

Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio

Meningeal cryptococcosis: clinical and laboratory characteristics

Bety Gómez Arias, Luis A. Zarco Montero

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La incidencia de infecciones causada por *Cryptococcus neoformans* ha aumentado en los últimos 20 años como resultado de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana, y el aumento de las terapias inmunosupresoras. En Colombia se realizó un estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis, con una incidencia promedio anual en la población general de 2.4 casos por millón de habitantes; 891 (95.7%) personas con compromiso del sistema nervioso central; el virus de inmunodeficiencia humana se encontró en 78.1% de los casos.

OBJETIVO. Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas en pacientes con primer episodio de criptococosis meníngea. Determinar la frecuencia de cultivos positivos para criptococo en líquido cefalorraquídeo al completar 500 mgs y 1 g de anfotericina B.

MATERIALES Y MÉTODOS. Durante dos años se recolectaron 18 pacientes con primer episodio de criptococosis meníngea confirmada con cultivo positivo para criptococo en líquido cefalorraquídeo. Se describen las características demográficas, clínicas, de laboratorio y los cambios post-tratamiento.

RESULTADOS. El 77.7% fueron hombres. El 100% de los pacientes consultaron por cefalea. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana se encontró en el 83.3%. El citoquímico de líquido cefalorraquídeo al ingreso mostró un promedio de 24.8 leucocitos/ul, proteínas 117mg/dL, y glucosa 32.1 mg/dL. Al completar 1g de anfotericina B, mostró un promedio de 20.2 leucocitos/ul, proteínas 85.7 mg/dL, y glucosa 42.3 mg/dL. La frecuencia de cultivos positivos en líquido cefalorraquídeo a los 500 mgs de anfotericina B fue del 23% y al completar 1 g fue del 0%. La tinta china persistió positiva al finalizar el tratamiento en el 53.8% y el látex para criptococo reactivo en el 84.6%.

CONCLUSIONES. Casi todos los pacientes tenían diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y factores de mal pronóstico. El citoquímico de líquido cefalorraquídeo no mostró diferencias estadísticamente significativas, al comparar los resultados al inicio del diagnóstico con el final del tratamiento.

PALABRAS CLAVES. Criptococosis, Anfotericina B, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (DeCS).

(Bety Gómez Arias, Luis A. Zarco Montero, *Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. Acta Neurol Colomb 2011;27:19-27*).

SUMMARY

INTRODUCTION. The incidence of infections caused by *Cryptococcus neoformans* has increased over the past 20 years as a result of the Human Immunodeficiency Virus epidemic and the raise of immunosuppressive therapies. A clinical and epidemiological study in Colombia found a mean annual incidence rate of cryptococcosis in the

Recibido: 21/04/10. Revisado: 24/08/10. Aceptado: 10/11/10.

Bety Gómez Arias, MD, Neuróloga - Egresada Pontificia Universidad Javeriana. Luis A. Zarco Montero, MD, Profesor asistente. Facultad de Medicina, Departamento de Neurociencias. Unidad de Neurología Pontificia Universidad Javeriana. Departamento: Neurología – Hospital Universitario San Ignacio.

Correspondencia: betygoz79@hotmail.com, lazarco@javeriana.edu.co

Artículo original

general population of 2.4/1'000000 inhabitants, central nervous system cryptococcosis in 891 (95.7%) of the subjects, and HIV infection in 78.1% of the patients.

OBJETIVO. To describe the demographics, clinic presentation and laboratory results of patients with a first episode of cryptococcal meningitis. The frequency of positive cerebrospinal fluid cultures after administration of 500 mg and 1 g of amphotericin B, respectively, was also assessed.

MATERIALS Y METHODS. Case series study. The subjects were eighteen patients with first episode of cryptococcal meningitis confirmed by positive cerebrospinal fluid culture. Demographic, clinical, laboratory and post treatment changes were described.

RESULTS. 77.7% of the subjects were male. All the patients presented headache as the main symptom. HIV infection was found in 83.3%. Initial cerebrospinal fluid analysis revealed an average of 24.8 white blood cells/ul, and average values for protein and glucose were 117mg/dL and 32.1 mg/dL, respectively. After treatment with 1 gram of amphotericin B, the average values cerebrospinal fluid values for white blood cells, protein and glucose were 20.2 ul, 85.7 mg/dL, and 42.3 mg/dL, respectively. The frequency of positive Cryptococcus culture after administration of 500 mg of amphotericin B was 23%, and 0% after 1 gr. India ink stain remained positive after the treatment in 53.8% of subjects and the latex agglutination test was reactive in 84.6%.

