

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Perfil epidemiológico y mortalidad de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de especialidades Médicas para optar por el grado y título de especialista en Medicina Interna.

**Xinia Alexandra Sánchez Vargas**

**Ciudad Universitaria “Rodrigo Facio”, Costa Rica.**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mi madre, Xinia Vargas Mora, todo un ejemplo por seguir, su apoyo incondicional y fe en mí, me inspiran día con día a seguir adelante.

A mi hermano Edgardo, a mi padre y a toda mi familia, por ser parte de mi crecimiento personal.

A Adrián, por su amor, apoyo y motivación.

A mis compañeros (residentes, médicos asistentes, secretarias, enfermeros) del Hospital México por enseñarme tanto en la práctica clínica diaria.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas las personas que en algún momento me brindaron su amistad y ayuda cuando las requerí. En especial a las siguientes personas

A mi tía Isabel Vargas Mora.

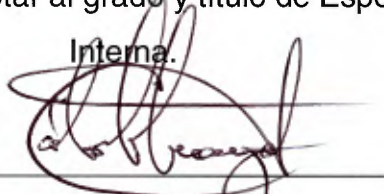
Al Dr. Julián Peña Varela.

A la Sra. Karol Blanco Cascante.

Al personal del archivo clínico del hospital México.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica,  
como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina

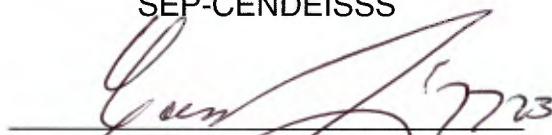
Interna.



Dr. Carlos Araya Fonseca.

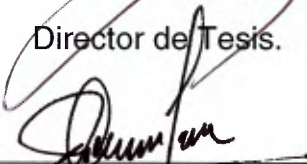
Coordinador Nacional del Posgrado en Medicina Interna

SEP-CENDEISSS



Dr. Carlos Ramírez Valverde

Director de Tesis.



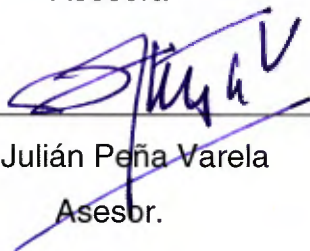
Dr. Paolo Duarte Sancho

Asesor.



Dra. Kattia Vargas Gómez

Asesora



Dr. Julián Peña Varela

Asesor.



Dra. Acuña Fari



Programa de Posgrado en Medicina Interna.

Xinia Alexandra Sánchez Vargas

Candidata.

San Antonio de Coronado, 1 de agosto del 2018

Doctor

Carlos Araya Fonseca

Coordinador Nacional

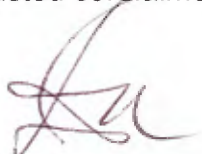
Especialidad en Medicina Interna

Estimado señor:

La residente Xinia Alexandra Sánchez Vargas del Programa de posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica me ha presentado para la revisión filológica su trabajo final de graduación titulado: **Perfil epidemiológico y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de infección por virus con inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016** para optar por el posgrado en Medicina Interna.

Corregí el trabajo en aspectos, tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Y desde este punto de vista, considero que la investigación está lista para ser presentada como trabajo final de graduación por cuanto cumple los requisitos establecidos por la Universidad.

De usted cordialmente,



Isabel Vargas Mora

Carné Colypro 760

Cédula 6-0095-1138

## TABLA DE CONTENIDO

<b>PORTADA.....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>III</b>
<b>CARTA DE LA FILÓLOGA.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLA DE CONTENIDO.....</b>	<b>VI</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLA DE CUADROS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLA DE GRÁFICOS.....</b>	<b>XI</b>
<b>TABLA DE ILUSTRACIONES .....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN. ....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>5</b>
1. <i>Cryptococcus</i> sp.: un germen ambiental saprófito capaz de generar patología.....	5
2. Meningitis cryptococcica en el paciente VIH .....	8
3. Tratamiento Meningitis Cryptococcica en el paciente VIH.....	15
4. Tamizaje y prevención.....	19
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
Objetivo general.....	21
Objetivos específicos .....	21
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>22</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
Diseño del estudio .....	22
Localización y duración del estudio .....	23

<b>Selección de pacientes</b> .....	<b>23</b>
<b>Criterios de inclusión de los participantes</b> .....	<b>24</b>
<b>Criterios de exclusión</b> .....	<b>24</b>
<b>VARIABLES POR ESTUDIAR</b> .....	<b>25</b>
<b>Desarrollo del estudio</b> .....	<b>37</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>81</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>81</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>85</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La meningitis por *Cryptococcus* sp, en los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, es una causa importante de morbimortalidad. Se reportan cerca de 600 000 muertes al año en el mundo y tasas importantes de discapacidad entre los sobrevivientes.

**Objetivo:** Describir las características epidemiológicas y clínicas, el tratamiento y el desenlace de los pacientes con el diagnóstico de VIH y meningitis cryptococcica, ingresados en el hospital México (Costa Rica) entre enero del 2010 y diciembre del 2016.

**Población y Métodos:** es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, entre enero 2010 y diciembre del 2016. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes con VIH ingresados en el hospital México, en quienes se confirmó meningitis por *Cryptococcus* sp. mediante estudio del líquido cefalorraquídeo y el empleo de un estudio microscópico directo con tinta china, cultivo, pruebas de antígenos capsulares y moleculares

**Resultados:** Durante el periodo 2010 al 2016 se reportaron un total de 25 casos de meningitis por *Cryptococcus*. *C. neoformans* fue la variedad aislada en todos pacientes coinfectados por VIH. De esta cifra, el 100% de la muestra eran hombres. Característicamente el LCR de los sujetos mostró, hipoglucorraquia, hiperproteínorraquia, discreta pleocitosis linfocitaria, cloruros dentro del rango de normalidad y aumento de la presión de entrada. En lo concerniente a la exposición a anfotericina, se generó: anemia, lesión renal aguda, trastorno hidroelectrolítico y alteración de las pruebas de función hepática. Se encontró una mortalidad del 20%.

**Conclusiones:** A pesar de que Costa Rica es un país en vías de desarrollo, nuestra seguridad social posee capacidad para diagnosticar, manejar y brindar tratamiento a todo aquel paciente con VIH que desarrolla meningitis por *Cryptococcus* sp. con relativo éxito, ya que se logró una sobrevida global del 92% a los 7 días y del 80% a los 30 días.



## TABLA DE CUADROS

Cuadro 1 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de infección por Virus por Inmunodeficiencia Humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del Hospital México, periodo 2010- 2016.....	41
Cuadro 2 Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016. ....	47
Cuadro 3 Características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	53
Cuadro 4 Descripción de las variables cuantitativas del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	55
Cuadro 5 Descripción de los reactantes de fase aguda analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	56
Cuadro 6 Descripción de los parámetros del hemograma analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	61
Cuadro 7 Descripción de los parámetros de la química sanguínea analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	63

Cuadro 8 Descripción de función hepática analizada en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....64

Cuadro 9 Complicaciones y evolución de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.....67

Cuadro 10 Descripción del tratamiento antifúngico de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....69

Cuadro 11 Características del tratamiento antirretroviral (TARV) de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....70

Cuadro 12 Comparación de los parámetros hematológicos y de química sanguínea analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016 .....77

Cuadro 13. Sobrevida a 7 y 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.....79

Cuadro 14. Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.....79

## TABLA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución de la escolaridad de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	42
Gráfico 2 Distribución de la ocupación de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.....	43
Gráfico 3 Distribución de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, según año de diagnóstico de la cryptococcosis, periodo 2010- 2016 .....	44
Gráfico 4 Distribución del tiempo entre el diagnóstico del VIH y el de la cryptococcosis, en los pacientes con estos diagnósticos, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016 .....	45
Gráfico 5 Distribución de las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	49
Gráfico 6 Distribución de los síntomas de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.....	51

Gráfico 7 Características de la hemoglobina al ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	57
Gráfico 8 Requerimiento de transfusiones en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	58
Gráfico 9 Características del leucograma de ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	59
Gráfico 10 Características del conteo plaquetario al ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	60
Gráfico 11 Reajuste de dosis de anfotericina B en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	65
Gráfico 12 Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016.....	78

## TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Flujograma de los pacientes con diagnóstico de meningitis cryptococcica y su clasificación según los criterios de inclusión y exclusión .....40

## LISTA DE ABREVIATURAS

AZT: Zidovudina.

