

# CRIPCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Autor: Maximiliano Sicer

Tutores: Mariana Lagrutta, Diego Bértola

Primera cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

## **INTRODUCCION**

La criptococosis es una enfermedad fúngica oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*, un hongo encapsulado que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos. El factor de riesgo más importante para la diseminación con afectación meníngea es la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), presentándose particularmente en pacientes con recuento de CD4 menor a 100 células/ $\mu$ L (1,2).

La criptococosis en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) posee características particulares que la distinguen de la "criptococosis clásica" o asociada a otras causas favorecedoras, como leucemias, linfomas, trasplantes de órganos y otros cuadros de inmunodepresión severa. A pesar del compromiso multiorgánico, clínicamente las manifestaciones principales expresan la afección del SNC, provocando el cuadro de meningitis o meningoencefalitis (3).

Park et al. (4), a partir de estudios publicados en los últimos años, refieren una incidencia global estimada de 957.900 casos de criptococosis meníngea por año. Probablemente esta cifra sea inferior a la real, debido a que esta entidad no es considerada una enfermedad de declaración obligatoria. Asimismo, señalan una notable diferencia en la incidencia entre países desarrollados y no desarrollados, en relación principalmente a la disponibilidad de tratamiento antirretroviral. Esta revisión estima además, una mortalidad a las 10 semanas del 9% en países desarrollados, 55% en países subdesarrollados, llegando hasta un 70% en algunos países africanos. Hay que señalar que estas tasas surgen del análisis de estudios con diseños heterogéneos.

La mortalidad temprana genera una gran preocupación en la actualidad, lo que ha motivado la publicación periódica de estudios y guías en un intento de mejorar el pronóstico. Las medidas que más contribuirían a este objetivo serían la instauración de un tratamiento antimicótico óptimo y el manejo adecuado de la hipertensión endocraneana, presente hasta en el 90% de los pacientes que fallecen en las primeras 2 semanas (5). Aún queda por establecer el momento óptimo de inicio del tratamiento antirretroviral en estos pacientes (6).

En Argentina la información epidemiológica es escasa, basada en estudios aislados realizado por algunas instituciones. En nuestro hospital, son frecuentes las internaciones por criptococosis meníngea en pacientes infectados por el VIH, realizando tratamiento antimicótico de inducción únicamente con anfotericina debido a la falta de disponibilidad de fluocitosina. Por esta razón, consideramos de interés dar a conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos de pacientes internados en nuestra institución en el periodo desde 2007 hasta 2012.

## **OBJETIVOS**

- Determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes infectados por el VIH internados por criptococosis meníngea.
- Analizar factores asociados a mala evolución clínica.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH con diagnóstico reciente de criptococosis meníngea que fueron internados en el Hospital Provincial del Centenario entre los años 2007 y 2012 inclusive.

Para tal fin se solicitó al Centro de Referencia de Micología (CEREMIC) de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, donde son remitidas las muestras de LCR de los pacientes internados en el hospital con sospecha de infección micótica, un listado de los pacientes con cultivos positivos para *C. neoformans* durante ese lapso de tiempo. Cabe destacar, que en dicho centro a todas las muestras se las somete a prueba de detección de antígenos capsulares de *C. neoformans* mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular de *C. neoformans* y a cultivos sobre agar Sabouraud adicionado con cloranfenicol incubados a 28°C y sobre agar Sabouraud glucosa incubados a 37°C durante 30 días. Los cultivos micológicos son evaluados durante 30 días antes de informarlos como negativos.

Se identificaron 34 historias clínicas, de las cuales 2 no fueron encontradas en el archivo del hospital, 1 se encontraba incompleta y otras 4 no correspondían a pacientes con infección por VIH. Al estudio ingresaron las historias clínicas de 27 pacientes con infección por VIH internados por 33 episodios de criptococosis meníngea.

Utilizando una ficha estandarizada se recogieron los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, antecedentes relacionados a la infección por VIH, antecedentes de criptococosis meníngea previa, síntomas, signos y tiempo transcurrido al momento del diagnóstico, datos de laboratorio y características del líquido cefalorraquídeo (LCR) al momento de admisión, hallazgos descriptos en informe definitivo de tomografía de cráneo, momento de inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad, tratamiento antimicótico, tratamiento de hipertensión endocraneana, complicaciones, estadía total hospitalaria, y mortalidad durante la internación.

### **Definiciones**

Infección por VIH: prueba confirmatoria positiva (Western blot)

Criptococosis meníngea: cultivos positivos para *C. neoformans* en LCR.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA): asociación de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa asociado a un inhibidor de proteasa o a un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa.

Enfermedades marcadoras de SIDA (7)

ENFERMEDAD	METODO PARA DIAGNOSTICO DEFINITIVO	CRITERIOS DE DIAGNOSTICO PRESUNTIVO
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones	Microscopía (histología o citología) Cultivo	
Candidiasis esofágica	Microscopía (histología o citología) Cultivo	Disfagia o dolor retroesternal y candidiasis oral
Estrongiloidosis extraintestinal	Cultivo	
Cáncer cervical invasor	Microscopía (histología o citología)	
Enfermedad por Citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)	Microscopía (histología o citología) Cultivo Detección de antígeno	
Retinitis por Citomegalovirus	Microscopía (histología o citología)	Patrón característico el examen oftalmoscópico

