepas de *C. gattii* pueden ser serotipo B o C e, independientemente del mismo, pueden ser genotipo VG I, VG II, VG III y VG IV (Kwon-Chung 1992; Meyer 2003; Ikeda 1982). (1)

La criptococosis producida por la especie *C. neoformans* es oportunista y cosmopolita. Se presenta más comúnmente como una meningoencefalitis asociada a pacientes con SIDA y con otros desordenes de la inmunidad, aunque, se han sido diagnosticados casos en pacientes inmunocompetentes. (1)

La criptococosis causada por *C. gattii* se encuentra más frecuentemente asociada a individuos inmunocompetentes. El diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico, pero el principal problema es el sub-diagnóstico, principalmente en pacientes HIV negativos, donde el médico difícilmente sospecha esta micosis. (3)

La criptococosis, como todas las micosis, no es de notificación obligatoria y por lo tanto no existen registros históricos que permitan estimar la prevalencia de esta micosis en la población de Guatemala. (3)

El hongo normalmente tiene su hábitat en el medio ambiente donde estaría principalmente asociado a la excreta de aves y material vegetal en descomposición. (1) Comúnmente, la reproducción de esta levadura es de tipo asexual por medio de brotación. La infección se adquiere por vía inhalatoria, sin embargo, se encuentra en discusión la naturaleza de las partículas infectivas. Se postula que podrían ser aerosoles de levaduras disecadas o basidiosporas. (1)



Las basidiosporas son producidas tras la conjugación de células de tipo de apareamiento o “mating type” opuestos “ α ” y “a” (reproducción sexual). La reproducción sexual es heterotálica y para que ocurra dos cepas de un mismo serotipo y distinto “mating type” deben conjugarse. (1)

Este tipo de reproducción, de ocurrir en la naturaleza, posibilitaría la liberación de partículas infectivas en el ambiente y sería una importante fuente de variación genética. (1)

Está demostrado que la virulencia del complejo *C. neoformans* depende de múltiples determinantes que pueden actuar o no en forma conjunta entre los que se incluye el tipo de apareamiento (Kwon-Chung 1992; Wickes 1996) y el genotipo. (2)

El 98-99% de los aislamientos de *C. neoformans* ambientales y clínicos son mating type "α". Los aislamientos con mating type "a" descriptos pertenecen a la var. *neoformans*. El "mating type "a" de la var. *grubii* se creía extinto, pero recientemente se detectó un grupo de cepas clínicas con estas características geográficamente restringidos a la región de Botswana (Litvinstseva 2005). (2)

Este descubrimiento ha estimulado la investigación de distintos grupos de trabajo para determinar la existencia y distribución global de aislamientos poco frecuentes con potencial para reproducción sexual. Además, nuevas cepas híbridas y cepas aneuploides han sido descritas (Bovers 2008, Xiaorong 2007). Aparentemente, existen diferencias regionales respecto a la distribución de los genotipos, cepas híbridas, serotipos y tipos sexuales. (1)

Los antecedentes de distribución y frecuencia de aislamientos de *C. neoformans* y *C. gattii* en Argentina son escasos. En un trabajo realizado por el hospital Muñiz (Bava 1997) se describieron 253 casos de pacientes con criptococosis diagnosticados entre 1983 y 1993. El 92% se encontraba asociado a SIDA, del 8 % restante 4 casos fueron producidos por *C. gattii*. (2)

En una encuesta realizada durante el año 2004 entre 72 laboratorios de la Red Nacional de laboratorios de Micología de Argentina (RNLM) (Davel 2007) se observó que la criptococosis ocupaba el segundo lugar en frecuencia con 328 casos, correspondiente al 20% de las micosis profundas diagnosticadas durante ese año. (3)

El advenimiento de la pandemia del SIDA ha originado un aumento de la incidencia de la meningoencefalitis criptocócica del 2 al 12%, modificaciones en la presentación clínica y cambios en su tratamiento. (5)

El SIDA es el factor predisponente en alrededor del 80 – 90% de las infecciones criptocócicas. La meningitis por *C. neoformans* es la tercera causa de afectación del SNC en pacientes con SIDA después del complejo Demencia – SIDA y la toxoplasmosis. (5)

En aquellos países donde los pacientes infectados por VIH acceden a la terapia antiretroviral altamente efectiva (TARV) la incidencia de las infecciones oportunistas se redujo en forma espectacular. (5)

En la práctica clínica, esta infección oportunista continua siendo frecuente en aquellos pacientes que no desean recibir el TARV, no acceden al mismo o este fracasa. Se ha observado que los factores demográficos no son un factor de riesgo para la meningitis criptocócica.

En la casuística Nacional, reportada por el Programa Nacional de SIDA del Ministerio de Salud Pública, en el Informe Epidemiológico VIH – SIDA 30/6/03, la criptococosis ocupa el 8º lugar entre las afecciones oportunistas del paciente con SIDA. (6)

En la Cátedra de Enfermedades Infecciosas la criptococosis junto a la toxoplasmosis son las dos infecciones oportunistas más frecuentes del sistema nervioso central . (5)

El *Cryptococcus neoformans* puede causar infección en piel, pulmón, encéfalo y meninges, siendo la forma de presentación clínica más común en pacientes VIH positivos la meningoencefalitis. (6)

La afectación del SNC es consecuencia de la diseminación, primero linfática y luego hemática, del germen a partir del aparato respiratorio, que es la puerta de entrada. La composición química del cerebro así como la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria eficaz, explica esta localización predominante.(6)

Debido a la inmunodepresión, la reacción inflamatoria meníngea puede ser escasa o nula y la irritación meníngea puede estar ausente, lo que explica las formas de presentación oligosintomáticas. (7)

Es por esta razón, que frente a un paciente VIH positivo con fiebre, sin foco clínico o clínica paucisintomática, uno de los planteos diagnósticos es la meningoencefalitis por *C. neoformans*, la cual deberá ser siempre investigada. (6)

El líquido céfalo raquídeo (LCR) presenta alteraciones inespecíficas y la presión de apertura está elevada con frecuencia. Al analizar el sedimento del LCR en microscopio con tinta china se evidencia la presencia de levaduras con una sensibilidad del 70- 80% aproximadamente. (6)

La tomografía axial computada (TAC) de encéfalo se debe realizar en búsqueda de hidrocefalia, puede observarse criptocomas en menos del 10% y es normal en la mayoría de los casos. (5)

La confirmación diagnóstica no ofrece mayores problemas en esta localización al obtener cultivos positivos del LCR en el 90% de los casos. Esto se asocia con hemocultivos positivos para criptococo en el 67% y urocultivos positivos en el 30%. (5)

Un pequeño número de cultivos pueden ser negativos, no descartando la infección por *Cryptococcus*. Se puede deber a que el número de *Cryptococcus* en el líquido estudiado es muy bajo en etapas tempranas de la enfermedad, o por procesamiento inadecuado de la muestra como ser por la desecación. (7)

Al teñirse el LCR, con tinta china, nos permite detectar el hongo. Este examen lo debe realizar un parasitólogo con experiencia en el tema, que observe la nitidez del límite entre la cápsula y la pared celular.

A menudo se confunden artefactos con *Cryptococcus* cuando se ignora los detalles de la estructura celular. La detección de antígeno capsular polisacárido del *C. neoformans* en sangre o en LCR es un procedimiento con una sensibilidad de 90% y alta especificidad. (8)

Por lo que esta prueba puede ser usada como screening en pacientes VIH positivos con fiebre, sin claro foco de origen (14). Un porcentaje bajo puede dar falsos positivos en sangre por la presencia de factor reumatoideo(13). Otro problema es la falta de estandarización entre los fabricantes por lo que los títulos no son comparables si no se considera el equipo utilizado.

EPIDEMIOLOGIA

La criptococosis es infrecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos.