CONCLUSIONS. Almost all the subjects were found to have HIV infection and other bad prognostic features. The analysis of initial vs. post treatment cerebrospinal fluid analysis did not reveal statistically significant differences; The most sensitive tool to asses treatment response was the cerebrospinal fluid culture. The minimal effective dose to adequately treat criptococcal meningitis, has not been determined.

KEY WORDS. Criptococcosis, Amphotericin B, Acquired immunodeficiency syndrome (MeHS).

(Bety Gómez Arias, Luis A. Zarco Montero. Meningeal criptococcosis: clinical and laboratory characteristics. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:9-27).

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones causadas por el *Cryptococcus neoformans*, ha aumentado en los últimos 20 años como resultado de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el aumento de las terapias inmunosupresoras (1). En países con alta prevalencia de VIH/SIDA, la criptococosis es una de las causas más comunes de meningitis inclusive, más frecuente que *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis* (2,3).

Antes de 1950 la criptococosis diseminada era fatal; con la aparición de agentes anti-fúngicos particularmente la anfotericina B (AmB), se lograron desenlaces exitosos hasta en el 70 % de los pacientes con criptococosis meníngea (CM), dependiendo del estado del huésped al momento de presentación (4).

Con la introducción de la terapia combinada con flucitosina se acortaron los cursos clínicos y se disminuyó la mortalidad (5); pero actualmente y a pesar del advenimiento y aumento en la disponibilidad de la terapia antirretroviral la CM continua siendo una causa significativa de mortalidad y morbilidad en pacientes con VIH y entorno con recursos limitados, donde generalmente solo se cuenta con AmB, para

la cual no se ha establecido la dosis mínima eficaz, lo que implica mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de efectos adversos e infección nosocomial

En Colombia se realizó una encuesta nacional con el fin de dar a conocer la situación de la criptococosis. Se identificaron 891 (95.7%) casos de criptococosis del sistema nervioso central (SNC); la incidencia promedio anual en la población general fue de 2.4 casos por millón, pero en los pacientes con SIDA se elevó a 3.0 casos por mil, concluyendo que la criptococosis constituye un marcador centinela de SIDA (6).

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada perteneciente a la familia de los Basidiomycetos. El complejo *Cryptococcus neoformans* incluye al *C. neoformans* y *C. gattii*. Según antígenos específicos de la capsula mucopolisacárida y análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D), y *C. gattii* (serotipos B y C). AD se considera el quinto serotipo del complejo (7).

El hábitat de las variedades *grubii* y *neoformans* (más comunes en pacientes con VIH) se encuentra en la excreta de palomas y árboles de eucalipto; un estudio

en Colombia, aísló en *C. neoformans var. Grubii* (serotipo A) de excreta de palomas, material vegetal de árboles de eucalipto en Bogotá y de detritos de *Cassia sp.* y semillas de *Moquilea tomentosa* en Cúcuta(8).

En lo concerniente a *C. gattii* (más común en pacientes inmunocompetentes), su hábitat natural es más amplio y se ha aislado de detritos, flores y oquedades de numerosos árboles, entre ellos eucaliptos, acacias, ficus y almendros (8).

La vía de transmisión es por inhalación de propágulos en el aire. Cuando el criptococo ingresa al espacio alveolar, se enfrenta inicialmente a los macrófagos. Esta interacción determina el desarrollo de la infección; posteriormente los macrófagos atraen leucocitos CD4+ y CD8+, activando la vía humoral a través del complemento, que forma células gigantes alrededor de la levadura y controlan así la infección; lo que clínicamente se expresa como una colonización asintomática del tracto respiratorio. En el caso de pacientes VIH positivos el hongo genera mecanismos para evadir la respuesta inmune y se expresa como una enfermedad diseminada (9).

Los principales factores de riesgo para infección por criptococo son el antecedente de infección por VIH (78.1%), el uso de esteroides (4.1%), la enfermedad autoinmune (2.3%), el tumor sólido o malignidad (1.9%), el trasplante (1.3%), la diabetes mellitus (1.1%), la cirrosis hepática (0.9%), la falla renal crónica (0.3%) y causa no establecida (13.2%) (6).

La criptococosis se manifiesta más frecuentemente como meningoencefalitis subaguda o crónica (10). Los pacientes usualmente refieren cefalea intensa, con o sin fiebre, malestar general, visión borrosa o diplopía por varias semanas; los signos clínicos pueden estar ausentes o manifestarse como compromiso del estado de conciencia, papiledema, parálisis de nervios craneales, o signos meníngeos (1).