	Cultivo Detección de antígeno	
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar	Microscopía (histología o citología) Cultivo Detección de antígeno	
Criptococosis extrapulmonar	Microscopía (histología o citología) Cultivo Detección de antígeno	
Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)	Microscopía (histología o citología) Cultivo	
Síndrome de emaciación debido al VIH		Pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal asociado a diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarias por más de 30 días) o debilidad crónica y registros febriles (intermitentes o continuos por más de 30 días) sin otra patología que lo explique
Encefalopatía relacionada con el VIH (demencia)		Afectación cognitiva o motora que interfieren con actividades diarias, con progresión de semanas a meses, sin otra patología que lo explique
Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis	Microscopía (histología o citología) Cultivo Detección de antígeno	
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	Microscopía (histología o citología) Cultivo Detección de antígeno	
Isosporiasis intestinal crónica (más de un mes de duración)	Microscopía (histología o citología) Cultivo	
Sarcoma de Kaposi	Microscopía (histología o citología)	
Linfoma de Burkitt (o término equivalente)	Microscopía (histología o citología)	
Linfoma cerebral primitivo	Microscopía (histología o citología)	
<i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>M. kansasii</i> sistémico o extrapulmonar	Cultivo	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar)	Cultivo	Datos clínicos y hallazgos radiológicos compatibles y presencia de bacilos ácido alcohol resistentes sin

		identificación en los cultivos
<i>Mycobacterium</i> , otras especies de, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar	Cultivo	
Neumonía de repetición (más de 1 episodio en un año)	Cultivo	Clínica o evidencia radiológica de nuevo infiltrado pulmonar
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Microscopia (histología o citología)	Disnea de esfuerzo o tos seca de aparición en los últimos 3 meses con evidencia de infiltrados intersticiales difusos, hipoxemia o alteración en la capacidad de difusión alveolar, sin evidencias de infección bacteriana.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Microscopia (histología o citología)	
<i>Salmonella</i> , septicemia recidivante por	Cultivo	
Toxoplasmosis cerebral	Microscopia (histología o citología)	Nuevo foco neurológico o alteración de la conciencia, con evidencia de masa ocupante de espacio en TAC de SNC con refuerzo periférico postcontraste asociado a una respuesta al tratamiento.
Nocardiosis	Cultivo	

Recaída de criptococosis meníngea: reaparición de signos y síntomas con cultivo de LCR positivos en pacientes con diagnóstico previo de criptococosis meníngea y respuesta clínica al tratamiento

Características analíticas

Anemia: hemoglobina <13,5 g/dL o hematocrito <41.0% en hombres; hemoglobina <12 g/dL o hematocrito <36.0 % en mujeres

Leucopenia: leucocitos <4 × 10<sup>9</sup> /L

Trombocitopenia: plaquetas <150 × 10<sup>9</sup> /L

Hipoalbuminemia: albúmina <3,5 g/dL

Hiponatremia: sodio plasmático < 135 mEq/L

Hipokalemia: potasio plasmático < 3,5 mEq/L

Alteración función renal: urea sérica > 50 mg/dL y/o creatinina sérica > 1,2 mg/dL

Aumento transaminasas: aumento más de 2 veces del límite normal.

Hiperproteorraquia: > 45 mg/dL de proteínas en LCR.

Hipogluorraquia: concentración de glucosa de LCR < al 50% de glucemia plasmática.

Hipertensión endocraneana: presión de apertura de LCR > 20 cmH<sub>2</sub>O.

Muerte asociada a hipertensión endocraneana: última presión conocida > 20 cmH<sub>2</sub>O.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a criptococosis meníngea

Posible respuesta inflamatoria exagerada caracterizada por la aparición de síntomas neurológicos hasta 8 semanas luego de iniciado el tratamiento antirretroviral que no puede ser explicada por otra causa (fallo del tratamiento antimicótico, neoplasia, otra infección, efectos adversos de las drogas).  
Probable: Asociado a respuesta virológica (disminución de carga viral VIH mayor a 1 log.) o respuesta inmunológica (aumento de 50 células/ $\mu$ L o más en recuento de CD4)

### **Análisis estadístico**

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa SPSS versión 19, realizando el análisis estadístico de frecuencias y porcentajes. Se expresaron los datos como media  $\pm$  DS. Además se analizaron las variables cuantitativas utilizando la prueba de t de Student y las cualitativas utilizando la prueba de  $\chi^2$  o prueba de Fisher según corresponda.

### **RESULTADOS**

Se seleccionó la información de 33 episodios de episodios de criptococosis meníngea ocurridos en 27 pacientes infectados por el VIH.

#### **Características demográficas y antecedentes relacionados con VIH**

De los 33 episodios, 27 ocurrieron en pacientes varones (81,8 %). La edad promedio de los pacientes fue  $33,24 \pm 7,6$  años.

Se realizó el diagnóstico de infección por el VIH en 4 pacientes (12,1%) durante la internación, mientras que el antecedente de la infección previa estuvo presente en los 29 episodios restantes (87,9%). De estos últimos, 22 (75,9%) habían abandonado el tratamiento antirretroviral, 3 (10,3%) se encontraban realizando TARGA por más de 2 meses y 4 (13,8%) habían iniciado el tratamiento en los últimos 2 meses.

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico previo de VIH, 19 (65,5%) presentaron el antecedente de al menos una enfermedad marcadora previa.

La presencia de criptococosis previa se identificó en 11 de los 33 episodios totales (33,3%), interpretándose el cuadro como recaída. Cabe destacar que en el 100% de los casos no se encontraban realizando profilaxis con fluconazol.

El promedio del recuento de CD4 durante la internación fue de  $65,6 \pm 69$  células/ $\mu$ L, observándose que el 75,8% de los casos presentaba valores igual o inferior a 50 células/ $\mu$ L.

#### **Características clínicas y bioquímicas**

Los signos y síntomas más frecuentes al momento de admisión fueron: cefalea (87,9%), fiebre (66,7%), vómitos (51,5%), rigidez de nuca (18,2%), convulsiones (12,1%), déficit focal neurológico (9,1%), síndrome confusional (9,1%) y depresión del sensorio (9,1%).

El tiempo promedio entre el comienzo del cuadro y el diagnóstico fue de  $15 \pm 7$  días.