BNN: Bronconeumonía nosocomial.

CCSS: Caja Costarricense de Seguro social.

CIE-10: clasificación internacional de enfermedades décima versión.

CM/MC: Cryptococcosis meníngea, meningitis cryptococcica

CONASIDA: Consejo Nacional de Atención Integral al VIH y sida.

ERC: enfermedad renal crónica.

HCG: Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia"

HM: Hospital México.

HSJD: Hospital San Juan de Dios

IDSA: Sigas en inglés de "Sociedad americana de enfermedades infecciosas".

IV: intravenoso

IH: insuficiencia hepática.

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censo.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LRA: lesión renal aguda.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SNC: sistema nervioso central.

SRI: Síndrome de reconstitución inmunológica

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

PFR: Pruebas de función renal.

RMI: Imágenes por resonancia magnética.

TAC: tomografía axial computarizada.

TDR: test rápido diagnóstico

TARV: Tratamiento antirretroviral.

UCR: Universidad de Costa Rica.

VES: Velocidad de eritrosedimentación.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VO: vía oral

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.**

En la era actual, la infección por VIH constituye un importante problema de salud en el mundo, de acuerdo con los datos y cifras proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En ellos se destaca que cerca de un millón de personas había fallecido por esta patología para el 2016 (1). Lo que resulta aún más alarmante, es que con el paso de los años se reportan más casos de personas infectadas por el VIH. Por ejemplo, solo en el 2015 cerca de 2,1 millones de personas contrajeron la infección (2). Por fortuna y gracias a la implementación de múltiples campañas e involucramiento de diferentes entes para el 2016; 1,8 millones de personas adquirieron la infección (solo 300 000 personas menos que en el 2015) y en total se reportaron 36,7 millones de personas infectadas (1,3,4). Los costes de la enfermedad no solo se reflejan desde el punto de vista económico (se gastan millones de dólares para el manejo de esta y sus complicaciones), también se manifiesta en el número de pacientes que fallecen anualmente.

En nuestro país el comportamiento de la infección por VIH no difiere de lo descrito en la literatura. Según los datos procedentes de la Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica (5), para el 2016 se reportó un total de 979 casos nuevos de pacientes infectados por VIH (105 casos más que en el 2015) y la mortalidad por sida generó 169 decesos (3,5 casos por 100 000 habitantes, cifras que han tenido cierto grado de constancia desde el 2002). Sin embargo, el impacto y el coste real que origina este padecimiento (en general) a nuestra seguridad social se torna difícil de evaluar, pues la recopilación de los datos estadísticos y los indicadores económicos generados en la atención de estos pacientes ha sido muy difícil de recopilar a través de los años. Esto debido a un inconstante y frágil sistema de estadística e investigación institucional. Según las observaciones expuestas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC) y el Ministerio de Salud costarricenses, se estima que la población infectada con VIH entre el 2002 y el 2016 correspondía a 9197 casos (para una tasa de 20 casos por cada 100 000

habitantes, en ese mismo periodo). De la cifra anteriormente expuesta 7478 correspondían a hombres y 1719 a mujeres. Lo más impactante es que la mayor incidencia de casos diagnosticados en dicho periodo se produjo en personas entre los 25 y los 34 años. En esa fase, se reportaron 2051 muertes por sida, para una tasa de 44,9 por 100 000 habitantes. Se observa que los grupos etarios con más muertes son las personas en edades desde los 35 hasta los 39 y entre los 40 y los 49 años. Se infiere de los datos estudiados que los años de vida potencial perdidos por muerte prematura por sida en Costa Rica rondan los 6139,2 (6,7).

De las complicaciones más comunes y serias en los pacientes infectados por VIH, característicamente todo aquel sujeto con franco deterioro de la inmunidad (sida) están los procesos relacionados con infecciones por gérmenes oportunistas. Estos procesos a pesar de la introducción de TARV, entre otras estrategias en el manejo de los pacientes (tamizajes por infecciones oportunistas, profilaxis farmacológica, etc.); siguen generando importante morbimortalidad (6,7). Nuestro país experimentó una importante reducción en la tasa de mortalidad por sida con la introducción (por parte de la CCSS) de algunos antirretrovirales en el manejo de los pacientes y posteriormente en el 2000, al extender su cobertura se ha logrado que dicha tasa sea estable, a través de los años (2,5). Sin embargo, no se cuenta con estudios descriptivos o investigativos que evalúen la prevalencia, incidencia e impacto de dichos procesos y tampoco existe información de cuál o cuáles son los gérmenes oportunistas; que afectan a los pacientes

Derivado de datos proporcionados por estudios internacionales (corridos en países en vías de desarrollo), se sabe que la infección invasiva por hongos sigue siendo una causa importante de mortalidad. Se estima que cerca del 50% de las muertes asociadas a gérmenes oportunistas se relaciona con hongos (8), de estos, el hongo que con más frecuencia se aísla es *Cryptococcus* sp. En lo concerniente al proceso infeccioso generado por dicho germen, la meningitis cryptococcica (9,10) es considerada como la infección más severa y discapacitante para estos pacientes. Tiene una alta mortalidad en las regiones del sur y sureste asiático (11,12), así como en la región subsahariana. (Se dice que en África, este proceso infeccioso es responsable entre el 13 y el 42% de los fallecidos por complicaciones



asociadas al sida) (13). En forma global se estima que las muertes generadas por MC alcanzan el 15% de los fallecimientos y de este porcentaje la región subsahariana representa tres cuartos del total. Su mortalidad intrahospitalaria es entre el 30% y el 50%, pese al tratamiento antifúngico apropiado (11). Entre los sobrevivientes se describen importantes secuelas, algunas de ellas irreversibles.

La situación en nuestro país es muy distinta al escenario vivido en los países subsaharianos. A pesar de que Costa Rica es una nación en vías de desarrollo, nuestro sistema de salud tiene la capacidad de diagnosticar y brindar tratamiento a la gran mayoría de los pacientes portadores de VIH. No obstante, son pocos los datos generados a partir de las clínicas de VIH en los tres hospitales centrales de nuestra patria (HM, HCG y HSJD (7)) en los que se describa la epidemiología, comportamiento, manejo, desenlace e impacto de la MC en los coinfectados con VIH.

Los reportes de CM en Costa Rica figuran como descripciones de casos aislados, de pacientes cuyos estados inmunológicos eran desconocidos (los primeros casos fueron descritos por Hidalgo y colaboradores en 1960. En 1979 se reporta otro realizado por Alice M.) (8). Recientemente, la revista clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD, publica un artículo original por Ávila y col. sobre un estudio observacional, retrospectivo, no intervencionista para el periodo desde 2008 hasta el 2012, cuyo objetivo era determinar el perfil epidemiológico, las características clínicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con cryptococcosis (en general) en el HSJD. En dicho estudio se concluye que de una muestra de 33 casos, el 73% estaba coinfectado con VIH y el principal rasgo detectado fue la afectación meníngea (72,7% de los pacientes infectados con VIH), en todos el agente etiológico fue el *C. neoformans* (8).