El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del hongo en cultivo (sensibilidad de 90%), la histopatología o detección de antígenos capsulares (látex o inmunoensayo enzimático) en LCR (11). El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad de 99% en pacientes con títulos mayor que 1: 2048 (12). El citoquímico de LCR generalmente se presenta con pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia leve y

consumo de glucosa; 17% de los pacientes con VIH pueden tener citoquímico de LCR normal. La tinta china es positiva en 70 -90% de los pacientes con SIDA, y en solo 50% en los pacientes sin SIDA. Los anticuerpos contra el criptococo no son útiles en el diagnóstico (1).

No existe una imagen cerebral patognomónica de criptococosis. La tomografía de cráneo puede ser normal o mostrar nódulos únicos o múltiples (criptocomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La resonancia cerebral es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral, meninges, ganglios de la base y mesencéfalo (1), áreas puntiformes de LCR sin realce con el medio de contraste se correlacionan con la presencia de criptocomas en los espacios de Virchow- Robín; también se describen pseudoquistes y atrofia difusa especialmente en pacientes con infección por VIH (10).

Las guías prácticas para el tratamiento de la meningitis por criptococo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren (4):

Para pacientes sin VIH: fase de inducción con anfotericina B deoxicolato (AmBd) 0.7- 1.0 mg/kg/día más flucitosina (no disponible en Colombia) 100 mg/kg/día por 4 semanas (evidencia B-II). Fase de consolidación con fluconazol 400 - 800 mgs día por 8 semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mgs día por 6 a 12 meses (evidencia B).

Para pacientes infectados con VIH: fase de inducción con AmBd 0.7- 1.0 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día por 2 semanas. Fase de consolidación con fluconazol 400 mgs día por 8 semanas, y fase de mantenimiento con fluconazol 200 mgs vía oral diario por un año (evidencia A-I) o más dependiendo del éxito de la terapia HAART (evidencia A).

El uso de formulaciones liposomales de AmB (no disponible actualmente en Colombia) disminuye la frecuencia de efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad.

El pronóstico de los pacientes depende de la administración adecuada y oportuna del tratamiento, el estado inmunológico del paciente y los factores de mal pronóstico presentes al ingreso (baja celularidad, consumo de glucosa, tinta china positiva, látex para criptococo mayor que 1:1024, compromiso del

estado de conciencia, cultivos positivos en sitios diferentes al sistema nervioso, signos de hipertensión endocraneana, etc.) de los cuales la presión de apertura mayor o igual a 250 mm de H₂O es particularmente significativa (10).

Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar secuelas neurológicas que incluyen ceguera, sordera, compromiso cognoscitivo, parálisis permanente de nervios craneanos e hidrocefalia (1,10).

Este estudio surge a partir de una serie de incógnitas relacionadas con la dosis de AmB para el tratamiento de CM, considerando una revisión retrospectiva (2005-2006) de la base de datos del Hospital Universitario San Ignacio, donde se encontró que el 62% de los pacientes diagnosticados con CM presentaron recaídas o fallecieron a pesar del tratamiento (datos no publicados).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos concurrente en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), Bogotá – Colombia, en un periodo de dos años (2007-2009). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados con primer episodio de MC mediante tinta china positiva, cultivo positivo para criptococo, o látex (Crypto-LA Test) reactivo en LCR; se excluyeron aquellos pacientes tratados previamente con Anfotericina B (AmB) y flucitossina por tratamientos previos, o aquellos pacientes en los que se identificara una contraindicación para la administración de AmB. Los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo utilizado en el servicio de neurología para manejo intrahospitalario intravenoso: AmB dosis de prueba 0.01 -0.03 mg/kg/día si el paciente no presentaba efecto adverso se iniciaba a 0.7 -1mg/kg/día hasta completar 1g de dosis total. A todos los pacientes se les administro solución salina al 0.9 % 500 cc previos a la dosis de AmB, la cual se diluyo en dextrosa en agua destilada al 5% para infusión durante 6 horas; las punciones lumbares se realizaron el día del ingreso, y al acumular 500 mgs y 1 g de AmB. Se realizaron punciones lumbares adicionales a aquellos pacientes con hipertensión endocraneana que requirieron evacuación del LCR. Se midió la presión de apertura de LCR en todas las punciones realizadas. A todos los pacientes se les solicitó al ingreso cuadro hemático, BUN, creatinina,

electrolitos, tiempos de coagulación y uroanálisis. La función renal sodio y potasio, se repitieron diariamente. Las anomalías en los electrolitos fueron corregidas a necesidad. Aquellos pacientes que elevaron azoados recibieron más líquidos endovenosos; en caso de cumplir criterios de falla renal aguda (BUN mayor de 20mg/dl o creatinina mayor de 1.0 mg/dl en mujeres – 1.2mg/dl en hombres o incremento en el nivel basal de 0.5mg/dl) se suspendió la AmB por un mínimo de 24 horas y hasta que los niveles de azoados se normalizaran. No se utilizaron flucitossina ni fórmulas liposomales de AmB.