En el 87% de los pacientes se constató alteraciones en laboratorio del ingreso, dentro de los cuales los hallazgos más frecuentes fueron: anemia (60,6%), hipoalbuminemia (60,6%), leucopenia (30,3%), hiponatremia (30,3%), trombocitopenia (21,2%), falla renal (9,1%), hipertransaminasemia (9,1%) e hipokalemia (6,1%).

Con respecto a la presión de apertura de LCR, 16 pacientes (48,5%) presentaron valores por encima de los 20 cmH<sub>2</sub>O. El 100% de los LCR analizados presentaron aspecto cristal de roca. En el 75,8% de los LCR se constataron alteraciones en el análisis citofisicoquímico, mientras que el 24,2% de los LCR restantes fueron informados como normales. De estos últimos, solo 1 caso presentaba presión de apertura de LCR mayor a 20 cmH<sub>2</sub>O. El 75,8% presentó hiperproteínorraquia y el 69,7% presentó hipoglucoorraquia. El recuento de elementos promedio en el LCR fue de  $36 \pm 74$  células/mL con

predominio mononuclear en el 90,1% de los casos. Cabe destacar que el 60,6% de los pacientes tuvo un recuento menor a 20 células/mL. Estos datos se hallan resumidos en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Hallazgos sobresalientes del análisis de LCR

LCR	n	% del total
Pr. apertura > 20 cmH <sub>2</sub> O	16	48,5%
Aspecto cristal de roca	33	100%
Hiperproteíorraquia	25	75,8%
Hipogluorraquia	23	69,7%
Citofisicoquímico normal	8	24,2%
Elementos < a 20 células/mL	20	60,6%
Predominio mononuclear	30	90,1%

Sólo 1 caso (3%) fue interpretado como posible SRIS.

#### Métodos diagnósticos

El examen microscópico con tinta china fue positivo en el 69,7% de los casos, mientras que la detección de antígenos capsulares mediante la prueba del látex fue positiva en el 93,9% de los pacientes. Los 2 episodios que cursaron con prueba de látex negativa, presentaron también examen con tinta china negativa. En el 100% de los casos se observó desarrollo de *C. neoformans* en el cultivo micológico (Tabla 2).

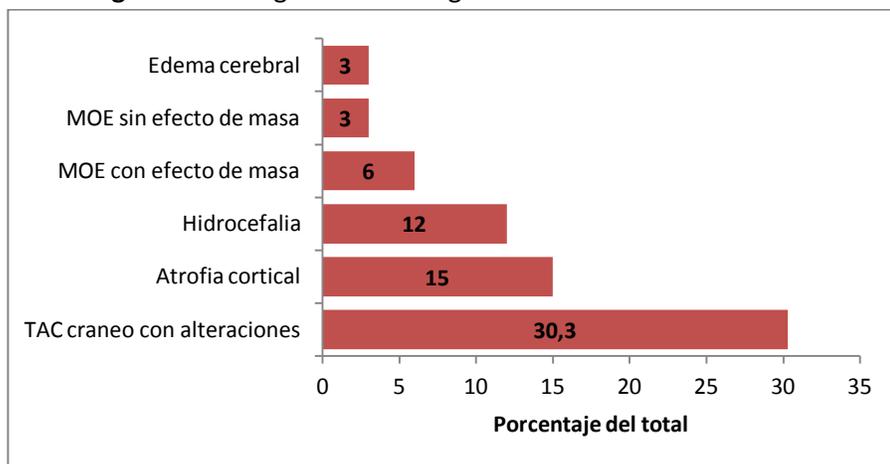
**Tabla 2.** Resultados positivos de los métodos diagnósticos realizados

Métodos diagnósticos	n	% del total
Microscopía con tinta china	23	69,7%
Prueba del látex	31	93,9%

#### Hallazgos tomográficos

En todos los casos se realizó una tomografía de cráneo con contraste durante la internación, evidenciándose alteraciones en 10 episodios (30,3%). Los hallazgos tomográficos fueron: atrofia cortical (5 pacientes), hidrocefalia (4 pacientes), lesiones ocupantes de espacio sin efecto de masa (2 pacientes), lesiones ocupantes de espacio con efecto de masa (1 paciente) y edema cerebral (1 paciente). Los mismos se encuentran representados en la figura 2.

**Figura 2.** Hallazgos en la tomografía de cráneo con contraste.

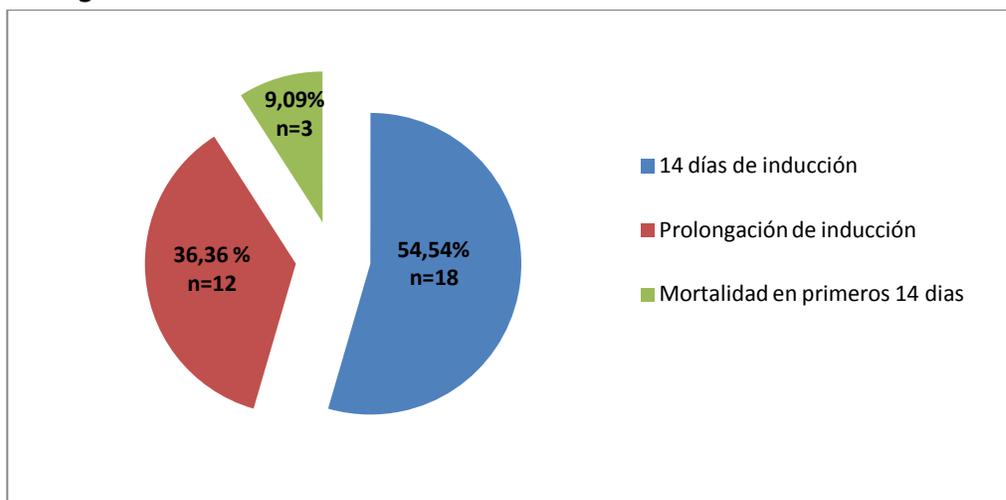


### Curso clínico y complicaciones

Se realizó la fase de inducción con anfotericina por 14 días con buena respuesta clínica en 18 casos (54,5%) con una dosis total acumulada de 750 mg, pasando posteriormente a la fase de consolidación del tratamiento.