El CDC(Center for Disease Control) de Atlanta indica que sólo el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad.

El *Cryptococcus neoformans* se ha aislado de frutas cítricas, verduras, leche, excremento de palomas y otras aves. Las excretas de las palomas contienen los serotipos A o D (*C. neoformans* var. *neoformans*), mientras que el *C. neoformans* var. *gatti* se ha aislado de los desperdicios que rodean a los eucaliptos de las especies *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*; las cepas aisladas son del serotipo B. (17)

Las palomas y otras aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que albergan en su organismo al *C. neoformans* sin desarrollar la enfermedad debido a que su elevada temperatura corporal es de aproximadamente 42° C. En estas condiciones el microorganismo sobrevive pero no se desarrolla. La viabilidad de las levaduras

encapsuladas en las excretas de las aves se debe a factores como la humedad, la alcalinidad y presencia de productos nitrogenados, lo que les permite permanecer viables hasta más de dos años. Por ese motivo se ha aislado el *C. neoformans* var. *neoformans* de sitios donde se acumula el excremento de las palomas, como cornisas, cúpulas y áticos de edificios viejos, en pajares de establos y segadoras de heno.

A pesar de que el criptococo se ha aislado de la leche y sus productos, y de algunas frutas cítricas, su ingestión no representa un problema clínico; en el caso de la leche es destruido por el proceso de pasteurización.

En México, el hongo se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectados en áreas urbanas; en menor proporción de verduras, frutas y excremento de otras aves.

El *Cryptococcus neoformans* es responsable de la mayoría de las infecciones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En cambio el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* se ha relacionado más con infecciones en individuos inmunocompetentes, y existe en zonas tropicales y subtropicales.

Entre los criadores de palomas, trabajadores de establos y gallineros no es más frecuente la enfermedad; sólo tienen títulos elevados de anticuerpos específicos.

Los individuos inmunocomprometidos que pueden desarrollar la infección padecen desnutrición, sarcoidosis, enfermedades de la colágena como lupus eritematoso sistémico, leucemia, linfoma, diabetes o han recibido trasplante. Sin embargo, también hay casos sin compromiso inmunológico

Es más frecuente en hombres y en pacientes con SIDA, con relación de 4:1, tal vez debido a la mayor exposición de los hombres a este microorganismo.(17)

Patogénesis y Presentación clínica

La forma de contagio probablemente es por vía aérea, mediante la inhalación de pequeñas levaduras o posiblemente esporas. La primo infección pulmonar es frecuentemente asintomática. Ésta puede ser erradicada o bien contenida en granulomas..(9)

Sin embargo, dependiendo de los factores del hospedero, el inóculo y posiblemente la virulencia del organismo, éste se podría diseminar rápidamente o después de un período

de latencia a sitios extra pulmonares, con particular predilección por el cerebro (Bicanic2005). (1)

Se ha descrito un modelo en ratas, que podría reflejar la infección latente en un hospedero inmunocompetente como el hombre. En este modelo, la infección pulmonar es controlada sin ocurrir diseminación, pero las células criptocócicas permanecen al menos 18 meses dentro de granulomas intersticiales de macrófagos y células epiteliales. (8)

Al disminuir la respuesta inmune mediante la administración de corticoides, hay aparición de levaduras extracelulares y diseminación extrapulmonar (Goldman 2000).

Se ha visto que la protección frente a la infección esta relacionada fundamentalmente con la respuesta inflamatoria granulomatosa, la cual depende de la inmunidad celular y que involucra tanto linfocitos CD4 y CD8 además de un patrón Th1 de liberación de citoquinas (TNF- α , IFN- γ , IL-6) (Bicanic 2005). (1)

En los pacientes VIH (+) la infección suele cursar de forma más aguda, con mayores cargas de criptococo y con menor repuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo(LCR). Típicamente ocurre en paciente con recuento CD4 menores de 100/microL. (Bicanic 2005). (1)

Los síntomas generalmente aparecen en un período de una a dos semanas. Los tres síntomas más comunes son: fiebre, compromiso del estado general y cefalea. La rigidez de cuello, fotofobia y vómitos son vistos solamente en un cuarto a un tercio de los pacientes. Otros síntomas que sugieran enfermedad diseminada son tos, disnea y rash cutáneo. Raramente se presenta de forma fulminante (Cox 1997, Murakawa 1996). (2)

En los pacientes VIH (-) existe una alta variabilidad en la presentación clínica. Usualmente tienen síntomas por un período de tiempo mayor, incluso varios meses previos al diagnóstico. La mayoría de los pacientes (hasta 90%) se presenta con signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis sub aguda. La fiebre esta presente sólo en el 50% de los casos. La cefalea, fiebre, cambios de personalidad y coma, se desarrollan dentro de un período habitualmente de 2 a 4 semanas (Pappas 2001, Cox 1997). (9)

El examen físico habitualmente es poco esclarecedor. Un 24% tienen un estado mental alterado al momento del examen, y solo un 6% tiene déficit focal neurológico. Puede haber también manifestaciones sistémicas como taquipnea y lesiones cutáneas similares a

molusco contagioso. Rara vez hay pérdida de visión o de audición (Murakawa 1996, Bicanic 2005). (1)

El cuadro clínico de la criptococosis es diferente en pacientes con SIDA y en los no infectados con el VIH. En individuos inmunocompetentes la infección es autolimitada y poco sintomática. La enfermedad diseminada ocurre en huéspedes con alteraciones inmunológicas o con enfermedades debilitantes como linfomas, leucemias, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus descompensada y especialmente en pacientes con SIDA. Se presenta en forma aguda en pacientes con VIH, en pacientes bajo tratamiento con corticoides o en pacientes con neoplasias hematológicas.

En otro tipo de enfermos la infección puede tener una evolución crónica. La mayoría de los pacientes tiene síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre y malestar general. Los hallazgos físicos son escasos y no orientan el diagnóstico; los signos meníngeos, los signos neurológicos focales o las convulsiones son infrecuentes. Es importante que el médico mantenga una alta sospecha de esta enfermedad para llegar al diagnóstico. De acuerdo al órgano afectado la enfermedad puede ser pulmonar, cerebral, cutánea, ósea o diseminada

Criptococosis pulmonar

En pacientes inmunocompetentes la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar desde asintomática a grave. Las infecciones asintomáticas sólo se descubren por rayos X. En estos casos las lesiones son pequeñas y pueden pasar inadvertidas; además, algunas lesiones curan sin formar granulomas

Sólo 5 a 25% de los pacientes con SIDA padecen tos y disnea. Algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas. En estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%. Solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos, y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Más tarde la fiebre se vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso, y tos productiva con expectoración mucoide, rara vez hemoptoica. (20)

En la criptococosis pulmonar fulminante hay fiebre continua elevada, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Las lesiones pulmonares pueden afectar un solo lóbulo o ser bilaterales.

Al examen físico se detecta hipoventilación, disminución de los movimientos de amplexión y amplexación, disminución del ruido respiratorio alveolar, submatidez o matidez a la percusión y en algunos casos, roce pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar.

En la criptococosis miliar se pueden detectar estertores crepitantes en el ápice y en la base del pulmón.

Radiografía de tórax. Se observan infiltrados intersticiales con tendencia a la organización; también puede observarse linfadenopatía hilar. Si curan, estas lesiones desaparecen o forman un pequeño granuloma que a veces se calcifica.