A todos los pacientes se les realizó tomografía de cráneo y a más de la mitad resonancia cerebral simple y contrastada. Se suspendió la terapia antirretroviral en quienes venían utilizándola.

Los datos fueron recolectados por el residente de neurología mediante una historia clínica estandarizada para cumplir con las mediciones del estudio. Diariamente se revisaron los registros de ingreso, para identificar los pacientes elegibles y cuando cumplían los criterios de inclusión se adicionaron en el formato de verificación de elegibilidad. Posteriormente los datos fueron ingresados a una base de Excel y verificados en varias ocasiones.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 10, se calcularon medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) para variables continuas; proporciones y porcentajes para variables discretas.

Se determinaron variables demográfica: género y edad; para responder a los objetivos se hicieron mediciones de las variables clínicas al ingreso: presencia de cefalea, signos meníngeos, neuropatía craneal, compromiso del estado de conciencia; variables paraclínicas: citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), tinta china, látex para criptococo y cultivo para criptococo al ingreso, 500 mgs y 1 g de anfotericina B; infección por VIH u otro tipo de inmunosupresión; hallazgos en resonancia cerebral; factores de mal pronóstico al ingreso: baja celularidad (menos de 50 leucocitos/ul en LCR), consumo de glucosa, tinta china positiva, látex para criptococo mayor de 1:1024, hipertensión endocraneana (presión de apertura mayor a 20 cms de agua), compromiso pulmonar; efectos adversos de las administraciones de la terapia con anfotericina B: hipokalemia, elevación de azoados y leucopenia.

RESULTADOS

Se evaluaron 18 pacientes; el 77.7% (n=15) fueron hombres; las edades estuvieron entre 23 y 70 con un promedio de 42.8 años.

El 100% (n=18) de los pacientes consultaron por cefalea; el 22.2% (n=4) tuvo alteración del estado de conciencia, signos meníngeos y neuropatía craneal (VI par bilateral) al ingreso en el examen neurológico (Tabla 1). El 83.3% (n=15) de los pacientes tenían VIH; en 6 de los pacientes se pudo obtener el CD4+, todos por debajo de 100 células. Tuvieron 16.6% otra causa de inmunosupresión (2 uso de esteroides, 1 linfoma Hodgkin). En pacientes 16.6% se evidenció neurosífilis asociada.

El citoquímico de LCR al ingreso mostró un promedio de 24.8 leucocitos/ul con desviación estándar (DS) de 38.0 y mediana de 8; el Promedio de proteínas fue de 117 mg/dl, DS 78.2 y mediana de 12; el promedio de glucosa fue de 32.1 mg/dL, DS 8.28 y mediana de 33.

El citoquímico de LCR en 15 pacientes al completar 500 mgs de anfotericina B mostró un promedio de 82.1 leucocitos/ul, DS 128 y mediana de 18; el promedio de proteínas fue de 160 mg/dL, DS 146 y mediana de 80; el promedio de glucosa fue de 38.6 mg/dL, DS 12.6 y mediana de 37.

El citoquímico de LCR en 15 pacientes al completar 1g de anfotericina B mostró un promedio de 20.2 leucocitos/ul, DS 30.9 y mediana de 3; el promedio de proteínas fue de 85.7 mg/dL, DS 66.1, mediana de 68; el promedio de glucosa fue de 42.3 mg/dL, DS 15.6, mediana de 41.5.

La mediana, percentil 25 y percentil 75 para los parámetros de líquido cefalorraquídeo (leucocitos, proteínas, glucosa) comparados al ingreso, 500 mgs y 1g de AmB, se ilustran en las figuras 1-3.

Tabla 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS (N=18).

Cefalea	100% (n=18)
Alteración del estado de conciencia	22.2% (n= 4)
Signos meníngeos	22.2% (n=4)
Neuropatía craneal	22.4% (n=4)

Tres (23%) de 13 pacientes presentaron cultivo positivo para criptococo en LCR con 500 mgs de anfotericina B. Ninguno de los 13 pacientes tuvo cultivo positivo para criptococo en LCR al completar 1g de AmB.