En 12 episodios (36,4%) debió prolongarse la fase de inducción con un promedio de dosis total acumulada de  $1.200 \pm 300$  mg (Figura 3). Esta necesidad de extender la fase de inducción fue secundaria a las siguientes manifestaciones clínicas durante la internación: persistencia de la fiebre (75%), persistencia o nueva aparición de cefalea (75%), convulsiones (25%) y depresión del sensorio (16,7%).

**Figura 3.** Duración de la fase de inducción de tratamiento con anfotericina B.

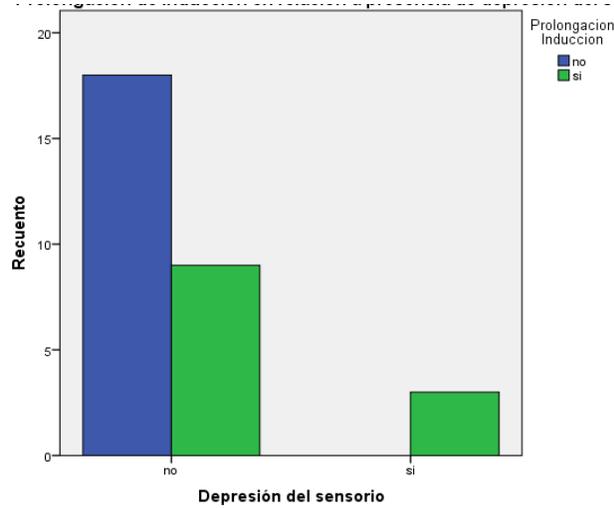


Al analizar distintas variables (tabla 3), constatamos que esta extensión se observó principalmente en pacientes que al ingreso presentaban depresión del sensorio ( $p= 0,025$ ) (figura 4.1), hipoalbuminemia ( $p= 0,035$ ) (figura 4.2), presión de apertura  $> 25$  cmH<sub>2</sub>O ( $p= 0,006$ ) (figura 4.3) y presencia de otra patología coexistente ( $p= 0,034$ ) (figura 4.4).

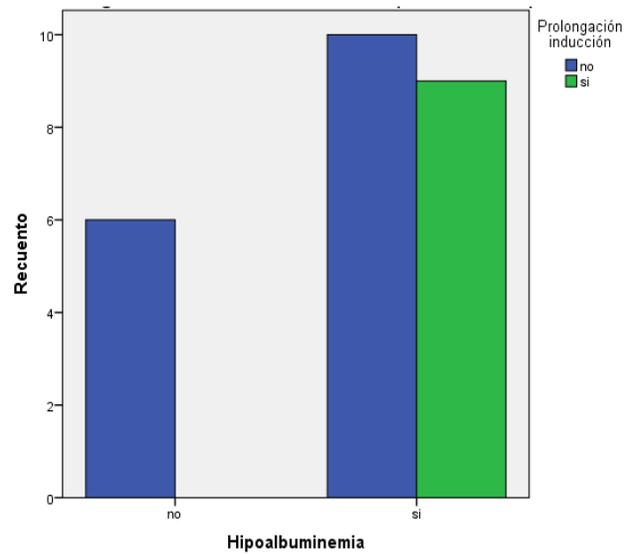
**Tabla 3.** Comparación entre el grupo de pacientes que realizó la inducción por 14 días y el grupo que requirió una prolongación de la misma.

	Inducción 14 días (n=18)	Prolongación (n=12)	p
VIH previo	15	11	0,51
< 50 CD4	15	7	0,12
Antec. de enf. marcador	9	8	0,36
Criptococosis previa	4	5	0,25
Cefalea	16	11	0,80
Fiebre	11	9	0,42
Vómitos	9	6	1
Rigidez nuca	2	4	0,13
Convulsiones	0	1	0,21
Foco neurológico	1	2	0,32
Confusión	1	1	0,76
<b>Depresión sensorio</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0,02</b>
Presencia Enf. Marcadora	3	5	0,12
Anemia	10	8	0,15
Leucopenia	5	5	0,23
Trombocitopenia	4	2	0,87
Hiponatremia	5	4	0,59
Hipokalemia	1	0	0,44
Falla renal	0	1	0,17
Hipertransaminasemia	1	1	0,67
<b>Hipoalbuminemia</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>0,035</b>
< 20 elementos en LCR	11	7	0,87
<b>P de LCR &gt; 25 cmH<sub>2</sub>O</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>0,006</b>
<b>Diag. de otra patología</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>0,034</b>

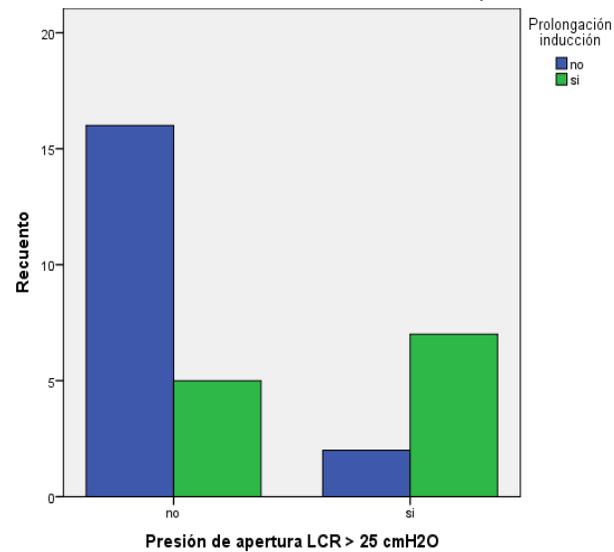
**Figura 4.1.** Prolongación de la fase de inducción en relación a la presencia de depresión del sensorio