Por su parte en el HM, el Dr. Villalobos y col. generaron una casuística nacional (derivada de una base de datos de los pacientes egresados de los hospitales de la CCSS) sobre el comportamiento epidemiológico de la coinfección VIH y *Cryptococcus sp.*, desde el 2002 hasta el 2015. En los 14 años analizados en esta base de datos, se reportaron 193 casos de cryptococcosis en pacientes con VIH que generaron una incidencia de 3,38 casos por 1000 pacientes infectados con VIH

por año. De estos la presentación predominante fue la meningitis cryptococcica y su mortalidad fue 29% (al menos en el tercer quinquenio) (9).

Extrapolar las pocas observaciones derivadas de bases de datos o de estudios observacionales a lo largo de los años, a todo paciente VIH coinfectado por *Cryptococcus* sp. a nivel meníngeo en todo el territorio nacional, no solo es incorrecto, sino que es preocupante -ya que hay diferencias interindividuales- que podrían corresponder a un comportamiento determinado, a las que es necesario prestar atención con miras a ofrecer un mejor manejo a estos pacientes. Por ello cada centro hospitalario debe aportar sus propios datos epidemiológicos (generados en la atención brindada a los pacientes).

Dada las anotaciones previas se desarrolló este estudio con el fin de plantear conclusiones y recomendaciones enfocadas propiamente en el manejo de la CM; con miras a generar retroalimentación sobre defectos por corregir y virtudes por mantener. Finalmente se describió la epidemiología, el comportamiento, el desenlace y el impacto de la MC coinfectados con VIH hospitalizados en el HM desde el 2010 hasta el 2016.

## CAPÍTULO 2

### MARCO TEÓRICO

#### 1. *Cryptococcus* sp.: un germen ambiental saprófito capaz de generar patología.

##### a. Microbiología

*Cryptococcus* sp. es un germen ubicuo de vida libre presente en varios nichos ambientales principalmente en los suelos, así como en el guano de aves y vegetaciones (10,11). Taxonómicamente, pertenece al reino fungi, filo Basidiomycota, clase Tremellomycetes, orden tremellales, familia tremellaceae y género *Cryptococcus* (12). En cuanto al género, existe más de una veintena de especies, de las cuales las más estudiadas son *C. neoformans* y *C. gattii* por su capacidad de generar patología en el humano. A su vez, cada una de estas dos especies se subclasifican en serotipos separados en función de la especificidad antigénica derivada de la cápsula polisacárida que la rodea.

Las especies de *Cryptococcus* estructuralmente se caracterizan por ser una levadura constituida por una cápsula de polisacárido y pared celular (la cual asocia melanina - factor protector que les confiere una importante capacidad de virulencia, como se tratará más adelante). Estas levaduras pueden ser esféricas u ovaladas con un diámetro aproximado de 3 a 8  $\mu$  m, pudiendo alcanzar diámetros de hasta 20  $\mu$  m si se incluye la cápsula. La levadura se reproduce por gemación de forma asexual (8,12,13).

##### Pared celular

La pared celular de *C. neoformans* es la encargada de darle forma a la célula; ya que le provee fuerza y genera cierto grado de rigidez, la protege además del estrés ambiental y de la lisis osmótica al tener la capacidad de regular la permeabilidad celular. Está organizada en dos capas: una capa externa y otra interna, ambas compuestas con diferentes proporciones de glucano, quitina, quitosano, proteínas glicosiladas (manoproteínas) y melanina (8,14).

El hongo contiene una alta proporción de  $\alpha$  1,3 glucano,  $\beta$  1,3 glucano y  $\beta$  1,6-D-glucopirano. El  $\beta$  1,3 glucano y  $\beta$  1,6-D-glucopirano son responsables de la relativa resistencia a las equinocandinas. Otro factor de virulencia descrito en el *Cryptococcus* es la capacidad de producir melanina en presencia de L-Dopa u otros sustratos (como los compuestos difenólicos, poliaminobencenos y oxígeno), provistos abundantemente en el entorno del SNC. La melanina protege la levadura de la respuesta generada por el sistema inmune del hospedero y regula la respuesta inflamatoria de este. Todo ello derivado de estudios en modelos animales.(8)

#### Estructura capsular.

El complejo de polisacáridos que constituye la cápsula se sintetiza al interior de la célula en nivel del citoplasma cerca de la pared celular. Gracias a la polimerización de azúcares simples se conforma un esqueleto de carbohidratos y son transportados en vesículas a través de la pared celular. Una vez en la superficie, este esqueleto se adhiere en forma no covalente y se ensambla en polímeros largos para generar la estructura final (15).

Los principales componentes de esta estructura son monómeros con base en residuos de manosas acetiladas unidas con grupos laterales de xilosa y glucuronil constituyendo glucuronoxilomanano, así como glucuronoxilomananogalactano (el cual está conformado por polímeros de galactosa con manosa, xilosa y modificaciones de ácido glucurónico), asociado a otros componentes proteicos y ácido hialurónico (15). El *C. neoformans* está compuesto en un 90% por glucuronoxilomanano y el resto es glucuronoxilomananogalactano.

El ácido hialurónico es un componente esencial para que este germen logre cruzar la barrera hematoencefálica y para facilitar su adhesión a células del SNC (neurotropismo) gracias al transporte facilitado, a través de la barrera hematoencefálica. Las levaduras desprovistas de suficiente ácido hialurónico tienen un diámetro menor y, por tanto, una ultraestructura de la pared celular defectuosa (15).

### *b. Fisiopatología*

La capacidad de generar patología varía en función del serotipo de cada especie de *Cryptococcus* sp. Así pues *C. neoformans* tiene capacidad para afectar individuos con compromiso inmune, con conteos de CD4 inferiores a 100 cel/mL (como los pacientes con sida). *C. gatti* predomina en individuos con estado inmunológico relativamente preservado. El curso de la cryptococcosis va en función de la cantidad del inóculo, así como de la virulencia de la cepa infectante y del estado inmune del hospedero.(12)

El hongo se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas en la naturaleza que alcanzan los sacos alveolares. En este nivel, el *Cryptococcus* desencadena una respuesta tanto en la inmunidad celular como humoral del huésped, ya que interactúa inicialmente con el macrófago o con las células dendríticas a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en asociación con receptores tipo Toll 4 y 2 (TLR4, TLR2) que reconoce el glucuronoxilomanano de la cápsula. Una vez fagocitado se activa la cascada del complemento, se liberan citoquinas y quimiocinas capaces de atraer linfocitos CD 4+ y CD8+ al sitio de infección así como neutrófilos (16).

La presentación de los antígenos a las células T no solo controla el proceso infeccioso sino que crea la memoria inmunológica (inmunidad adaptativa). Normalmente, el sistema inmune desencadena una respuesta CD4 de tipo Th1 con capacidad de producir interferón  $\lambda$  (IFN  $\lambda$ ) y activar el fenotipo de macrófagos hacia el fenotipo Th1, con lo que se logra un aclaramiento prácticamente total del hongo o bien se establece una infección latente asintomática acompañada de la formación de cryptococomas (12,16,17). En menor proporción se activa la respuesta Th2 según los estudios realizados en modelos animales, lo que refleja una actividad inmunológica normal equilibrada (16).

La respuesta de tipo Th1 expone a la levadura a un medio hostil por lo que esta es capaz de regular la expresión génica entre otras adaptaciones para resistir por un periodo el ataque inmunológico del huésped. En otros momentos, el hongo simplemente sucumbe al ataque inmunológico del hospedero (16,17).