La resonancia cerebral simple y contrastada se realizó en 12 de los pacientes; cinco (41.6%) fueron anormales (atrofia difusa en 4, hiperintensidades no específicas en 1), las otras fueron normales.

El porcentaje de factores de mal pronóstico se observa en la tabla 2.

Los efectos adversos de la terapia con anfotericina B: hipokalemia en el 88.8% (n=15), leucopenia 22.2% (n=3), elevación de azoados 50% (n=9).

Cinco pacientes (27.7%) murieron durante la hospitalización; 4 presentaron hipertensión intracraneana al ingreso; 3 alcanzaron a recibir dosis menores a 500 mgs de AmB.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una tasa de esterilización del LCR del 77% (n=10) con 500 mgs, y del 100% (n=13) cuando se completó 1 g de AmB. Con lo cual se puede afirmar que la dosis mínima eficaz no ha podido ser determinada considerando el intervalo existente entre 500 mgs a 1g de AmB. Este resultado no se puede correlacionar directamente con estudios internacionales, ya que en ellos se estandariza el tratamiento de acuerdo a un número de semanas y no de dosis acumulada.

La población masculina más afectada con infección por VIH y CD4 menor a 100 células. El promedio de edad de los pacientes sin SIDA fue de 63.3 años. Esta observación coincide con la aportada por Lizarazo y colaboradores en la cual la infección por criptococo en Colombia ocurre principalmente en hombres jóvenes, lo que refleja la epidemiología de la infección por VIH. El promedio de edad es mayor en los pacientes sin SIDA, en los cuales se da una distribución por edades más amplia de la enfermedad (6).

Todos los pacientes consultaron por cefalea moderada a intensa. En general la cefalea intensa, aguda o subaguda sin fiebre se considera un síntoma

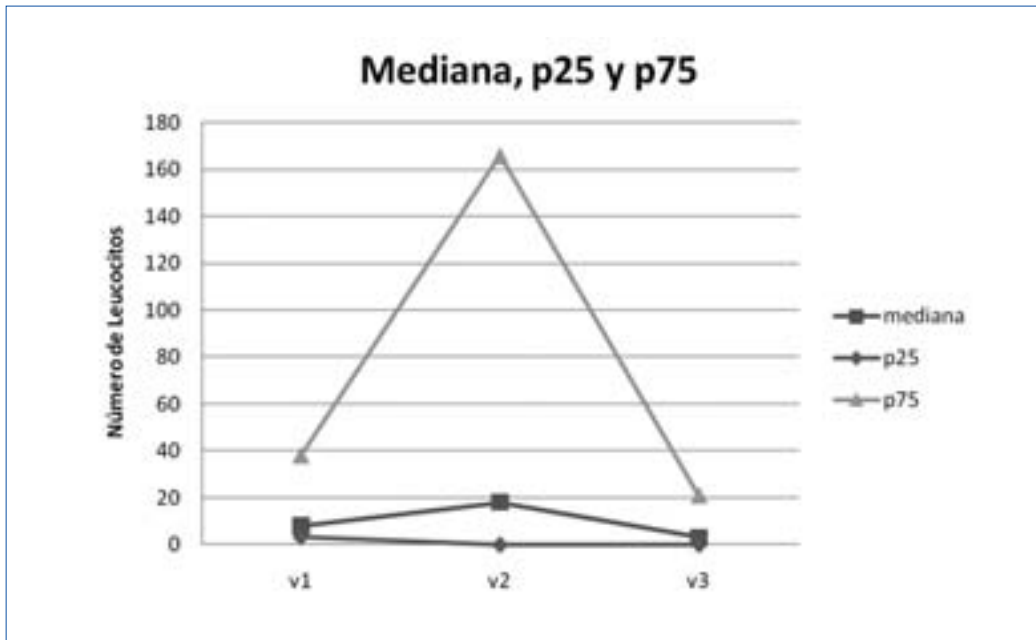


FIGURA 1.

CITOQUÍMICO DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO. LEUCOCITOS COMO CEL./MM³, V1: CITOQUIMICO DE LCR AL INGRESO, V2: CITOQUIMICO DE LCR AL COMPLETAR 500 MGS DE AMB, V3: CITOQUIMICO DE LCR AL COMPLETAR 1G DE AMB