Al progresar la enfermedad, aparece un infiltrado más amplio y difuso que afecta las áreas apicales y basales pulmonares. Se observan claramente los vasos y sombras nodulares. En enfermos con SIDA o inmunocomprometidos, la infección se exagera; se extiende a todo el pulmón y puede causar una neumonía intersticial bilateral. Otros pacientes tienden hacia la consolidación segmentaria o cavitaria, o bien a la producción de derrame pleural. Los infiltrados peribronquiales son extensos; la producción de fibrosis es mínima; la necrosis por caseificación y las calcificaciones son excepcionales. En los enfermos con linfomas y leucemia la criptococosis miliar se asemeja a la tuberculosis. Las lesiones están formadas por pequeños gránulos gelatinosos en todo el campo pulmonar. Posteriormente pueden formar granulomas.

En los enfermos de SIDA la criptococosis puede cursar concomitantemente con neumonía producida por *Pneumocystis carinii*. (16)

Criptococosis del Sistema Nervioso Central (SNC)

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta usualmente como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica; en ocasiones con lesiones granulomatosas (criptococoma) o pseudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos; la meningoencefalitis en el 2% y los criptococomas en el 1%. (18)

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis del SNC difieren entre los pacientes con VIH y los que no lo tienen. Los pacientes sin SIDA generalmente tienen sintomatología crónica, incluso varios meses antes de que se realice el diagnóstico. En el 70 a 90% de los pacientes, la criptococosis se presenta como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis. El paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular; puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa; fiebre intermitente de 38°C acompañada de escalofrío y sudación que dura el mismo tiempo que la cefalea; síndrome de hipertensión intracraneana con cefalea, papiledema, diplopía, náusea y vómito. También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Datos neurológicos al evolucionar la enfermedad: rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello; signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos.

Los cambios de personalidad, pérdida de la memoria, letargia y coma se desarrollan en promedio en cuatro a seis semanas. Hay casos sin cefalea, náusea, vómito, ni datos de irritación meníngea; rara vez ocurre parálisis de los nervios craneales. Ocasionalmente la lesión meningovascular se manifiesta en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales muy semejantes a los de la sífilis meningovascular. (23)

La afectación ocular se expresa por neurorretinitis: fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. En algunos pacientes la sintomatología de hipertensión intracraneana se acompaña de depresión de conciencia, que no responde al tratamiento médico y que rápidamente lleva a la muerte. Si los pacientes logran recuperarse, generalmente quedan con secuelas de diverso grado de severidad. Por eso es importante realizar el diagnóstico lo antes posible.

El examen de LCR muestra hiperproteínorraquia; pleocitosis de más de 100 leucocitos/mL con predominio de monocucleares; el promedio de proteínas puede ser de 160 mg/dL.

En la TAC de cráneo se puede observar atrofia subcortical, edema cerebral y dilatación moderada del sistema ventricular.

El criptococoma o granuloma coccidoidal es infrecuente. Se localiza en el cerebro y puede causar cefalea, náusea, vómito, somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, nistagmo, vértigo, deterioro mental variable, desde irritabilidad hasta psicosis, estado de coma y hemiparesia.

El diagnóstico clínico es difícil debido a lo inespecífico de la sintomatología. Debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos que presenten cefalea, fiebre y signos y

síntomas neurológicos. En pacientes inmunocompetentes debe sospecharse cuando tengan un cuadro clínico sugestivo de meningitis subaguda o crónica y el antecedente de tener contacto con aves, principalmente palomas. (25)

Se debe realizar una punción lumbar para el diagnóstico definitivo por la presencia de criptococos.

La medición de presión de apertura y el examen minucioso del LCR con tinta china permite establecer el diagnóstico en el 50% de los pacientes. En los pacientes con SIDA la sensibilidad de la prueba aumenta al 75%.²⁶ La presión de apertura en la mayoría de los casos se encuentra marcadamente elevada. En los pacientes con VIH es superior a 200 mm de agua. Las células del LCR en pacientes con SIDA son muy escasas: 0 a 50 células/mm³ y en pacientes sin SIDA se elevan de 20 hasta 200 células/mm³, con predominio de mononucleares.

La glucosa en el LCR se encuentra en límites normales o ligeramente disminuida. La hipertensión endocraneana puede evidenciarse de manera indirecta en la TAC por el borramiento de surcos y cisternas, que son signos de los mecanismos de compensación, es decir, salida de LCR hacia el espacio subaracnoideo espinal.

El diagnóstico concluyente se basa en el cultivo del microorganismo en el LCR. El resultado es positivo en 90% de pacientes sin SIDA. El cultivo se realiza con unos 5 mm³ de LCR. Las levaduras tardan tres a cuatro días en desarrollarse en el medio de cultivo.

Si se hacen varias pruebas de laboratorio, aumenta la sensibilidad diagnóstica. (23)

La detección de antígeno capsular de criptococo en LCR tiene una sensibilidad de 90% en pacientes con SIDA y es discretamente menor en los pacientes sin SIDA. La prueba debe realizarse cuantitativamente con diluciones seriadas. Los títulos de dilución son directamente proporcionales a la cantidad de hongos en el organismo. La prueba es útil para valorar el resultado del tratamiento y para predecir recaídas en pacientes sin SIDA, pero no

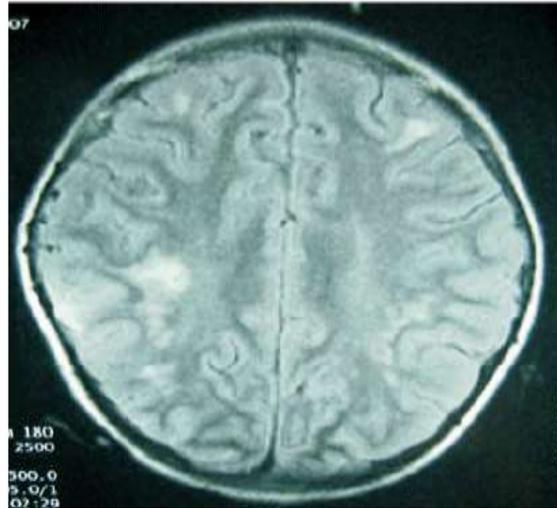


Fig. 2. Resonancia magnética cerebral donde se aprecia lesión en región parietal derecha y frontal izquierda compatible con criptococoma.

en pacientes con SIDA. Los pacientes con SIDA con hemocultivos positivos para *C. neoformans* deben ser sometidos a una punción lumbar para descartar infección en el SNC. Imagenología. La TAC y la RM deben realizarse antes de la punción lumbar. Puede detectarse hidrocefalia que requiere la colocación de una derivación aurículoventricular. También se pueden detectar granulomas en el parénquima cerebral.

Criptococosis cutánea primaria

Este padecimiento ocurre en forma regular en pacientes inmunosuprimidos. Suele ser una manifestación de la enfermedad diseminada y sucede en 10 a 15% de los casos. En algunos pacientes la vía de entrada del microorganismo es por una solución de continuidad en la piel.

Las lesiones se desarrollan alrededor de una herida de donde el criptococo puede diseminarse internamente. Tienen forma de pápulas, pústulas acneiformes o abscesos que con el tiempo se ulceran.

En pacientes inmunocompetentes las lesiones son chancriformes y limitadas; generalmente involucionan espontáneamente; en otros casos dejan lesiones nódulo-granulomatosas.

En pacientes con SIDA, esta forma se ve en el 10% de los que cursan con criptococosis diseminada. Las lesiones se desarrollan especialmente en el cuello y en la cabeza; pueden ser similares a las producidas por el virus del Molluscum contagiosum.