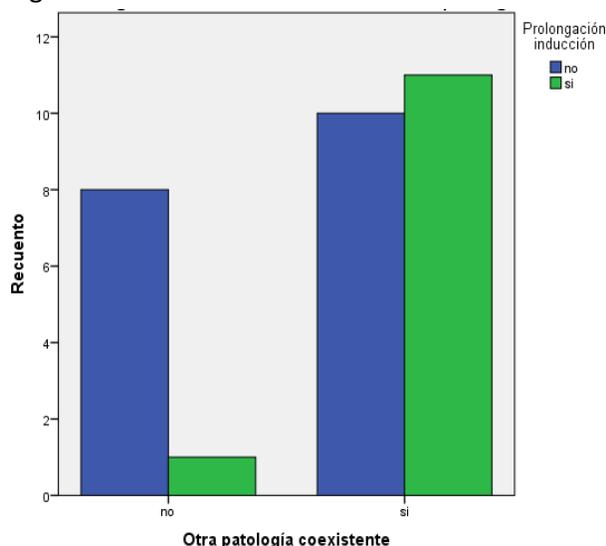
**Figura 4.2.** Prolongación de la fase de inducción en relación a la presencia de hipoalbuminemia.



**Figura 4.3.** Prolongación de la fase de inducción en relación a presión de apertura de LCR >25 cmH<sub>2</sub>O



**Figura 4.4.** Prolongación de la fase de inducción en relación a otra patología coexistente



Solamente en 1 caso debió suspenderse la administración de anfotericina debido a efectos adversos, por presentar falla renal. En dicho caso la misma fue reanudada luego de 3 días de suspensión. La duración promedio de la internación fue de  $23 \pm 10,5$  días.

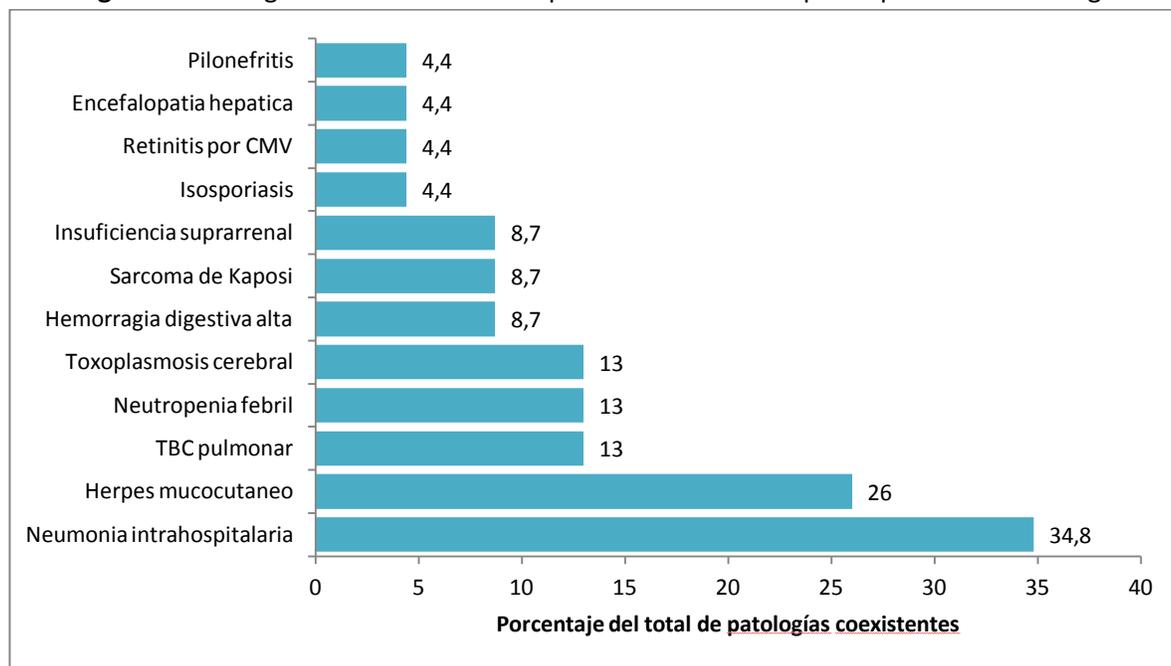
En el 88% de los casos se requirió la realización de punciones lumbares para el tratamiento de la hipertensión endocraneana, con un promedio de  $2,6 \pm 1,9$  punciones. En el 80% de los casos se realizaron de acuerdo a lo propuesto por las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA).

Con respecto a la indicación de TARGA durante la internación, el tratamiento fue continuado en los 7 casos que ya se encontraban realizándolo en el momento de admisión. De los 26 casos restantes sin tratamiento previo, sólo en 4 pacientes (19%) se decidió comenzar con TARGA promediando el día 10º de internación.

La mortalidad intrahospitalaria durante la fase de inducción fue del 12%. De los 4 pacientes fallecidos, en 2 se evidenció asociación a hipertensión endocraneana. Cabe destacar que 3 de estos pacientes presentaban al menos otra patología asociada al momento del fallecimiento: uno cursaba con neumonía intrahospitalaria y tuberculosis (TBC), otro presentó hemorragia digestiva alta, y el último presentó infección por toxoplasmosis cerebral.