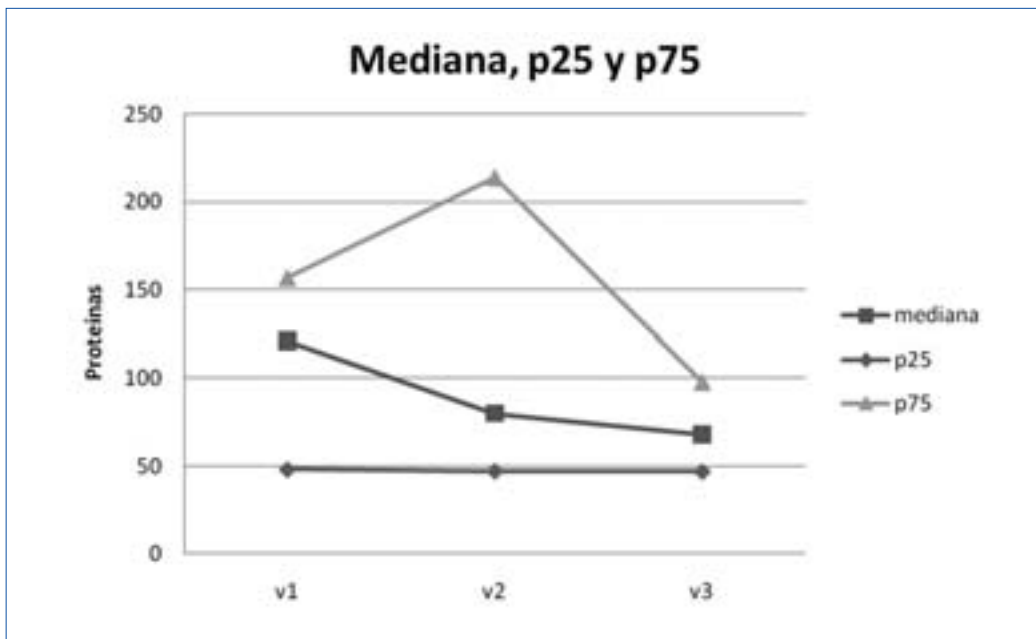


FIGURA 2.

PROTEÍNAS SE EXPRESA EN Mg/Dl.

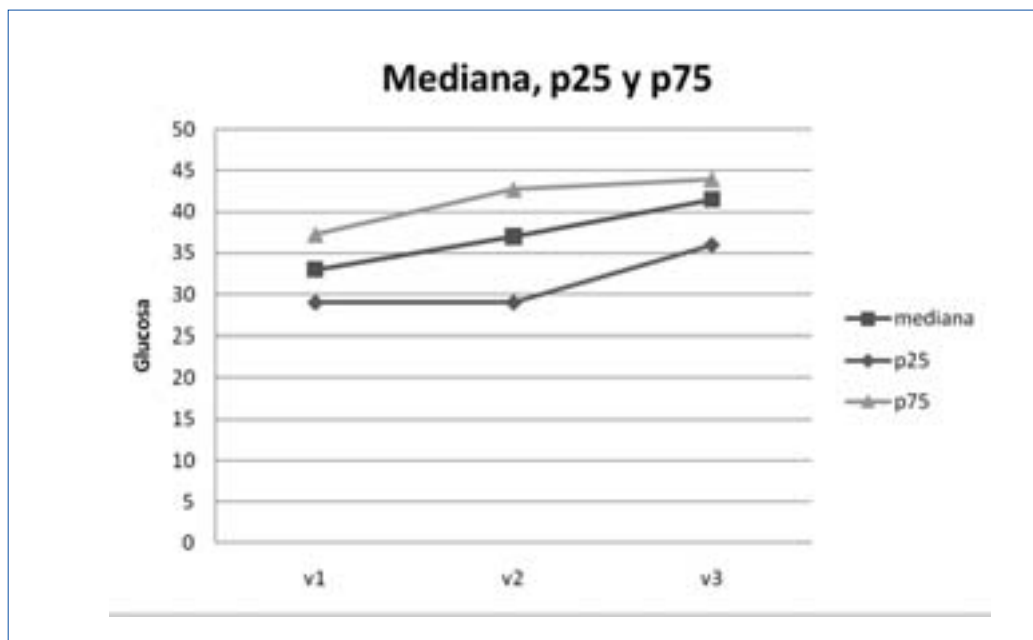


FIGURA 3.

GLUCOSA SE EXPRESA EN MG/DL.

TABLA 2. FRECUENCIA DE FACTORES DE MAL PRONÓSTICO (N=18).

Baja celularidad	72.2% (n=13)
Consumo de glucosa	100% (n=18)
Tinta china positiva	72.2% (n=13)
Látex para criptococo > 1024	44.4% (n=8)
Hipertensión endocraneana	33.3% (N=6)
Compromiso pulmonar	27.7% (n=5)

característico en pacientes con CM. La fiebre puede presentarse en solo el 65%.