La criptococosis mucocutánea es menos frecuente que la cutánea. Las lesiones se presentan en forma de nódulos, granulomas o úlceras profundas o superficiales, y son focos secundarios de otros focos de infección. (22)



Criptococosis cutánea secundaria

Es más común que la primaria; se presenta por diseminación hematológica a partir de un foco meníngeo o pulmonar. Afecta principalmente cara, cuello y miembros. Las lesiones son ulceraciones superficiales con necrosis y formación de escaras, o bien lesiones trombóticas profundas muy destructivas; se inician como un absceso frío que se desarrolla en un área amplia y profunda de necrosis con formación de costras y esfacelo. Las lesiones deben diferenciarse de la celulitis bacteriana y de las lesiones herpéticas. En los pacientes con SIDA las lesiones aparecen en la cara y el cuello; tienen el aspecto de molusco contagioso.(22)

Criptococosis ósea

Esta forma clínica, es secundaria a la diseminación de un foco pulmonar, un foco meníngeo o de ambos. Como en otras enfermedades micóticas, los criptococos tienen predilección por las prominencias óseas, los huesos del cráneo y las vértebras. En la radiología se detectan lesiones múltiples, discretas, ampliamente diseminadas, destructivas, de evolución crónica. Los síntomas más frecuentes son inflamación y dolor de la zona afectada. Una lesión ósea aislada puede ser la única manifestación de la enfermedad.

Puede haber periostitis, osteofibrosis y osteolisis.

Ocasionalmente se ven fístulas que drenan material mucoso o seropurulento hacia la piel.

Examen histopatológico. Si no se demuestra la presencia de levaduras encapsuladas mediante tinciones especiales, la infección puede confundirse con un sarcoma osteógeno o con enfermedad de Hodgkin debido a lo similar de la imagen histológica. (20)

Criptococosis diseminada

Es una forma infrecuente que generalmente es secundaria a un foco infeccioso pulmonar. Los sitios que más afecta son los ojos, el corazón, la próstata y los testículos; menos frecuentemente el hígado, donde el dolor puede simular un abdomen agudo. La infección masiva de las suprarrenales puede dar signos de enfermedad de Addison. La coriorretinitis criptocócica puede ocurrir por diseminación hematológica o por extensión directa a partir del espacio subaracnoideo.

La próstata puede ser un reservorio de *C. neoformans* y ser causa de recidivas en pacientes tratados aparentemente con éxito con anfotericina B. Menos del 10% de los enfermos con SIDA presenta fungemias aisladas. Hay pacientes con cultivos negativos y con antígeno positivo. Rara vez, ciertas lesiones extraneurales pueden deberse a la inoculación directa de esta levadura, incluyendo la linfadenitis esporotricócica, la queratitis o la peritonitis como complicación de una diálisis peritoneal. (15)

El diagnóstico clínico es difícil porque las formas de presentación son inespecíficas; en consecuencia, el diagnóstico definitivo es el microbiológico. Esto es especialmente cierto en casos de meningitis en pacientes con SIDA, cuyo líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele mostrar alteraciones o si las hay, son mínimas. La muestra adecuada debe seleccionarse de

acuerdo a la localización de la criptococosis: LCR, sangre, secreciones de la vía respiratoria, piel, orina.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz es fundamental para evitar que el curso natural de la enfermedad produzca secuelas neurológicas severas o incluso la muerte (Saha 2006).

En pacientes VIH (+) en que se sospecha enfermedad del sistema nervioso central, se deben descartar lesiones focales con imágenes cerebrales. previo a la realización de la punción lumbar (Saag 2000). Entre las lesiones focales más frecuentes en pacientes VIH(+) destacan toxoplasmosis, linfoma primario del SNC y criptococoma. (10)

La primera aproximación al diagnóstico de meningitis criptocócica es el análisis de LCR. En pacientes inmunocompetentes produce un recuento celular elevado con predominio linfocitario, en cambio, en pacientes VIH (+) el recuento de leucocitos puede ser normal. Las proteínas generalmente están elevadas y la glucosa baja (Bicanic2005). (1)

En todas las muestras de LCR de pacientes inmunocomprometidos o en las muestras con alteración de concentración de glucosa, proteínas o linfocitos sin una adecuada explicación, se debe descartar la meningitis criptocócica (Denning 2003). (4)

Tradicionalmente, el diagnóstico de meningitis criptocócica se realiza de forma directa mediante cultivos de *C. neoformans* o demostración de levaduras encapsuladas en preparaciones con tinta china de LCR (Gade 1991). Este último examen tiene una sensibilidad de 70-90% de los pacientes VIH (+) pero sólo un 50% en pacientes VIH (-), debido a la diferente carga de microorganismos en LCR (Bicanic 2005). (1)

El cultivo se debe realizar en medios para hongos como el agar Sabouraud dextrosa, donde el *C. neoformans* forma colonias blancas de aspecto mucoide. Su temperatura óptima de crecimiento es entre los 30-35°C (Bicanic 2005) y debe ser incubado por un mínimo de 21 días (Denning 2003). (4) (1)

El cultivo para criptococo, método considerado como Gold Standard, posee una baja sensibilidad (50-80%) y tiene la desventaja de entregar el resultado en diferido (Saha2006). La alta proporción de falsos negativos se puede explicar porque se procesan pequeños volúmenes de muestra (<5ml), no se utilizan los medios especiales para hongos, a pesar que

el *C. neoformans* puede crecer en medios convencionales, o los cultivos son desechados antes de tiempo (Denning 2003). (4)

El diagnóstico indirecto de meningitis criptocócica mediante serología es una técnica rápida que detecta antígenos capsulares en sangre o LCR. Este método puede utilizarse como complemento a los métodos directos para el diagnóstico clínico inicial (Saha2006). (11) Existen dos técnicas disponibles para la detección de antígeno polisacárido capsular: la aglutinación con látex y el inmunoensayo enzimático. Ambos métodos son rápidos y poseen un rendimiento similar (Gade 1991). Se prefiere, debido a su menor costo, la técnica de aglutinación con látex (Wheat 2006). (1)

En pacientes inmunocomprometidos la detección de antígenos es positiva en más del 95% de los casos (Denning 2003) La especificidad de estos exámenes es de alrededor de 95%. Causas de falsos positivos incluyen: factor reumatoideo, reacciones cruzadas con otros microorganismos como el *Trichosporon asahii* y *Capnocytophaga canimorsus* y contaminación de la muestra(Wheat 2006). (4)

Altos títulos basales de antígeno capsular en sangre o LCR se correlaciona con alta mortalidad durante el tratamiento agudo y mayor riesgo de recaídas durante la etapa de mantención. Sin embargo, el uso de niveles de antígeno tiene un rol limitado en la evaluación de respuesta a terapia antifúngica. No existe correlación entre los cambios en títulos de antígenos capsulares y resultados de tratamiento inicial o riesgo de recaídas en etapa de mantención (Powderly 1994). (13)

Los antígenos también pueden ser medidos en sangre, especialmente en pacientes VIH (+)en quienes una antigenemia positiva, a pesar de no presentar síntomas, requiere estudio de LCR para descartar meningitis criptocócica. La antigenemia persistente, aun con el resto del estudio negativo, es indicación de tratamiento específico (Feldmesser 1996). (7) Los anticuerpos contra *C. neoformans* pueden ser demostrados tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedad criptocócica. La medición de estos anticuerpos no es útil para el diagnóstico de meningitis criptocócica (Bicanic 2005, Wheat 2006). (1)

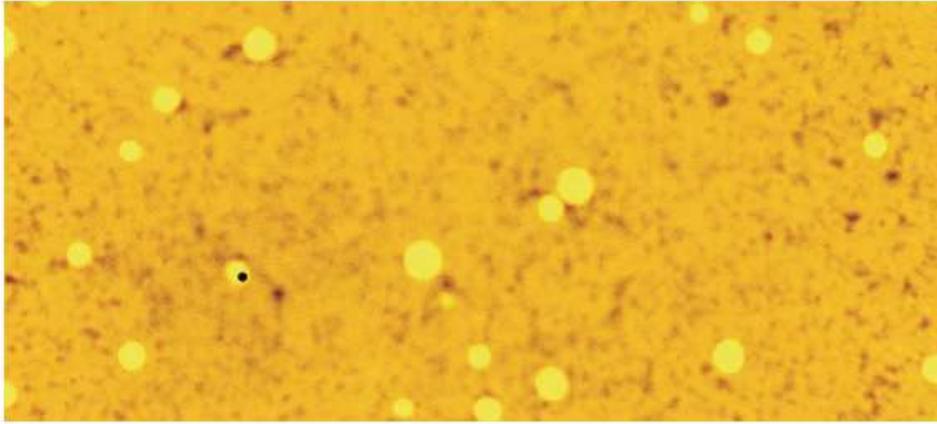


Fig. 1. Tinción del LCR con tinta china mostrando numerosas levaduras de *Cryptococcus neoformans*.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la erradicación de la infección mediante antifúngicos y el control del aumento de la presión intracraneal (Saag 2000). (1)