En 23 casos (70%) se constató la presencia de otra patología coexistente, destacándose que 10 de ellas (30,3%) se trataban de otra enfermedad marcadora de SIDA (según definiciones ya descriptas). De las patologías coexistentes se describieron: 8 casos de neumonía intrahospitalaria (34,8%), 6 casos de lesiones herpéticas (26%), 3 casos de TBC pulmonar (13%), 3 casos de neutropenia febril (13%), 3 casos de toxoplasmosis cerebral (13%), 2 casos de hemorragia digestiva alta (8,7%), 2 casos de sarcoma de Kaposi (8,7%), 2 casos de insuficiencia suprarrenal (8,7%), 1 caso de infección urinaria (4,4%), 1 caso de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (4,4%), 1 caso de absceso perianal (4,4%), 1 caso de Isosporiasis (4,4%), 1 caso de retinitis por citomegalovirus (4,4%) y 1 caso de encefalopatía hepática (4,4%). Las mismas se resumen en la figura 5.

**Figura 5.** Patologías coexistentes en los pacientes internados por criptococosis meníngea.



## DISCUSION

A pesar de tratarse de una muestra pequeña, éste es el primer trabajo descriptivo de criptococosis meníngea en pacientes infectados por el VIH en el Hospital Provincial del Centenario (un hospital de tercer nivel con 100 camas), y permite realizar varias observaciones de interés.

La edad media de los pacientes infectados por el VIH con diagnóstico de criptococosis meníngea fue de  $33,24 \pm 7,6$  años predominando el sexo masculino (81,8%) con un promedio de recuento de CD4 de  $65,6 \pm 69$  células/ $\mu\text{L}$ , lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía (8).

La mayoría de los pacientes (87,9%) presentaban el antecedente de infección previa por VIH, dentro de los cuales el 76% referían haber abandonado el tratamiento antirretroviral. Esto coincide con numerosos estudios que han demostrado que en aquellos países donde los pacientes infectados por VIH acceden al TARGA, se produce una reducción significativa en la incidencia de las infecciones oportunistas (9). En la práctica clínica, esta infección oportunista continua siendo frecuente en aquellos pacientes que no desean recibir TARGA, no acceden al mismo o este fracasa.

Un tercio de los pacientes presentaba el antecedente de criptococosis previa, de los cuales el 100% había abandonado la profilaxis con fluconazol sin presentar criterio clínico para la suspensión del fármaco. Esto está en concordancia con estudios previos que sostienen que la terapia de mantenimiento evita las recidivas, y que cuando ella no se realiza o se hace en forma incorrecta, el índice de las mismas es elevado: mayor al 50-60%. Nuevas evidencias indicarían que podría indicarse la suspensión del tratamiento antimicótico solamente en aquellos pacientes con respuesta sostenida al TARGA (con  $\text{CD4} > 150/\text{mm}^3$  y carga viral indetectable) luego de 12 meses de tratamiento con fluconazol y con cultivos negativos (10).

El tiempo promedio entre el comienzo del cuadro y el diagnóstico fue de 2 semanas. La presentación clínica más frecuente fue cefalea (87,9%), fiebre (66,7%) y vómitos (51,5%); siendo menos frecuente la presencia de rigidez de nuca (18,2%), convulsiones (12,1%), déficit focal neurológico (9,1%), síndrome confusional (9,1%) y depresión del sensorio (9,1%). Esta presentación fue acorde a lo publicado en literatura, en la que se describe un cuadro de meningoencefalitis de tipo subaguda en el que el síndrome meníngeo habitualmente es incompleto (1).

Se sabe que las alteraciones del laboratorio general en pacientes con criptococosis meníngea son muy inespecíficas. En nuestro trabajo en la gran mayoría de los pacientes se constató alteraciones en el laboratorio del ingreso, dentro de los cuales los hallazgos más frecuentes fueron: anemia (60,6%), hipalbuminemia (60,6%), leucopenia (30,3%) e hiponatremia (30,3%). Hallazgos que suelen observarse en pacientes con inmunosupresión avanzada.

El diagnóstico de esta entidad suele ser difícil, teniendo en cuenta la posibilidad de una presentación subaguda e inespecífica, por lo que resulta importante tener un alto índice de sospecha ante pacientes infectados por el VIH que se presentan con cefalea y/o fiebre. Al sospecharse el diagnóstico de meningitis es imprescindible practicar una punción lumbar para analizar el LCR y determinar la presión endocraneana. Con respecto a la presión de apertura del LCR, 16 pacientes (48,5%) presentaron valores por encima de los 20 cmH<sub>2</sub>O, porcentaje algo menor al 70% descrito en otras series de más pacientes (6). Estos valores representan según distintos estudios indicadores de mala evolución (11). En nuestro estudio se observó que la necesidad de prolongar la fase de inducción fue significativamente mayor en los 10 pacientes (30,3%) con presión de apertura mayor a 25 cmH<sub>2</sub>O al ingreso ( $p = 0,006$ ).

La totalidad de los LCR analizados presentaron aspecto cristal de roca. En el 75,8% de los LCR se constataron alteraciones en el análisis citofisicoquímico: 75,8% presentó hiperproteorraquia y el 69,7% presentó hipogluorraquia. El recuento de elementos promedio en el LCR fue de 36 células/mL con predominio mononuclear en la gran mayoría de los casos. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tuvieron un recuento menor a 20 células/mL, siendo este otro marcador de mala evolución según distintos estudios. Estas características coinciden con la literatura médica (12). Cabe destacar que el 24,2% de los episodios se presentaron con un análisis citofisicoquímico normal. Si bien ya es sabido que existe un porcentaje de casos que no presentan alteraciones, consideramos que este es un dato de gran relevancia. El mismo deja en evidencia que un análisis de LCR normal no invalida el diagnóstico de criptococosis meníngea, por lo que si la sospecha clínica es alta, deben solicitarse determinaciones específicas antes de descartarlo.