En una cuarta parte de los pacientes se encontró en el examen neurológico compromiso del estado de conciencia, el cual se encuentra hasta en el 20% de los pacientes y denota mal pronóstico. La neuropatía craneal, especialmente de pares bajos, afecta uno o más nervios (II, VII, VIII, IX, X, XII) y ocurre en casos aislados secundario a hidrocefalia o aracnoiditis basal (10). En este estudio se encontró compromiso del VI par en una cuarta parte de los pacientes, muy

probablemente asociado a aumento de la presión intracraneana. Los signos meníngeos, considerados poco sensibles, evidenciados en 25 -30 % (10,12) de los pacientes, se presentaron igualmente en solo una cuarta parte de los pacientes. No ingresaron pacientes por pérdida visual ni crisis convulsivas, reportadas hasta en 13 y 8% de los casos respectivamente (10).

El citoquímico de LCR al ingreso mostró en casi todos los pacientes pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia leve a moderada y consumo de glucosa; hallazgos que no presentaron diferencias significativas cuando se compararon con el citoquímico de LCR al completar 500 mgs y 1gr de AmB. Este punto es importante ya que se halló un estudio de Hongzhoy y cols (13) que menciona la disminución en el nivel de proteínas posterior a la terapia, también sin significancia estadística. Uno puede pensar que una terapia adecuada está directamente ligada a la mejoría en los parámetros de citoquímico de LCR, como ocurre en las meningitis bacterianas agudas, pero esto no ocurre en la mayoría de infecciones subagudas o crónicas del SNC.

El examen directo con tinta china, alcanza una sensibilidad del 75% en muestra centrifugada (12),

es rápido y de bajo costo. Tiene la desventaja de que a pesar de un tratamiento exitoso, puede continuar positiva debido a que las levaduras muertas permanecen en el LCR. La tinta china fue negativa en algunos pacientes al ingreso y posteriormente se hizo positiva hasta el final del tratamiento; en otros fue positiva desde el ingreso, y al finalizar el tratamiento permaneció positiva o se volvió negativa, indicando una baja sensibilidad en relación con el seguimiento del tratamiento.

El látex para criptococo (antígeno capsular) es reactivo en pacientes no tratados e indican actividad de la enfermedad. Tiene la desventaja de presentar falsos positivos (factor reumatoideo, macroglobulinas séricas de lupus eritematoso sistémico, cáncer, infección por *Trichosporum sp.*, bacilos gram negativos, contaminación durante el pipeteo de laboratorio y jabones usados para el lavado de las láminas portobjetos) (10, 14, 15) y falsos negativos (estadios muy tempranos de la enfermedad, títulos muy altos debido al efecto prozona y en algunos criptococomas (10). Cuando los títulos disminuyen indica respuesta a la terapia, títulos estables sugieren terapia inadecuada, en algunos pacientes tratados el título puede permanecer positivo en niveles bajos por un periodo indefinido en el cual el hongo no se encuentra vivo (16,18), especialmente en pacientes con VIH que tienen dificultad para eliminar el antígeno. El látex para criptococo fue reactivo en 17 de los 18 pacientes al ingreso. Al finalizar el tratamiento había disminuido en casi todos y solo en 2 fue no reactivo, estos fueron pacientes con VIH.

La sensibilidad del cultivo alcanzó el 90.3% (6,12). En este estudio todos los pacientes con cultivo positivo al ingreso, se volvieron negativos al finalizar el tratamiento. Es posible que aquellos pacientes con cultivos negativos al ingreso, los cuales posteriormente se reportaron como positivos, este en relación con un bajo volumen de muestra de LCR (menor de 3ml).

Champa y colaboradores (18), realizaron un estudio de detección del criptococo por métodos convencionales, serológicos y moleculares en 359 muestras de 52 pacientes positivos para criptococo (con y sin VIH) y 30 controles negativos. El porcentaje de positividad del LCR antes del tratamiento fluctuó entre 84-100%: 96% para el cultivo, 85% para la coloración de gram, 94% para la tinta china

y 100% para látex, inmunoensayo enzimático y PCR (Del inglés: polymerase chain reaction) para criptococo. Posterior al inicio del tratamiento la positividad disminuyó considerablemente para la coloración de gram 62%, tinta china 64% y cultivo 42%, pero no sustancialmente para los métodos serológicos látex e inmunoensayo enzimático 92%, y PCR 92%. Posterior al tratamiento hubo 29 cultivos negativos; entre ellos la coloración de gram fue positiva en un 34.5%, tinta china 38%, látex e inmunoensayo enzimático 86.2% y PCR en 93%.