Erradicación de la infección

Tres drogas antifúngicas han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de meningitis criptocócica asociada a VIH (+) (Bicanic 2005, Saag 2000):

- Anfotericina B: antifúngico polieno que actúa uniéndose a componentes de la membrana celular del hongo aumentando su permeabilidad y la salida de iones. Entre los efectos adversos más importantes se encuentra la nefrotoxicidad.
- Fluconazol: triazol que inhibe la síntesis de ergosterol, componente de la membrana celular de los hongos. Sus efectos adversos se deben a la inhibición del citocromo P450 con la consecuente interacción con otras drogas.
- Flucitosina: antifúngico que en presencia de una enzima que se encuentra en células bacterianas y fúngicas se convierte en 5-fluoruracilo, un análogo de pirimidina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.

Entre los efectos adversos se incluyen mielosupresión y alteraciones gastrointestinales.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B han sido probadas en meningitis criptocócica, presentando un menor perfil de toxicidad y menos efectos adversos en comparación a su formulación clásica, siendo una alternativa útil en pacientes seleccionados, como por ejemplo con insuficiencia renal (Saag 2000, Sloan 2009). La flucitosina como monoterapia produce rápida resistencia, lo que no ocurre en combinación con anfotericina B (Bicanic 2005, Saag 2000). (1)

Ensayos clínicos demuestran que la terapia combinada con flucitosina y anfotericina B se asocia a aumento de la tasa de esterilización de LCR y disminuye la mortalidad a las dos semanas de tratamiento en comparación a Anfotericina B o fluconazol aislados. (van der Horst 1997). (13)

El esquema sugerido en EEUU y Europa consiste en una primera etapa de inducción compuesta por la combinación de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día en una dosis diaria endovenosa) con flucitosina (100 mg/kg/día dividida en 4 dosis, vía oral) durante las dos primeras semanas (Saag 2000, Denning 2003). Las recaídas están particularmente asociadas a la ausencia de flucitosina durante las primeras dos semanas de tratamiento (Saag 1999). Si la flucitosina no está disponible, es aceptable el tratamiento con anfotericina B aislada. Luego continuar con la etapa de consolidación con fluconazol 400 mg/día por 8 semanas o hasta que cultivos de LCR sean negativos (Saag 2000). (12)

Una reciente investigación de la Cochrane para el tratamiento de meningitis criptocócica en adultos VIH (+), con énfasis en áreas de recursos limitados, concluyó que no existen estudios que comparen los esquemas de tratamiento usualmente disponibles en estas regiones (Anfotericina B o fluconazol aislados), por lo que no es posible recomendar un esquema sobre otro. La recomendación de tratamiento sigue siendo la combinación de Anfotericina B y Flucitosina (Sloan 2009). (11)

El uso de antifúngicos intratecales o intraventriculares se ha utilizado en pacientes refractarios a tratamiento antifúngico parenteral. Debido a su inherente toxicidad y dificultad de administración se reserva para situaciones de salvataje (Polsky 2006). (14) (15) Por último, es recomendable realizar una terapia de mantención como profilaxis secundaria debido al alto riesgo de recaídas luego del tratamiento agudo. Hay dos elementos claves para prevenir nuevos episodios de meningitis criptocócica: por un lado el control de VIH

mediante terapia antirretroviral agresiva y el uso de terapia antifúngica crónica con fluconazol 200 mg/día. Se recomienda tratamiento a permanencia o bien suspender luego de 12 a 18 meses de exitosa supresión de la replicación viral (Saag 2000). (11)

Manejo de Hipertension Intracraneana

El 50% de los pacientes con meningitis criptocócica asociada a VIH (+) presenta un aumento significativo de la presión de apertura (>25 cm H₂O) probablemente por obstrucción del flujo de LCR a través de las vellosidades aracnoidales. El cuadro generalmente se manifiesta por aumento de cefalea, compromiso de conciencia, papiledema y signos neurológicos focales, especialmente de pares craneanos (Graybill 2000). (11)

El manejo de pacientes con presión de apertura elevada (>20 cm H₂O) se realiza mediante drenaje lumbar percutáneo hasta lograr presiones de cerrado < 20 cm de H₂O o 50% de la presión de apertura inicial. Se debe repetir el procedimiento diariamente hasta obtener presiones de apertura estables. En casos severos (>400 cm H₂O) o refractarios al drenaje lumbar percutáneo se puede instalar un drenaje lumbar. Si a pesar de este manejo se mantienen elevadas las presiones de apertura o progresa el compromiso neurológico, está indicada la derivación ventrículo-peritoneal (Saag 2000). (12)

Pronóstico

Antes del uso de anfotericina, la meningitis criptocócica tenía un curso inevitablemente fatal (Feldmesser 1996, Diamond 1974). (7)

La mortalidad de pacientes con diagnóstico de VIH (+) y criptococosis en la era pre-HAART y luego de la introducción de HAART es de 63,8% y 15,3% al año, respectivamente. Al seguimiento de los pacientes, la mortalidad a los 6, 12, 24 y 48 meses fue de un 32%, 54%, 76% y 92% en el periodo pre-HAART y de un 22%, 25%, 34% y 42% en la era de HAART, observándose que la diferencia en mortalidad entre ambos grupos, se acentúa con el paso del tiempo (Lortholary 2006). (6)

Un estudio retrospectivo comparó las características clínicas y de laboratorio al ingreso de 111 pacientes con meningitis criptocócica. Los factores que se asociaron a un pobre pronóstico incluyeron: condición de base, por ejemplo el uso de corticoides o neoplasia linfocítica; alteración del estado de conciencia; alta carga de microorganismos

medido a través del test de tinta china o títulos elevados de antígenos capsulares en sangre o LCR; cultivos positivos para criptococo en tejido extraneural; baja respuesta inflamatoria (LCR con menos de 20 leucocitos/ml) y presión de apertura aumentada. (3)

III. OBJETIVOS

III.I Objetivo General

- ❖ Determinar la prevalencia de infección meníngea por Criptococo en pacientes con VIH – SIDA.

III.II Objetivos Específicos

- ❖ Determinar los factores de riesgo asociados más frecuentes en la infección meníngea por criptococo.
- ❖ Categorizar la edad, sexo, ocupación, estado civil y procedencia más frecuente de los pacientes.

IV. MATERIAL Y METODOS

PREGUNTA DE LA INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia del Criptococo en pacientes VIH – SIDA con afección meníngea?

¿Intervienen la carga viral, edad, el sexo, ocupación, estado civil para la infección por Criptococo?