El paciente con sida, característicamente al estar depletado de linfocitos CD4+, genera una proliferación de linfocitos T CD8+ como mecanismo de defensa y recluta otros linajes celulares que no son capaces de controlar la infección. En este contexto el hongo mejora su sobrevivencia y presenta una fase hematógona: ya sea viajando al interior del macrófago que infecta o bien invadiendo directamente el endotelio pulmonar (16). Se cree que la presencia del ácido hialurónico posibilita la entrada del hongo en el SNC, mediado por transporte proporcionado a través de la barrera hematoencefálica o por transcitosis. Por otra parte, las enzimas metaloproteinasas y ureasas facilitan la paracitosis (15,18). La neuroinmunomodulación de *Cryptococcus* facilitada por la producción de enzimas fúngicas entre otros mecanismos permite su sobrevivencia en el SNC (15).

Se dice que la baja expresión de linfocitos T en el LCR, en lugar de la activación de macrófagos alternativos, es el determinante más importante para el desarrollo de la MC en los pacientes con sida. Los pacientes con bajo conteo linfocitario CD4 poseen mayor riesgo de presentar infección invasiva por *Cryptococcus* (17)

## **2. Meningitis cryptococcica en el paciente VIH**

### *a. Epidemiología*

La MC es la forma clínica de cryptococcosis más frecuente en Latinoamérica. El 85% se debe a *C. neoformans* y el 80% corresponde a coinfección por VIH (19).

En el 2014, se reportaron un total de 231 000 casos de MC en el paciente VIH en el mundo. De estos América Latina representaba el tercer lugar en incidencia con 5300 casos por año (20). Esta tasa de incidencia es variable en función de la población estudiada. Para el 2014, los países con las mayores incidencias fueron Brasil y Colombia; pues entre ambos aportaron entre 1001 y 2500 casos, seguidos de Argentina y México (con 501 a 1000 casos de CM) (19,20).

De las infecciones fúngicas en la región latinoamericana, la CM es la segunda causa de muerte, ya que genera un rango de letalidad entre el 13% y el 73%. Lo que es inaceptable, ya que se asemeja a la mortalidad que se presenta en los países subsaharianos y está muy por arriba de la letalidad que se da en los países

desarrollados (20). Esto evidencia que los sistemas de salud latinoamericanos no solo deben mejorar, sino que deben estudiar la epidemiología local para evaluar potenciales puntos débiles por mejorar con el fin de disminuir las tasas de morbi-mortalidad.

Los países que llevan al día su casuística local con estudios observacionales son México, Brasil y Colombia. En estos países se han evaluado la distribución ambiental del germen a lo largo de sus respectivos territorios así como sus características microbiológicas (virulencia, presentación clínica) lo cual es una herramienta importante para enfrentar ésta patología (21).

#### *b. Presentación clínica*

La MC se caracteriza por ser una patología indolente en las primeras dos semanas de infección en el SNC. Los síntomas más comunes son: la fiebre, el malestar general y la cefalea. Entre un tercio y un cuarto de los pacientes se describe la afectación meníngea caracterizada por rigidez nuchal, así como fotofobia y vómitos. En forma ocasional, el cuadro puede ser tan agresivo y presentarse con franca alteración neurológica como coma y muerte en pocos días.

Previo a la era de los TARV, una serie de autopsias reveló que la MC se caracterizaba por la presencia de gran número de gérmenes, todos ellos extracelulares, esparcidos a través del parénquima cerebral y las meninges con acumulaciones gruesas que generaban importante inflamación (22). Por lo que el uso de TARV ha venido a marcar un descenso en los casos de MC. No obstante, aún se sigue reportando un importante número de personas afectadas con esta presentación clínica. Ello se debe a abandono del TARV con el consiguiente fallo terapéutico, resistencia del *Cryptococcus* a los antifúngicos (esto último de forma excepcional) o recaídas de la CM por un inapropiado régimen antifúngico (22).

Como se mencionó previamente, dado que el espectro clínico de la enfermedad es sumamente variable, la CM se puede presentar como cryptococcosis diseminada (afecta más de tres órganos y tejidos que incluye lesiones en piel, pérdida visual y auditiva), cryptococcosis pulmonar (característicamente se puede presentar con

cuadro de tos y disnea) y otras manifestaciones menos usuales circunscritas a un solo órgano o tejido (23).

Por su parte, el examen físico es muy variable. Los pacientes pueden presentarse con alteraciones del estado de conciencia que van desde un síndrome confusional hasta letargia, estados comatosos, psicosis, alucinaciones (24); asociados con fiebre. La alteración del estado de conciencia puede afectar hasta un 24% de las personas VIH con MC. Cerca de un 6% de los pacientes puede asociar déficits focales que involucran pares craneales. Otros signos como la bradipnea, hipertensión arterial diastólica pueden ser sugestivos de hipertensión endocraneana (23,25).

El mecanismo por el cual se genera el síndrome de hipertensión endocraneana radica en la falla dada en la reabsorción diaria del LCR por obstrucción mecánica de las granulaciones aracnoideas, ya sea propiamente por el hongo o bien, por los componentes de su cápsula. Los hallazgos clínicos y del examen físico de dicho síndrome son: cefalea intensa, vómitos, papiledema, disminución de la agudeza visual, afectación de pares craneales (parálisis) y alteración del estado de conciencia que puede terminar en coma y muerte por herniación del parénquima cerebral (26).

La evaluación integral del paciente VIH coinfectado con CM exige la valoración de otros parámetros fisiológicos que pueden estar alterados a la hora de abordar a estos pacientes. Se sabe que la anemia es la complicación hematológica más común en los pacientes seropositivos. Afecta el 15% de los individuos con sida avanzado y es un factor predictor independiente de mortalidad que aumenta aún más el riesgo de muerte conforme caen los niveles de hemoglobina. Sin embargo, la presencia de anemia en pacientes con VIH es multifactorial y se debe entre muchos factores a la infección crónica por VIH, a otras coinfecciones oportunistas, a deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B12), así como por presencia de citoquinas proinflamatorias (típico de la enfermedad crónica) y del uso de diferentes fármacos (desde TARV hasta tratamiento y profilaxis antimicrobianas). Los pacientes VIH con CM sometidos a tratamiento antifúngico de inducción que



incluye la anfotericina B en combinación con fluconazole o flucitosina pueden generar o empeorar la anemia (27).

En cuanto al estudio del medio interno, el paciente infectado por VIH interno, presenta una serie de trastornos metabólicos que se pueden deber a un sinnúmero de causas. El trastorno hidroelectrolítico más frecuente es la hiponatremia. Entre sus principales precipitantes se pueden mencionar: el síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia hipovolémica, síndrome pierde-sal cerebral e insuficiencia adrenal. En contexto de MC, la causa más frecuente de hiponatremia es la hiponatremia hipovolémica, en el que característicamente el paciente tiene vómitos incoercibles y náuseas, así como alteración del estado de consciencia precipitados por el síndrome de hipertensión endocraneana que le impide mantener un adecuado estado de hidratación y le genera importante intolerancia a la vía oral (28).

### *c. Diagnóstico*

El diagnóstico de cryptococcosis, cualquiera que sea su presentación, se realiza mediante el aislamiento del hongo e identificación de partículas capsulares, gracias a diferentes técnicas (discutidas más adelante) con base en una historia clínica y en un examen físico altamente sugestivo en el contexto del paciente con VIH con deterioro de su inmunidad. Característicamente el LCR de los pacientes presenta, desde el punto de vista citoquímico, pleocitosis linfocitaria o bien un conteo bajo de leucocitos (<50 cel/mL), hiperproteinorraquia leve e hipogluorraquia. No obstante, cerca de un 17% y 30% de los pacientes portadores de VIH pueden presentar un LCR con una citobioquímica normal (23,29). Durante la PL se puede encontrar una presión superior a 25 cmH<sub>2</sub>O y se puede relacionar a hipertensión endocraneana (26,30)

En la actualidad, se dispone de diferentes técnicas para la identificación y confirmación de procesos infecciosos generados por *Cryptococcus sp.* cuyo costo y disponibilidad son variados en función del país y sus recursos. Unas de las técnicas más baratas y disponibles son las tinciones que generan un contraste negativo, ya que la cápsula del hongo no se tiñe y permite de esta forma visualizar

las levaduras en el microscopio. El empleo de la tinta china o coloraciones como mucicarmín de Mayer alcanzan sensibilidades de hasta el 75% en las muestras de LCR (31,32). Con estas técnicas se pueden presentar falsos negativos y se debe a hongos con baja densidad de la cápsula y al bajo número de *Cryptococcus* en la muestra (menos de  $10^3$  unidades formadoras de colonias por mL). Por otra parte, los falsos positivos se pueden presentar al ser confundidos con otro tipo de levaduras como *Cándida* o bien linfocitos u otros artefactos (33).