No hubo diferencias en la detección del criptococo en las diferentes pruebas, independiente del estatus del VIH.

La resonancia cerebral no fue específica como ayuda diagnóstica, considerando que casi todas fueron normales, hallazgo ya reportado en la literatura (10). En ninguno de estos pacientes se encontraron criterios para síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS).

La hipertensión intracraneana al ingreso en 33.3% (n=6) se correlacionó con la mortalidad intrahospitalaria (n=4) a pesar de la realización de punciones lumbares evacuantes como parte de la terapia.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes tuvieron diagnóstico de infección por VIH y factores de mal pronóstico. El citoquímico de LCR no mostró diferencias estadísticamente significativas, al comparar los resultados al momento del diagnóstico y al final del tratamiento, por lo que se considera un instrumento sensible para el seguimiento de la respuesta a la terapia. La única herramienta sensible para evaluar la respuesta al tratamiento fue el cultivo de LCR para criptococo. La dosis mínima eficaz de anfotericina B para tratar adecuadamente a los pacientes con criptococosis meníngea cuando no se dispone de 5-flucitosina no ha sido determinada. Se requieren nuevos estudios clínicos para definir el manejo ideal de la CM.

Agradecimientos

Al Dr. Juan Manuel Lozano por su asesoría epidemiológica; a los Drs. Felipe Pretelt, Daniel Nariño,

Juliana Coral, Carolina Ruiz, y a los Residentes de Neurología por su colaboración en la recolección de los datos que hicieron posible este trabajo.

REFERENCIAS

1. TIHANA B, THOMAS SH. Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin* 2004; 72: 99 – 118.
2. BEKONDI C, BERNEDE C, PASSONE N, ET AL. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis* 2006; 10:387-395.
3. SCHUTTE CM, VAN DER MEYDEN CH, MAGAZY DS. The impact of HIV on meningitis as seen at a south African Academic Hospital (1994 to 1998). *Infection* 2000; 28:3-7.
4. JONH R.P, WILLIAM ED, FRANCOISE D, ET AL. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 291- 322.
5. SHIH CC, CHEN YC, CHANG SC, LUH KT, HSIEH WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV infected patients. *Q J Med* 2000; 93:245-251.
6. JAIRO L, MELVA L, CATALINA DE B, ET AL. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997 – 2005. *Biomedica* 2007; 27:94-109.
7. SIDRIM JJ, COSTA AK, CORDEIRO RA, BRILHANTE RS, MOURA FE, CASTELO-BRANCO DS, NETO MP, ROCHA ME. Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol.* 2010;56:445-58.
8. GRANADOS DP, CASTANEDA E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. *Microb Ecol.* 2005;49:282-90.
9. RODRIGUES ML, ALVIANO CS, TRAVASSOS LR. Pathogenicity of *Cryptococcus Neoformance* virulence factors and immunological mechanisms. *Microbes Infect.* 1999; 1:293-301.
10. SATISHCHANDRA P, MATHEW T, GADRE G, ET AL. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India.* 2007; 55:3.
11. GRAYBILL JR, SOBEL J, SAAG M, ET AL. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycosis Study Group and AIDS Cooperative treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:47-54.
12. DEREK S, SIPHO D, NAVIN P, MARTIN D. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 4.
13. HONGZHOU L, YINGJIE Z, YOUKUAN Y, XIAOZHANG P, XINHUA W. Cryptococcal antigen test revisited: significance for cryptococcal meningitis therapy monitoring in a tertiary Chinese hospital. *Journal of Clinical microbiology* 2005:2989-2990.
14. SILVIA DP, NORA CC. Criptococosis en pacientes con SIDA: manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica. *Rev CES Med* 2008; 22:79-88.
15. SAHA DC, IMMACULATA X, NEENA J. Evaluation of conventional and serological methods for rapid diagnosis of cryptococcosis. *Indian J Med Res* 127, 2008; 483-488
16. KAUFMAN L, BLUMER S. The latex agglutination test for cryptococcosis, from laboratory diagnosis by serological methods. U:S Dept. of HEW. Public Health Service, Centers for disease control. Bureau of laboratories, laboratory Training section, Palmer DF and Staff.
17. PREVOST E, NEWELL R. Commercial cryptococcal latex kit: clinical evaluation in a medical center hospital. *J clin Microbiol.* 1978; 8:529-533.
18. DOLAN CS, IMMACULATA X, ASHUTOSH B, DIPANKAR M.B, M.V. PADMA. Detection of *cryptococcus* by conventional, serological and molecular methods. *Journal of Medical Microbiology* 2009; 58:1098-1105.