El examen microscópico con tinta china fue positivo en el 69,7% de los casos, mientras que la detección de antígenos capsulares mediante la prueba del látex fue positiva en el 93,9% de los pacientes con desarrollo del *C. neoformans* en el cultivo micológico. Esto coincide con la sensibilidad de los métodos diagnósticos publicada en grandes estudios (13). Es importante señalar que la detección de antígenos capsulares sirve tanto para realizar diagnóstico como para estimar pronóstico según los niveles alcanzados. Sin embargo, no debe utilizarse para evaluar respuesta al tratamiento ya que los cambios en su titulación no se correlacionan con la respuesta clínica (14).

Se pudo evidenciar alternaciones en la tomografía de cráneo con contraste en 10 casos (30,3%). Se observó atrofia cortical en 5 pacientes, hidrocefalia en 4 pacientes, lesiones ocupantes de espacio sin efecto de masa en 2 pacientes, lesiones ocupantes de espacio con efecto de masa en 1 paciente y edema cerebral en 1 paciente. No existe una imagen cerebral patognomónica de criptococosis. La mayoría de los pacientes con criptococosis en SNC no presentan habitualmente anomalías en la tomografía computada. La presencia de atrofia cortical suele relacionarse con la propia infección por el VIH. Sin embargo, en ocasiones este cuadro puede mostrar nódulos únicos o múltiples (criptococomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. Cabe destacar que la presencia de lesiones ocupantes de espacio en estos casos, obliga a descartar otras causas (toxoplasmosis, linfoma, TBC) que son significativamente más frecuentes que el criptococoma (15). En nuestro estudio, los 3 pacientes que presentaron lesiones ocupantes de espacio en SNC recibieron el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral, por lo que además de recibir el tratamiento antimicótico se les indicó tratamiento empírico para toxoplasmosis. Evidenciándose en 2 de ellos una franca mejoría al control imagenológico tras 2 semanas de tratamiento, mientras que en el tercer caso no se pudo realizar tomografía de control ya que el paciente falleció durante la primera semana de internación.

La Guía de Manejo de la Criptococosis Meníngeo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (16) recomienda para la fase de inducción 2 semanas de tratamiento con anfotericina (0,7 a 1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día). En caso de no poder realizarse tratamiento con flucitosina, sugiere anfotericina (0,7 a 1 mg/kg/día) por 4 a 6 semanas o anfotericina (0,7 a 1 mg/kg/día) más fluconazol (800 mg/día) por 2 semanas. Estas recomendaciones se basan principalmente en pequeños estudios randomizados que evaluaron puntos finales micológicos, es decir la actividad fungicida mediante el análisis seriado del líquido cefalorraquídeo. La actividad fungicida precoz reduciría la tasa de recaídas, y si bien algunos trabajos sugieren que disminuiría la mortalidad, esto aún debe confirmarse mediante estudios mayores (17,18). Recientemente, fue publicado en el New England Journal of Medicine un estudio realizado en un centro de Vietnam que termina de confirmar la influencia de la combinación antifúngica anfotericina más flucitosina en la sobrevida. En el mismo se randomizaron un total de 299 pacientes con infección por VIH ingresados por meningitis por criptococo de primera vez a tres grupos: anfotericina B (1 mg/kg) por 4 semanas (AMB); anfotericina B con flucitosina (100 mg/kg/día) por 2 semanas (AMB-FC); y anfotericina con fluconazol 800 mg/día por 2 semanas (AMB-FLU). El número de muertes en el grupo AMB-FC fue menor que en el grupo AMB (15 frente a 25 a los 14 días [ $p=0.08$ ] y 30 frente a 44 muertes a los 70 días [ $p=0.04$ ]). No hubo diferencias en términos de mortalidad entre el grupo AMB y AMB-FLU. La dependencia funcional a 6 meses fue menor en los grupos de terapia combinada frente al grupo monoterapia. La tasa de efectos adversos fue similar en los tres brazos de tratamiento (19).

En nuestro medio no disponemos de flucitosina, por lo que en nuestro hospital el tratamiento antifúngico consiste en la administración de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) por 2 semanas. De presentar buena evolución clínica durante dicha fase (mejoría de cefalea, fiebre, depresión del sensorio, meningismo) se procede al inicio de la fase de consolidación con fluconazol a altas dosis vía oral (400 mg/día). De presentar mala evolución clínica son reevaluados mediante tomografía computada de cráneo y punción lumbar. De descartarse la presencia de otras patologías concomitantes, se prolonga la fase de inducción.

La monoterapia con anfotericina como tratamiento de inducción coincide con la mayoría de los centros en Latinoamérica, en los que no se dispone de fluocitosina y la combinación con fluconazol es infrecuente. Distintos estudios realizados en países latinoamericanos (20, 21) señalan tasas de mortalidad de alrededor del 20-30%. Teniendo en cuenta la influencia en la supervivencia del tratamiento antimicótico combinado, consideramos de vital importancia la gestión de políticas de salud para poder disponer de fluocitosina.

En nuestro trabajo se observó que en 18 casos (54,5%) se realizó la fase de inducción con anfotericina por 14 días con buena respuesta clínica. En 12 episodios (36,4%) debió prolongarse la fase de inducción con un promedio de dosis total acumulada de  $1.200 \pm 300$  mg, pasando posteriormente a la fase de consolidación del tratamiento. Esta extensión estuvo vinculada a persistencia de la fiebre (75%), persistencia o nueva aparición de cefalea (75%), convulsiones (25%) y depresión del sensorio (16,7%). Estos hallazgos se observaron fundamentalmente en pacientes que al ingreso presentaban depresión del sensorio ( $p= 0,025$ ), hipoalbuminemia ( $p= 0,035$ ), presión de apertura  $> 25$  cmH<sub>2</sub>O ( $p= 0,006$ ) y presencia de otra patología coexistente ( $p= 0,034$ ). Consideramos que estas últimas asociaciones y otras variables deberían ser evaluadas en estudios mayores, con el objetivo de reconocer factores de riesgo que permitan identificar tempranamente aquellos pacientes que podrían requerir una fase de inducción con anfotericina de más duración.