Mediante partículas de látex sensibilizadas pueden detectarse antígenos capsulares del *Cryptococcus*. Al usar anticuerpos policlonales o monoclonales anti-glucuronoxilomanano en fluidos corporales (LCR y suero) se genera una sensibilidad del 95 % y especificidad 100%. Un fluido es positivo con una dilución de 1:4 (por tanto, indicativa de infección), en tanto que valores superiores a 1:8 indica enfermedad activa. Se dice que valores  $> 1:1024$  confieren un mal pronóstico en el corto plazo, así como un alto inóculo de levaduras. Por lo tanto, se infiere que se trata de un sistema inmune bastante comprometido (32,33). Su cuantificación en LCR se da en días o semanas, lo que le concede gran utilidad para el monitoreo de respuesta al tratamiento incluso en pacientes con recaídas. No obstante, también se pueden obtener falsos positivos provocados frecuentemente por el factor reumatoide o bien falsos negativos que generalmente se asocian a *Cryptococcus* deficientes de cápsulas o bien por el efecto prozona<sup>1</sup> (31,34).

Los cultivos principalmente del LCR en medios sólidos que favorecen el crecimiento del hongo tienen una duración promedio desde 48 hasta 72 horas para demostrar su crecimiento. Por otra parte, existen sistemas semiautomatizados o automatizados como por ejemplo el Vitek2 Yeast system card<sup>®</sup> entre otros, con capacidad de identificar en un plazo de 48 horas la mayor parte de levaduras patógenas. En el LCR, la sensibilidad y especificidad es de 95%, en tanto que los aislamientos a partir de hemocultivos alcanzan una sensibilidad cercana al 75%.

Desde el punto de vista radiológico no existe una imagen patognomónica que sugiera MC, ni cambios radiológicos específicos o únicos de la cryptococcosis

---

<sup>1</sup> Efecto prozona: fenómeno de zona, conocido técnicamente como fenómeno de prozona, es la ausencia de aglutinación o presencia de aglutinación completa en las diluciones altas.

menígea. El uso de imágenes como la tomografía busca identificar potenciales contraindicaciones por las cuales no es seguro realizar una punción lumbar, como por ejemplo: historia de sangrados intracraneales, riesgo de herniación cerebral o bien presencia de tumores del saco tecal (35). Sin embargo, a través de largos estudios, las imágenes tomográficas del SNC han evidenciado anomalías que se hayan frecuentemente en los pacientes VIH con MC, por ejemplo: dilatación de los espacios de Virchow-Robin, presencia de pseudoquistes gelatinosos de baja densidad sin realce que pueden alcanzar un tamaño > 3mm (por la acumulación de levaduras). Otro hallazgo que se puede presentar en los pacientes con MC son los cryptococomas asociadas a edema circundante ubicadas en los ganglios basales (que sometidos a estudios contrastados pueden o no captar el medio de contraste). Otros hallazgos tomográficos inespecíficos presentes en estos pacientes consisten en realce meníngeo, dilatación del sistema ventricular (sin asociar atrofia) o hidrocefalia y atrofia cerebral global (23,36). De forma indirecta los cambios mencionados previamente pueden ser sugestivos de hipertensión endocraneana con lesión espacio-ocupante o sin ella , o bien se pueden identificar masas o lesiones intraparenquimatosas con determinadas características por lo cual se debe plantear un diagnóstico alternativo u otra patología asociada a CM (por ejemplo toxoplasmosis, linfoma primario del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva o tuberculosis) (23).

Por su parte, los estudios con resonancia magnética cerebral brindan una imagen más específica y las lesiones que pueden pasar inadvertidas en la tomografía de SNC, como la dilatación de los espacios de Virchow-Robin, se visualizan mejor. Asimismo, la objetivación de otras lesiones menos específicas descritas previamente en los estudios tomográficos, pueden ser más evidentes. A pesar de ser imágenes más específicas, estas no son patognomónicas y solo brindan información acerca de los cambios estructurales que produce la presencia del hongo en las meninges y en el SNC (las cuales, a su vez, pueden estar relacionados factores de mal pronóstico). El conjunto de lesiones identificadas por resonancia magnética, asociadas a otros factores como alteración de la

consciencia, hipogluorraquia y alta carga de levaduras se relacionan a un desenlace fatal (37).

A pesar de que los estudios radiológicos, (tanto tomografía como resonancia magnética del SNC) pueden brindar información adicional sobre los cambios del encéfalo y meninges, el clínico está en la obligación de evidenciar la presencia del *Cryptococcus* en el SNC en los análisis del LCR y evitar la demora en el tratamiento (36).

Finalmente, se pueden utilizar marcadores indirectos de procesos infecciosos como los reactantes de fase aguda en micosis invasivas en general. Las elevaciones tanto de PCR como de PCT en fases iniciales pueden ser sutiles(38). Se dice que la medición de la PCT tiene una correlación modesta con procesos fúngicos; ya que en la respuesta Th1, el IFN  $\lambda$  suprime los niveles de PCT(39).

#### *d. Pronóstico.*

Incluso en centros hospitalarios, la mortalidad aguda del paciente VIH coinfectado por CM va desde 6 hasta 16% a pesar de contar con el tratamiento antifúngico adecuado. En las primeras semanas se considera de mal pronóstico: la alteración del estado mental, títulos de antígeno capsular de *Cryptococcus* en LCR (>1:1024) o alto conteo de unidades formadoras de colonias en los cultivos sólidos, senectud, bajo peso y conteo de leucocitos en LCR bajo (< 20 cel/mL) (22). La persistencia de presión intracraneana elevada, es el factor predictor de pobre pronóstico y puede ser la causa de la alteración del estado de consciencia de los pacientes, por lo que se debe plantear un manejo quirúrgico derivativo (ventriculostomía, dispositivos derivativos) (23).

Finalmente son factores independientes de pésimo desenlace: la tasa de aclaramiento de levadura en el LCR disminuida a pesar de tratamiento antifúngico y una respuesta inmune completamente deteriorada (22,40).

### 3. Tratamiento Meningitis Cryptococcica en el paciente VIH

El tratamiento de la meningitis Cryptococcica se presenta en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento cuyo concepto actualmente es más bien la curación del proceso fúngico. La principal meta es el aclaramiento rápido de la levadura del LCR. Se debe ser enfático en el uso de antifúngicos potentes durante la fase de inducción según las guías internacionales de la IDSA y OMS, por cuanto la tasa de aclaramiento del hongo en el LCR se da en las primeras dos semanas y se conoce como actividad fungicida temprana, lo cual no solo predice la sobrevivencia en las siguientes diez semanas sino también la esterilización del LCR en los siguientes 14 días. Por lo tanto, en forma indirecta predice el pronóstico a largo plazo y la mortalidad (11,41,42).