VARIABLES

- ❖ Criptococo
- ❖ Factores de riesgo
- ❖ Factores epidemiológicos

OPERATIVIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION
<p style="text-align: center;">Criptococo</p>	<p>Levadura encapsulada, oportunistas, de trasmisión por vía respiratoria, generalmente ocasiona afección a nivel de S.N.C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tinta China positiva para Criptococo de LCR ➤ Prueba de Látex positiva para Criptococo 	<p style="text-align: center;">Cualitativa Nominal</p>

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICION OPERACIONAL	VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION
Factores de Riesgo	Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad	Estatus socioeconómico	Bajo Intermedio Alto	Cualitativa Ordinal
		Escolaridad	Ninguna Primaria Básico	Cualitativa Ordinal
		Vicios y Manías	Diversificado – U Alcoholismo Drogas	Cualitativa Ordinal
		Promiscuidad Sexual	Numero de parejas Sexuales	Cualitativa Ordinal
		Uso de Anticonceptivos	Métodos de barrera	

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICION OPERACIONAL	VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION
Factores epidemiológicos	Caracterización de la población en estudio	Edad	13 – 23 24 – 34 35 – 45 46 – 56 57 – 67 Mayor de 68	Cuantitativa De intervalo
		Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
		Estado Civil	Soltero Casado Unido Viudo Divorciado	Cualitativa Nominal
		Ocupación	Agricultor Con profesión Sin ocupación Otras	Cualitativa Nominal

PERSONAS BAJO ESTUDIO

Tipo de estudio

Descriptivo Prospectivo

Universo

Pacientes del Hospital Nacional de Occidente con VIH – SIDA

Muestra

Pacientes VIH – SIDA ingresados con signos de irritación meníngea o meningitis

Instrumentos

Boleta de recolección de datos

Análisis estadístico

Univariado

ESQUEMA DE TIEMPO

AÑO	ACTIVIDAD
2012	Anteproyecto y protocolo
2013	Trabajo de campo
2014	Informe final

ALCANCES

- Pacientes adultos VIH positivos con clínica de meningitis
- Pacientes a quienes se les realizo las pruebas de Tinta China o prueba de Látex para Criptococo de LCR

LIMITES

- Pacientes a quienes no se les realizo por alguna causa Punción Lumbar
- Pacientes pediátricos y de otros departamentos
- Pacientes sin inmunosupresión

DELIMITACIONES

TEORICA

Medicina Interna

Infectología

GEOGRAFICA

Quetzaltenango

INSTITUCIONAL

Hospital Nacional de Occidente

PERSONAL

Departamento de Medicina Interna

TEMPORAL

Año 2012 - 2014

ESPACIAL

Servicios de Medicina de Hombres y Mujeres

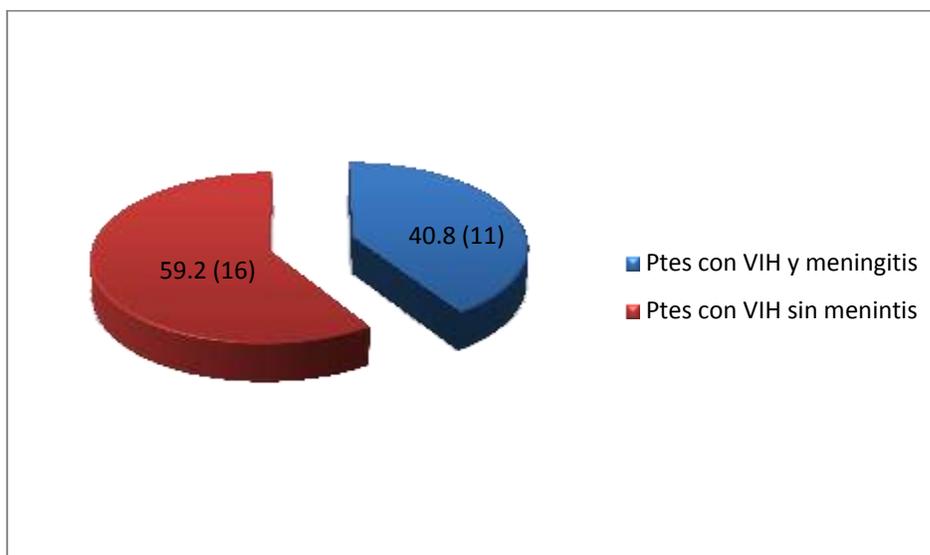
V. RESULTADOS

CONSOLIDADO DE DATOS OBTENIDOS A TRAVES DE LAS BOLETAS DE RECOLECCION DE DATOS

EDAD	SEXO	ESTADO CIVIL	PROCEDENCIA	OCCUPACION	ESTADO SOCIOECONOMICO	ESCOLARIDAD	VICIOS Y MANIAS	PAREJAS SEXUALES	USO DE ANTICONCEPTIVOS	PRUEBA VIH	CARGA VIRAL	PRUEBA DE DETECCION CRIPTOCOCO
38	M	S	Quetgo	Comerciante	Bajo	Primaria	A T	2	Ocasional	Rapida	----- -	Latex y Tinta Ch.
52	M	U	S.M.	Sin ocupacion	Bajo	Ninguna	A T	1	NO	ELISA	----- -	Tinta China
44	M	C	REU	Agricultor	Bajo	Ninguna	A	2	Ocasional	ELISA	----- --	Tinta China
62	M	U	Quetgo	Piloto	Bajo	Basico	A T	2	NO	Rapida	----- --	Tinta China
45	M	C	Quetgo	Comerciante	Bajo	Primaria	A	2	NO	Rapida	----- --	Tinta China
38	M	U	S.M.	Agricultor	Bajo	Ninguna	A T D (marihua na)	3	NO	ELISA	----- -	Tinta China
27	M	S	S.M.	Comerciante	Bajo	Primaria	A T	3	Ocasional	ELISA	----- -	Latex y Tinta China

Grafica No.1

Porcentaje de pacientes con VIH y Meningitis



Fuente: Boleta de recolección de datos

Cuadro No.1

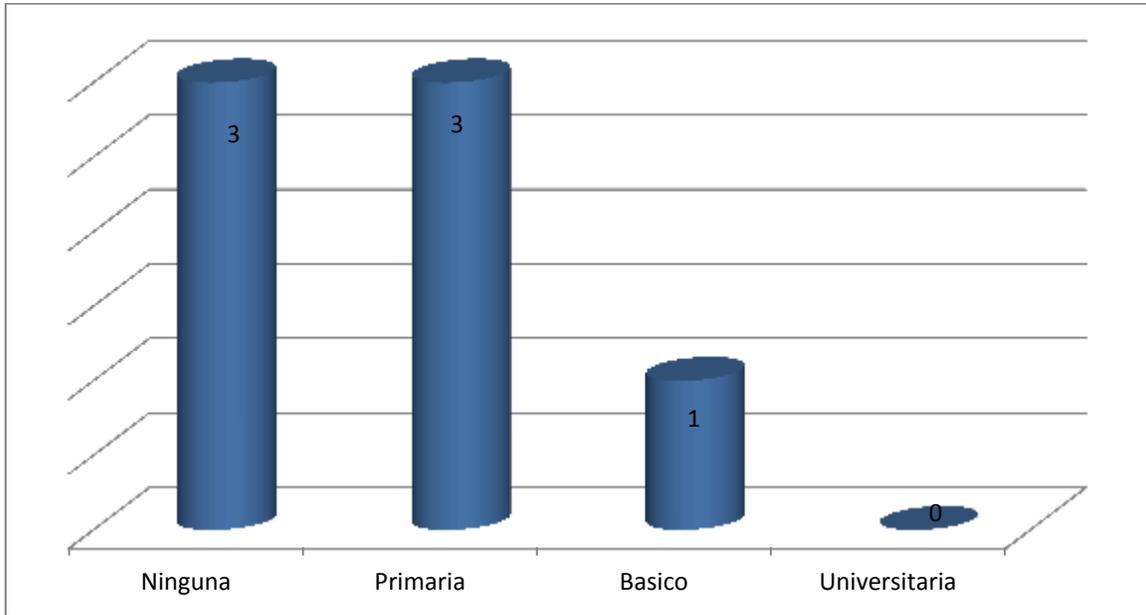
Microorganismo aislado en los pacientes con VIH y Meningitis