El manejo de la hipertensión endocraneana constituye el segundo pilar de tratamiento de esta patología. La presión intracraneal (PIC) elevada es frecuente en la criptococosis meníngea y se presenta en más del 50% de los pacientes. La PIC elevada durante las dos primeras semanas de tratamiento se asocia con una respuesta clínica deficiente y se ha demostrado que el tratamiento cuidadoso de la PIC reduce la mortalidad y las secuelas a largo plazo (6). La guía de la IDSA sugiere registrar la presión de apertura inicial de todos los pacientes. En caso de presiones superiores a 25 cmH<sub>2</sub>O o sintomatología relacionada a hipertensión endocraneana, deben realizarse punciones lumbares diarias reduciendo la presión de apertura a valores menores a 20 cmH<sub>2</sub>O o reducciones del 50% del valor inicial hasta la estabilización de la presión y los síntomas. En nuestro trabajo el 88% de los casos se requirió la realización de punciones lumbares para el tratamiento de la hipertensión endocraneana, con un promedio de  $2,6 \pm 1,9$  punciones.

El momento de comenzar el TARGA en pacientes con criptococosis meníngea ha sido motivo de controversia. Recientemente se publicaron datos de un estudio randomizado que incluyó 177 pacientes con VIH en tratamiento con anfotericina B en Uganda y Sudáfrica (22), que evidenció mayor mortalidad en el grupo que realizó TARGA temprana (8 días) comparado con el inicio de TARGA más tardío (5 semanas). Por lo que actualmente se sugiere posponer el inicio de TARGA hasta completar el tratamiento antimicótico de inducción, recomendando el inicio a las 4-5 semanas. En nuestro análisis, en los 7 casos que ya se encontraban realizando el tratamiento, el mismo se continuó durante la internación. De los 26 casos restantes sin tratamiento previo a la internación, sólo en 4 pacientes (19%) se decidió comenzar con TARGA promediando el día 10º de internación. El comienzo fue decidido de acuerdo a criterio del médico tratante.

La mortalidad intrahospitalaria durante la fase de inducción fue del 12%. De los 4 pacientes fallecidos, en 2 se evidenció asociación a hipertensión endocraneana, lo cual coincide con lo publicado en la literatura. Cabe destacar que 3 de estos pacientes presentaban al menos otra

patología asociada al momento del fallecimiento: uno cursaba con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria y TBC, otro presentó hemorragia digestiva alta y el último presentó infección por toxoplasmosis en SNC.

Por último, es importante señalar que en 23 casos (70%) se constató la presencia de otra patología coexistente, destacando que en 10 (30,3%) se trataba de otra enfermedad marcadora de SIDA. Este es un dato no menor. Consideramos que es fundamental en la evaluación de este grupo de pacientes pensar más allá de la teoría unicista, en la que todo puede explicarse por una determinada patología. En pacientes con avanzada inmunosupresión, es muy probable la coexistencia de varias enfermedades.

### **Limitaciones**

Sin duda la principal limitación del trabajo es el escaso número de episodios incluidos, lo cual solamente permite realizar un análisis descriptivo. Otra limitación es la compartida por todos los estudios retrospectivos, en los cuales los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgos del observador. Por último, en el estudio solamente se incluyen pacientes internados durante la fase de inducción, sin poder analizar la evolución durante las fases de consolidación y mantenimiento.

### **CONCLUSIONES**

A pesar de sus limitaciones, el presente trabajo es el primer reporte realizado sobre criptococosis meníngea en pacientes con HIV en el Hospital Provincial del Centenario, y permite delinear las características básicas de la enfermedad. Si bien la mayoría los datos encontrados fueron congruentes con los informados en otros trabajos más importantes, destacamos la importancia de realizar estudios descriptivos para comparar la realidad de nuestra población. En esta entidad en particular, resulta muy importante realizar estudios locales para analizar el manejo y evolución clínica de los pacientes considerando que no se dispone de uno de los antimicóticos recomendados como parte del tratamiento de elección por las principales guías.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119–2129.
2. Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, et al. Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. *BMC Infect Dis* 2007; 7:39.
3. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006; 129:333.
4. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23:525–530.
5. Pitisuttithum P, Tansuphasawadikul S, Simpson AJ, et al. A prospective study of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Thailand treated with high dose amphotericin B. *J Infect* 2001; 43:226–233.
6. Graybill, JR, Sobel, J, Saag, M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47.
7. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17):1-19
8. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119.
9. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20:2183–2191

10. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1329.
11. Cox G., Perfect J. AIDS-associated cryptococcal meningoencephalitis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
12. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, et al. Cryptococcus neoformans infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23:369.
13. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39:323.
14. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:789.
15. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E. Intracerebral mass lesions in patients with human immunodeficiency virus infection and cryptococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:193.
16. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
17. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337:15.
18. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Independent Association between Rate of Clearance of Infection and Clinical Outcome of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Analysis of a Combined Cohort of 262 Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:702–9
19. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013;368:1291-302.
20. Metta HA, Corti ME, Negroni R, et al. Disseminated cryptococcosis in patient with AIDS. Clinical, microbiological, and immunological analysis of 51 patients. *Rev Argent Microbiol.* 2002; 34:117-23.
21. Dammert P, Bustamante B, et al. Treatment of cryptococcal meningitis in Peruvian AIDS patients using amphotericin B and fluconazole. *J infection.* 2008; 57:260-5.
22. Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. ART Initiation within the First 2 Weeks of Cryptococcal Meningitis Is Associated with Higher Mortality: A Multisite Randomized Trial. In: 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2013. Abstract 144.