#### a. Esquema terapéutico fungicida.

##### Terapia de inducción

En la terapia de inducción como primera línea se recomienda dos semanas de desoxicolato de anfotericina B de 0,7 a 1 mg/Kg por vía parenteral, asociado a flucitosina 100 mg/Kg/día<sup>2</sup> como antifúngico adyuvante; sin embargo este último fármaco no está disponible en todo el mundo mucho menos en los países subdesarrollados como el nuestro (43). No obstante, en ausencia de flucitosina tanto la OMS como la IDSA recomiendan la terapia combinada con el antifúngico potente disponible (en nuestro caso la anfotericina B) con fluconazole<sup>3</sup> en dosis 800 mg/día que ha demostrado a través de grandes estudios ser más eficaz que la monoterapia solo con anfotericina B e incluso anfotericina con dosis más bajas de fluconazol (200-400 mg/día).

En otros países hay disponibilidad de antifúngicos potentes como anfotericina liposomal (3-4 mg/kg/día IV) o complejo lipídico de anfotericina (5 mg/kg/día IV) que pueden ser utilizados en vez de desoxicolato de anfotericina B. Hay evidencia en

---

<sup>2</sup> Esta combinación ha demostrado un aclaramiento de la levadura en LCR superior con otros antifúngicos adyuvantes, y se relaciona a un acortamiento del tratamiento con anfotericina

<sup>3</sup> Antifúngico con capacidad "fungistática".

favor de que la anfotericina liposomal presenta menos toxicidad en el paciente y es mejor tolerada que la anfotericina B, pero esta no ha demostrado ser superior en cuanto a eficacia en el tratamiento (22,26,44,45).

### **Terapia de consolidación y mantenimiento.**

La fase de consolidación consiste en brindar el antifúngico adyuvante por al menos ocho semanas. En nuestro caso, fluconazol 400 a 800 mg/día VO y su inicio debe darse a las dos semanas de comenzado el tratamiento de inducción; o bien se debe iniciar en forma individualizada según sea la respuesta a la terapia. Asimismo para demostrar esta respuesta al tratamiento, se debe realizar al cabo de las dos semanas un nuevo cultivo de LCR que demuestre una adecuada tasa de aclaramiento del hongo. Dicho de otro modo, los pacientes que llevaban el esquema de inducción con fluconazol a dosis de 800-1200 mg se debe ajustar a dosis día 400 mg/día VO.

Las guías apoyan el uso de fluconazole 800-1200 mg/día VO por más tiempo durante la consolidación, si el paciente ha recibido dosis subóptimas del tratamiento de inducción o bien en casos de monoterapia o incluso en ausencia de esterilización del LCR.

Finalmente, la fase de mantenimiento se inicia luego de completar satisfactoriamente las fases de inducción y consolidación y de demostrar además cultivos del LCR estériles al cabo de ocho semanas. Se brinda fluconazol 200 mg/día VO como profilaxis secundaria hasta que el estado inmunológico del paciente mejore con el uso de TARV y su conteo de CD4 sean  $> 100$  cel/mL con carga viral no detectable o bien con conteo de CD4  $> 200$  cel /mL en caso de que no se logre cuantificar la carga viral. Cuando haya fallo terapéutico por diversas causas (como el abandono de TARV) o descenso de CD4  $< 100$  cel/mL se debe reiniciar la profilaxis secundaria con la misma dosis de fluconazol.(26)

### **Manejo de las recaídas.**

El tratamiento consiste en reiniciar anfotericina 1 mg/kg/día IV y altas dosis de fluconazol (800 a 1200 mg c/día VO) (46). Se debe diferenciar una recaída por CM

y SRI por TARV, ya que el manejo difiere en forma importante. En este sentido se debe analizar el LCR; que en caso de SRI se presenta un LCR completamente estéril corroborado por las diferentes técnicas de laboratorio.

*b. Toxicidad por Desoxicolato de Anfotericina B.*

Es el fármaco disponible en Costa Rica. Uno de los efectos adversos más frecuentes asociado a este fármaco es la presencia de anemia o deterioro de los niveles basales de hemoglobina y hematocrito que se da en forma subaguda, ya que es capaz de inhibir la liberación de la eritropoyetina y evitar la formación de glóbulos rojos. Sin embargo, pasada la fase de tratamiento, una buena proporción de los pacientes logra remontar los niveles de hemoglobina a los basales y parece que en términos de mortalidad este evento no se asocia a un incremento de esta en el curso de una MC (27). La toxicidad renal es otro evento adverso generado por esta droga, que ocasiona una lesión renal aguda asociada a un trastorno hidroelectrolítico como la hipokalemia (presente principalmente en la segunda semana de tratamiento) y la hipomagnesemia (26). La lesión renal aguda generada por anfotericina ocurre cuando se presentan mayores dosis acumuladas de anfotericina, por lo que la fluidoterapia con solución salina al 0,9% puede evitar el daño renal. Sin embargo, la presencia de lesión renal aguda AKI III, debe motivar el ajuste de la dosis de anfotericina o bien administrarla en días alternos (46,47)

Los trastornos del potasio, del magnesio y del estado ácido base (principalmente acidosis tubular renal), se genera por toxicidad directa de la anfotericina en el túbulo renal. Se requiere, no solo monitorizarlos de cerca, también debe suplementarse al paciente con estos elementos para evitar desenlaces fatales principalmente por hipokalemia. El manejo apropiado de este tipo de trastornos con protocolos de suplementación previamente establecidos para todo aquel paciente expuesto a anfotericina ha demostrado una mejoría en la sobrevida según las guías de manejo de la OMS. Luego de suspender la administración de este fármaco, todos los trastornos mencionados se revierten (11,44).

En el nivel hepático se describe toxicidad directa, que en ocasiones se puede reflejar como un aumento en los valores de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa

láctica, hiperbilirrubinemia y deterioro hepatocelular con aumento de las transaminasas (48). Aunque la hepatotoxicidad es poco frecuente, su curso puede ser desde leve, subclínico y asintomático hasta (en casos excepcionales) fulminante y altamente mortal (49).

Frecuentemente la anfotericina produce reacciones leves, asociada a la tasa de infusión del fármaco como fiebre, escalofríos, flebitis química y náuseas que en definitiva no tienen repercusión clínica. Si se infunde en periodos cortos, menores a una hora, puede generar trastornos del ritmo, hipotensión arterial, eritema generalizado y vómitos (47).

### *c. Tratamientos adicionales.*

Más allá del tratamiento antifúngico, una de las principales complicaciones de la CM es el manejo del síndrome de hipertensión endocraneana. Entre el 50 y el 70% de los pacientes tiene elevación importante de la presión intracraneana (23,50). Por ello múltiples guías de manejo proponen como medida alternativa, las punciones lumbares a repetición hasta la mejora de los síntomas (esto en países que no cuentan con los suficientes recursos para plantear sistemas derivativos temporales o permanentes) (22).

El manejo médico de este síndrome con acetazolamida no solo mostró ser poco efectivo sino que también era deletéreo por la presencia de efectos secundarios (51). Por su parte el uso de manitol puede brindar alivio de los síntomas neurológicos generados por la hipertensión endocraneana, sin embargo también exhibe efectos secundarios(51,52).

Se ha estudiado el rol del tratamiento adyuvante con Interferón  $\lambda$  asociado al tratamiento de primera línea de inducción. Este ha demostrado mayor aclaramiento del hongo en el LCR (26). No obstante, se considera una terapia de alto coste y poco accesible para muchos países.

También se evaluado el uso de otros fármacos adyuvantes capaces de potenciar el efecto fungicida, tal es el caso del antidepresivo Sertalina. Todo ello a un bajo coste y con mayor disponibilidad del fármaco en el mundo.(22,26,44,47,53).



El uso de tratamiento inmunomodulador adyuvante con dexametasona durante la fase de inducción con antifúngicos buscaba la reducción de la presión intracraneana y evitar las complicaciones generadas por el SIRS<sup>4</sup>. No obstante, los estudios desarrollados en ese sentido se interrumpieron; pues el uso del esteroide produjo un incremento de eventos adversos, una mayor discapacidad y no tuvo cambios en la sobrevida (26,44,54).