Total de Pacientes	Frecuencia
Meningitis por Criptococo	7
Meningitis por otros agentes	4
Total	11

Fuente: Boleta de recolección de datos

Grafica No. 2

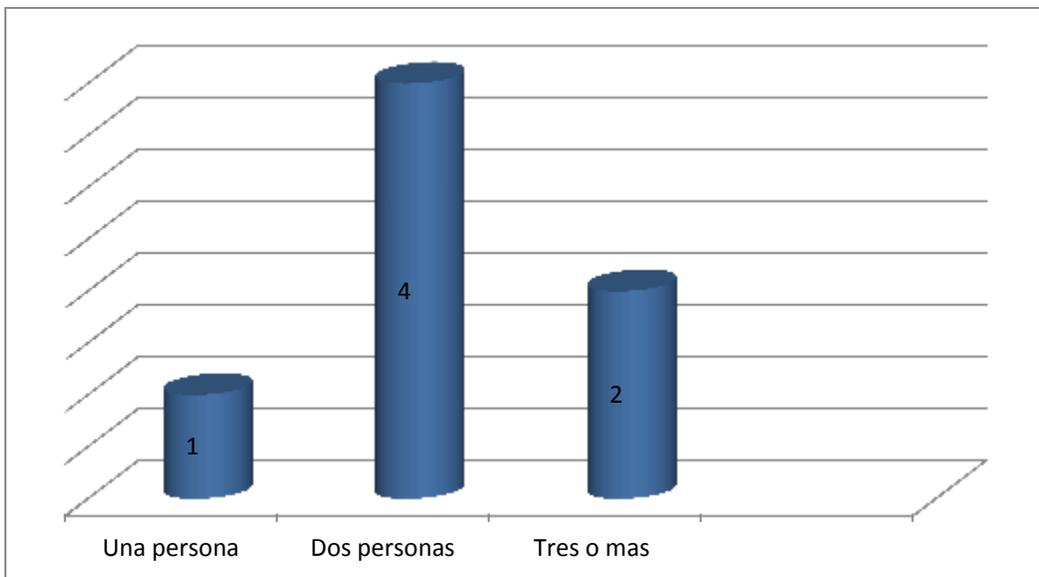
Escolaridad de los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo



Fuente: Boleta de recolección de datos

Grafica No. 3

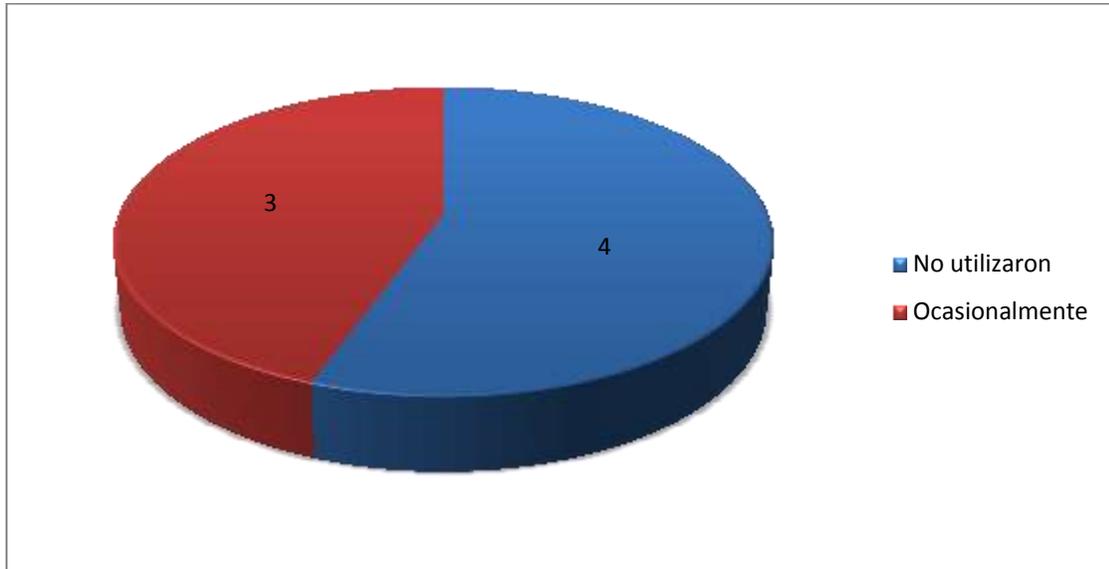
Parejas Sexuales de los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo



Fuente: Boleta de recolección de datos

Grafica No. 4

Uso de métodos de barrera en los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo



Fuente: Boleta de recolección de datos

Cuadro No. 2

Escolaridad de los pacientes en relación con el uso de métodos de barrera de los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo

ESCOLARIDAD		USO DE METODOS DE BARRERA	
		NO	OCASIONALMENTE
NINGUNA	3	2	1
PRIMARIA	3	1	2
BASICO	1	1	0
DIVERSIFICADO	0	0	0

Fuente: Boleta de recolección de datos

Cuadro No. 3

Escolaridad de los pacientes en relación con el número de parejas sexuales de los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo

		PAREJAS SEXUALES		
ESCOLARIDAD		Una	Dos	Tres o Mas
NINGUNA	3	1	1	1
PRIMARIA	3	0	2	1
BASICO	1	0	1	0
DIVERSIFICADO	0	0	0	0

Fuente: Boleta de recolección de datos

Cuadro No.4

Número de parejas sexuales en relación con el uso de métodos de barrera de los pacientes con VIH y Meningitis por Criptococo

		USO DE METODOS DE BARRERA	
PAREJAS SEXUALES		NO	OCASIONALMENTE
UNA	1	1	0
DOS	4	2	2
TRES O MAS	2	1	1

Fuente: Boleta de recolección de datos

PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH – SIDA Y MENINGITIS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE 2013.

63 %

NOTA ACLARATORIA

Se hace constar que a todos los pacientes que fueron sometidos a este estudio se les solicito carga viral o recuento de CD 4, sin embargo no fue posible obtener ese dato debido a que en ese tiempo, en clínica No.1 del hospital no se estuvo realizando esa prueba.

VI. ANALISIS Y DISCUSION

En el presente estudio se estableció que hubo 27 pacientes en total con presencia de VIH – SIDA durante el año 2013, de los cuales 11 presentaron meningitis para un porcentaje de 40.8 % y 16 no presentaron meningitis, para un porcentaje de 59.2%.

También se determinó que de los 11 pacientes con VIH – SIDA y Meningitis, 7 pacientes presentaron Meningitis por Criptococo y 4 pacientes presentaron meningitis por otros agentes etiológicos; dándonos una prevalencia de Criptococo del **63%** entre los pacientes con VIH – SIDA y Meningitis.

Para lo cual nos damos cuenta que la prevalencia de Criptococo es alta en pacientes inmunodeprimidos o infectados con VIH, siendo parte importante de este dato la condición que todos los pacientes eran de bajos recursos económicos, y que al momento del estudio ninguno había iniciado ya tratamiento con antirretrovirales, por lo que se condiciona a un mayor riesgo de infectarse por Criptococo en pacientes inmunodeprimidos que no inician tratamiento con antirretrovirales en etapas precoz o tempranas.

Se determinó que los pacientes infectados con VIH SIDA todos se encontraban dentro del rubro económico con ingresos bajos (0 – 1500 Q mensuales), y de los mismos la mayoría no había tenido acceso a la educación o únicamente habían estudiado hasta primaria, por lo que nos damos cuenta que mientras más pobreza o escasos recursos económicos es mayor la tasa de analfabetismo, ignorancia y pobre educación que son factores de riesgo importantes para la infección con VIH.