El inicio del TARV marca una mejora en el estado inmunológico del paciente (siempre y cuando haya adecuada adherencia al tratamiento y haya susceptibilidad del VIH). En el contexto del paciente VIH que debuta con MC se recomienda diferirlo luego de cinco semanas del diagnóstico, principalmente en aquellos pacientes con bajos conteos de leucocitos en el LCR ( $< 5 \text{ cel/mm}^3$ ), pues poseen mayor riesgo de complicaciones por SRI (23,26,55,56)

#### **4. Tamizaje y prevención**

Se debe tamizar a todo paciente infectado con VIH con enfermedad avanzada, con conteo CD4  $< 100 \text{ cel/mL}$ ; ya que a través de múltiples estudios se ha comprobado que son los más beneficiados. A todos los pacientes sintomáticos se les debe estudiar el LCR y aquellos que sean asintomáticos deben tener un antifúngico profiláctico - sea como profilaxis primaria o bien secundaria- mientras mejora su estado inmunológico (42).

El antígeno capsular de *Cryptococcus* por prueba de flujo lateral es un TDR, que detecta componentes capsulares del hongo en sangre incluso semanas o meses antes de la manifestación de MC (57). Es una prueba útil para el monitoreo de individuos VIH positivos con un conteo de CD4+ inferior a  $100 \text{ cel./}\mu\text{L}$  (57,58). Se puede emplear en suero y en LCR, porque ostenta una sensibilidad del 100% y especificidad promedio de 98,6% (59,60). Posee la ventaja de que no requiere personal entrenado ni equipo adicional para la toma y procesamiento de las muestras. (12,60).

---

<sup>4</sup> SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Nuevos marcadores, como la identificación de 1,3- $\beta$ -D-glucano, podrían constituir una herramienta adicional para identificar todo aquel paciente con riesgo de desarrollar MC (61,62).

## CAPÍTULO 3

### OBJETIVOS

#### Objetivo general

Describir la distribución etaria y el sexo así como las características clínicas de los pacientes con el diagnóstico de VIH/sida ingresados en el hospital México durante el periodo 2010-2016, a quien concomitantemente se le documentó infección activa en nivel meníngeo por *Cryptococcus* sp.

#### Objetivos específicos

- Describir y caracterizar las cinco manifestaciones clínicas más frecuentes cuando ingresan los pacientes con VIH y cryptococcosis meníngeo, según la distribución etaria y el sexo.
- Determinar la mortalidad desde los siete hasta los 30 días plazo de los pacientes VIH positivo con cryptococcosis meníngeo, según la distribución etaria y el sexo.
- Describir los hallazgos bioquímicos promedio en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con cryptococcosis meníngeo en la población en estudio, según la distribución etaria y el sexo.
- Identificar los principales factores de riesgo para desarrollar cryptococcosis meníngeo en los pacientes VIH positivo en función de la carga viral y del conteo de CD4, según la distribución etaria y el sexo.
- Identificar complicaciones infecciosas asociados a la hospitalización del paciente con VIH y cryptococcosis meníngeo, según la distribución etaria y el sexo.
- Determinar cuáles fueron los tres principales déficits neurológicos de los pacientes VIH positivo con cryptococcosis meníngeo en el estudio, según la distribución etaria y el sexo.

## CAPÍTULO 4

### METODOLOGÍA.

#### Diseño del estudio

Este estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, no intervencionista y de naturaleza observacional. Su objetivo principal es describir las características clínicas, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con el diagnóstico de VIH/sida coinfectados por *Cryptococcus* sp. en nivel meníngeo e ingresados en el hospital México (servicio de Medicina Interna e Inmunología) entre enero del 2010 y diciembre del 2016. El hospital México pertenece a la Caja Costarricense de Seguro Social (sistema de seguridad social, costarricense). Es un hospital público, catalogado como clase A. Es un centro de referencia Nacional y se ubica en La Uruca, San José, Costa Rica.

La población adscrita a dicho centro comprende la región noreste de Costa Rica (cubre a la población perteneciente a cinco de las siete provincias del país), para un total de 2.000.000 de usuarios, aproximadamente.

La información obtenida fue extraída, en una primera etapa, de la base de datos de los departamentos de Microbiología -secciones Micología molecular y Bacteriología- del hospital México, y por el Servicio de Infectología. En dicha base de datos se reportan todos los resultados de muestras recibidas por las diferentes secciones, en lo concerniente a análisis de líquido cefalorraquídeo y técnicas de análisis empleadas (cultivos, tinta china, técnicas de análisis molecular y antígenos capsulares por *Cryptococcus* sp.) que resultaron positivos por *Cryptococcus* sp. (Por lo tanto, son diagnósticos de Cryptococcosis meníngea). Todo ello se dio de esta manera, pues hubo dificultad para acceder a la base de datos de la Clínica de VIH perteneciente al servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México.

En una segunda etapa, con base en el listado de todos los líquidos cefalorraquídeos diagnósticos de Meningitis Cryptococcica, se consultaron los datos de laboratorios en el sistema informático de acceso en línea/red del hospital México, conocido como LabCore; en donde se registran todos los análisis de laboratorio

(desde del 2008), realizados al paciente y validados por el departamento de Microbiología y el Laboratorio clínico de dicho centro.

Posteriormente se realizó un control cruzado en el cual se solicitó al departamento de Bioestadística y Registros Médicos del hospital México, que generara un listado oficial con los criterios de inclusión: “VIH” y “Meningitis por *Cryptococcus* sp.” Se evaluó y se verificó que los datos generados fueran congruentes con los laboratorios diagnósticos de meningitis cryptococcica reportados en LabCore® y la lista depurada de los pacientes VIH positivos y meningitis cryptococcica generada por el departamento de Infectología.

La fase final consistió en la recopilación de datos a partir de los expedientes clínicos en los cuales se incluyeron las características epidemiológicas, clínicas, morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados así como los resultados de laboratorio y gabinete descritos en el expediente clínico. Cabe mencionar que este proceso fue confidencial, se protegió la identidad del paciente, no se transgredieron los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Finalmente se procedió a la tabulación de los datos, al procesamiento de estos, para generar las respectivas conclusiones y recomendaciones

### **Localización y duración del estudio**

La investigación se realizó en el Hospital México. Se enrolaron todos aquellos pacientes portadores de VIH, que ingresaron con meningitis cryptococcica, y cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se analizaron 2556 días, pertenecientes al periodo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2016.

### **Selección de pacientes**

Se estudió la población portadora de VIH que ingresó durante el período propuesto en el servicio de Medicina Interna e Inmunología diagnosticados con meningitis por *Cryptococcus* como coinfección y que cumplían tanto los criterios de inclusión como de exclusión. Todo ello a partir de la base de datos generada por el Departamento de Infectología.

## **Criterios de inclusión de los participantes**

En este estudio se incluyeron todos los pacientes -de base conocidos- portadores del VIH, que ingresaron tanto en el servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México durante el periodo ocurrido desde el 2010 hasta el 2016, diagnosticados con coinfección activa de *Cryptococcus* sp. en el nivel de las meninges (Meningitis cryptococcica)

- Rango de edad igual o mayor de 12 años.
- Sin restricción de sexo, etnia, edad y proveniencia.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: pacientes portadores de infección por VIH, ya diagnosticada previo al ingreso y durante su ingreso al hospital.
- Pruebas de laboratorio y gabinete. Se valoraron los reportes de laboratorio realizados durante el internamiento del paciente: tinta china en líquido cefalorraquídeo, cultivo convencional de líquido cefalorraquídeo por hongos, antígenos capsulares por *Cryptococcus* sp. en los que se logró el diagnóstico por dicho hongo. Asimismo, se evaluaron laboratorios adicionales realizados en el transcurso de la hospitalización tales como hemograma, pruebas de función renal, pruebas de función hepáticas, electrolitos, cultivos adicionales que reflejaron toda aquella complicación que presentaron los pacientes durante su estancia hospitalaria.
- Otros: se revisaron estudios de imágenes con reporte oficial emitido por radiólogo durante la estancia del paciente y que estuvieron disponibles en el expediente

## **Criterios de exclusión**

Se excluyó todo paciente portador de inmunodeficiencias adquiridas que no fueran causadas por infección del VIH y a todo aquel paciente que no se encontraba ingresado en el servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México durante el periodo establecido. Se excluyeron a quienes se egresaron fuera de la

fecha en estudio. No se consideraron las recaídas como un evento adicional. Por otra parte, se descartó del estudio a quienes no se logró acceder con la información completa del expediente (falta de datos, laboratorios e información general sobre el manejo de la infección por VIH) o bien extravío de los expedientes.