También se observó que de los pacientes infectados la mayoría tenía más de un contacto sexual y de los mismos sin la utilización de métodos de barrera, lo cual condiciona de manera lógica el contagio con la infección de VIH. Obteniendo la condición que a mayor pobreza, menor escolaridad; y al tener menor escolaridad es mayor el número de contactos sexuales y menor el uso de métodos de barrera.

El criptococo tiene distribución mundial, se aloja en el suelo, en el polvo, sobre todo contaminado con heces de aves como las palomas, y en el caso de la variedad gattii, con la madera y las hojas del eucalipto en algunas regiones tropicales y subtropicales. Es frecuente en las edades entre 20 y 50 años, y predomina en varones 4/1. En Cuba la variedad aislada es el neoformans, y se ha asociado a la cría de palomas, gallinas, y otras aves de corral.

Factores predisponentes:

- VIH
- Tratamientos esteroideos prolongados
- Linfomas
- Sarcoidosis
- Diabetes Mellitus
- Trasplantes (por los esteroides, porque la cicloserina inhibe el crecimiento del criptococo)

Dentro de los nuevos factores predisponentes, se incluye la novedosa terapéutica inmunosupresora con anticuerpos monoclonales infliximab, agente antiCD11a, efalizumab, adalimumab, y alentuzumab.

Un agente novedoso, antiCD 52, usado en neoplasias de células T y trasplantes de órganos sólidos, causa una notable linfopenia CD4, pero se ha detectado criptococosis además en un gran número de fumadores y neumópatas obstructivos crónicos.

En Estados Unidos padecen criptococosis entre 5 y 10% de los pacientes de sida, pero en África y otros países subdesarrollados esta cifra es mucho mayor. En su estancia en África, uno de los autores, observó casos de esta enfermedad con relativa frecuencia, siempre asociada al VIH. Una serie de autopsias en mineros sudafricanos (con prevalencia de VIH estimada de 24%), identificó 589 casos de criptococosis pulmonar (prevalencia del 7%), mientras solo se había diagnosticado el 1.2% ante-mortem, y una prevalencia del 46.9% de meningitis por criptococo. Muchas veces se confunde la forma pulmonar con tuberculosis o infección por Pneumocystis carinii.

De los enfermos de criptococosis, un 25% pueden ser inmunocompetentes, con la excepción de los portadores de citopenia CD4 idiopática.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1.- En la presente investigación se determinó que la prevalencia de criptococo en pacientes con VIH – SIDA y meningitis fue de 7 pacientes correspondiente al 63% del total de pacientes con meningitis y VIH.

6.1.2.- Se establece que los pacientes en estudio tienen el factor de riesgo más importante, la inmunosupresión, como determinante en el desarrollo de diversas infecciones asociadas.

6.1.3.- Se determinó que el sexo masculino es el más afectado en el curso de una sobreinfección por criptococo, y siendo un determinante esencial que todos los pacientes son de escasos recursos económicos, con múltiples parejas sexuales y sin uso de métodos de barrera.

6. 2 RECOMENDACIONES

6.2.1.- Realizar mediciones tempranas de carga viral o recuento de CD4 en los pacientes con VIH para establecer la etapa en la que se encuentran y evitar infecciones oportunistas.

6.2.2- Iniciar tratamiento antirretroviral temprano en todos los pacientes con VIH y así evitar la progresión rápida de la enfermedad y el riesgo de sobre infecciones.

6.2.3.- Realizar pruebas de detección para Criptococo en todos los pacientes infectados con VIH SIDA y que además presentas signos y síntomas de irritación meníngea y así poder iniciar un tratamiento temprano y efectivo y mejorar el pronóstico del paciente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arenas R. Criptococosis. En: Micología médica ilustrada. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2008;239-246.
2. Bava A, Trombetta L, Galache V. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. Acta Bioquím Clín Latinoam 2010;44(1):33-36.
3. Ballesteros M, García I, Daudén E, y col. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. Actas Dermosifiliogr 2004;95(9):574-7.
4. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2005 Apr 18;72:99-118.
5. Botero JC, Ruiz J, Márquez S. Criptococosis en un paciente inmunocompetente. Informe de un caso. Revista CES Medicina 2003;17(1):51-56.
6. Cancela R. Manifestaciones cutáneas del SIDA. Rev Fac Med UNAM 2003;46(4):162-165.
7. Cancela R, Méndez P, Padilla MC, et al. Criptococosis cutánea diseminada y sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA. Reporte de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2005;14(1):26-30.
8. Cox, GM, Perfect, JR. Cryptococcus neoformans var neoformans and gattii and Trichosporon species. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections (9th Ed), Edward, LA (Ed), Arnold Press, London 1997.
9. Carrada BT. Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Int Méx 2004;20(5):392-395.
10. Revista Memoriza.com 2009; 5:34-44 ISSN 0718-7203
11. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA; British Society for Medical

12. De Kok E, Cirocco A, Ruiz A. Criptococosis diseminada: a propósito de un caso. *Dermatología Venezolana* 2004;42(1):22-24.
13. Mycology. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis.* 2003 Apr;3(4):230-40.
14. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med.* 1974 Feb;80(2):176-81.
15. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, Casadevall A. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996 Oct;23(4):827-30.
16. Franzot, SP, Salkin, IF, Casadevall, A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37:838.
17. Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS, Gilligan P, Kelly W, Wait K, Greer D, Pinilla M, Kaplan RL. Comparison of the PREMIER cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection.
18. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *The NIAID Mycoses*
19. Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000
20. Gordon SB, Walsh AL, Chavonda M *et al.* (2000) Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clin Infect Dis*, 31, 53–57.
21. Kwon-Chung, KJ, Boekhout, T, Fell, JW, Diaz, M. *Taxon* 2002; 51:804.

22. Mirza SA, Phelan M, Rimland D (2003) The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*, 36, 789–794.
23. Murakawa, GJ, Kerschmann, R, Berger, T. Cutaneous Cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132:545.
24. Padilla M, Alonzo L, Novales J, y col. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(1):13-20.
25. Revenga F, Paricio J, Nebreda T. Criptococosis. *Piel* 2001;16:329-334.

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de Paciente: _____

Servicio _____ Edad _____ Sexo _____ Registro _____

Estado Civil _____ Procedencia _____ Ocupación _____

Estatus Socioeconómico:

BAJO: (0 – 1.500 Q. Mensuales): _____

INTERMEDIO (1.500 – 3.000 Q. Mensuales): _____

ALTO (> 3.000 Q. Mensuales) _____

Escolaridad:

Ninguna _____

Primaria _____

Básico _____

Diversificado _____

Universidad _____

Vicios y Manías:

Alcoholismo _____ Frecuencia _____

Drogas _____ Tipo _____ Frecuencia _____

Tabaquismo _____ Frecuencia _____

Promiscuidad Sexual:

Numero de Parejas Sexuales(últimos 6 meses) _____

Uso de Anticonceptivos:

Métodos de barrera _____

Prueba con la cual se Diagnostico VIH_____

Carga Viral_____

Tinta China de LCR_____

Prueba de Látex de LCR_____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital Nacional de Occidente
San Juan de Dios Quetzaltenango
Investigación Medicina Interna

Se le explica a paciente o familiares de primer grado sobre el estudio que se está realizando sobre la prevalencia de Criptococo en pacientes con VIH SIDA y afección meníngea, llevado a cabo en el departamento de Medicina Interna durante el año 2013, para lo cual se les explica del mismo y se les solicita autorización para brindar los datos del paciente que sean necesarios para dicho estudio, basándonos en los códigos de ética y deontológico, sin hacer ningún daño al paciente, por lo que firman la presente de autorización.

Firma Paciente

No. DPI

Firma de familiar

No. DPI

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medico la tesis titulada "PREVALENCIA DE CRIPTOCOCO EN PACIENTES CON VIH - SIDA Y AFECCIÓN MENÍNGEA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere a ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente, al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.