### **Variables por estudiar**

Variable	Clasificación	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores
Edad	Cuantitativa discreta (edad en años cumplidos)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.			12-100 años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Alude a las diferencias anatómico-fisiológicas entre varones y mujeres, que como tales apuntan también biológicamente a un morfismo, a una diversidad. "Derechos humanos y género", Rita Rald P. Scielo 2010.			Masculino Femenino

Infección por VIH	Cualitativa, nominal dicotómica	El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia". Se considera que el sistema inmunitario es deficiente cuando deja de poder cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades. (OMS)	Se registrará en el presente estudio pacientes con dicha infección		Sí No
Sida	Cualitativa, nominal no dicotómica	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH (OMS)	Se tomará como referencia el estadio otorgado a los pacientes infectados por VIH, según su presentación clínica en el momento del internamiento		A 1 A 2 A 3 B 1 B 2 B 3 C 1 C 2 C 3
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Cualitativa nominal dicotómica	Es un líquido incoloro, que baña el encéfalo y la médula espinal y circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal ependimario. Se produce 70 % en los plexos coroideos de los cuatro ventrículos cerebrales, sobre todo los laterales y 30 % en	Se recopilará los datos bioquímicos, microbiológico, celularidad y características físicas del LCR  Se incluirá la presión de entrada de la punción lumbar		Normal Anormal



		el epéndimo a razón de 0.35 ml/minuto o 500 ml/día. Un adulto tiene 150 ml de este y se renueva cada 3 o 4 horas. Snell, Richard S. Neuroanatomía clínica- 7a edición			
Meningitis	Cualitativa nominal dicotómica	Es la inflamación de las meninges provocada, en la mayoría de los casos, por procesos infecciosos dentro de los cuales destacan hongos, virus y bacterias, entre otras causas no infecciosas (Merck)	Se estudiará y analizará líquido cefalorraquídeo y sus características para definir casos de meningitis		Sí No
Cryptococcosis meníngea, meningitis por <i>Cryptococcus</i> . <i>Cryptococcus sp</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> . <i>Cryptococcus gatti</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Es una meningitis micótica y por lo general se produce por la diseminación de un hongo a la médula espinal a través de la sangre. Aunque cualquier persona puede presentar meningitis micótica, aquellas con sistemas inmunitarios débiles, como las que tienen cáncer o sida, tienen un riesgo más alto. La causa más común de la meningitis micótica en personas con sistemas inmunitarios débiles es el hongo <i>Cryptococcus</i> . De las subespecies se identifica el <i>Cryptococcus neoformans</i> o <i>gatti</i>	Se considerará un líquido infectado por el hongo al identificar cultivos por el hongo positivo, antígenos del hongo o tinción con tinta china positiva, examen directo con Hidróxido de potasio y calcoflúor.		Sí No

Cultivo por hongos	Cualitativa, nominal dicotómica	En medios de cultivos especiales para, promover el crecimiento del hongo derivado de la muestra de líquido cefalorraquídeo extraído	Duración promedio del crecimiento del hongo		Positivo negativo
Tinta china	Cualitativa, nominal dicotómica	La tinción tinta china o nigrosina, una técnica en la que se emplea colorante negro para identificar gérmenes encapsulados. No es un método de tinción, sin embargo, el colorante no logra teñir la cápsula del hongo, por lo que se diferencia en este medio (Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo)	Se observará el hongo que no se tiñe sumergido en la tinta		Positiva Negativa
Antígenos capsulares por <i>Cryptococcus</i>	Cuantitativa discreta	Técnica microbiológica, mediante el curso de partículas de látex sensibilizadas pueden detectarse antígenos capsulares del <i>Cryptococcus</i> . (Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo)	Se cuantificará en diluciones. No es útil para el seguimiento en la respuesta al tratamiento antirretroviral		Diluciones 1:2-1:40000
Prueba Molecular por <i>Cryptococcus</i> sp.	Dicotómica, nominal no dicotómica	Técnica microbiológica que detecta material genético del <i>Cryptococcus</i> seas de tipo ARN o ADN Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo)	Se reportará, si detecta o no material genético de <i>Cryptococcus</i>		-Detecta <i>Cryptococcus</i> sp. -no detecta <i>Cryptococcus</i> sp.

Comorbilidades	Cualitativa nominal no dicotómica	Es la ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona. OMS	Se valorará la presencia de patologías crónicas en el paciente.		Diabetes
					Hipertensión Arterial
					Enfermedad Arterial Coronaria
					Insuficiencia cardiaca
					Neumopatías crónicas
					Evento cerebrovascular previos
					Fumado
					Demencia
					Enfermedad renal crónica
					Otros
Carga viral por VIH	Cuantitativa continua	<p>La cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral por mililitros de sangre...</p> <p>La carga viral resulta un marcador de la actividad del VIH-1 y junto con la determinación CD4 miden la competencia del sistema inmune del paciente.</p> <p>La determinación de la carga viral plasmática (CV) del VIH es el marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral más sensible, rápido y</p>			Número de copias. Indetectable < 50 copias/mL Detectable > 50 copias por mL

		<p>fiable. La CV se correlaciona directamente con el pronóstico clínico, el riesgo de transmisión viral y el recuento de CD4. Es una herramienta básica en el manejo clínico del paciente VIH+ ya que permite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detectar el fracaso terapéutico con rapidez.</li> <li>- Ayuda a modificar el plan terapéutico antes de que se desarrollen complicaciones clínicas</li> <li>- Permite sospechar interacciones medicamentosas, alteraciones farmacocinéticas o una adhesión terapéutica insuficiente.</li> </ul> <p>La inhibición de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral retrasa la progresión de la enfermedad, prolonga la esperanza de vida, mejora la calidad de vida y disminuye los efectos adversos de la medicación.</p> <p>Bacells 2014</p>			
Conteo de linfocitos CD4	Cuantitativa continua	Los linfocitos T que expresan activamente su CD4 son entonces llamados linfocitos T CD4 <sup>+</sup> . Se considera que estas células	Se describirá la cantidad de linfocitos CD4 en los pacientes con VIH		Normal: >500 cel./uL 200-499 cel./uL <200

		CD4 <sup>+</sup> tienen generalmente un papel predefinido como linfocitos T colaboradores en el sistema inmune. Son tanto efectores como diana de la infección por VIH. Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo			
Deterioro neurológico	Cualitativa nominal dicotómica	Se define como toda aquella alteración del sistema nervioso central, secundaria a la infección por el <i>Cryptococcus</i> , dentro de las cuales se describen daño estructural del parénquima, por aumento de la presión endocraneana	Se describirán las alteraciones relacionadas a síntomas y signos neurológicos aquejados por el paciente.	Se nombrará los tipos de alteraciones neurológica	Si No
Síntomas y signos generales	Cualitativa nominal no dicotómica	Manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente, a diferencia de los síntomas, que son elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente. Un signo clínico es un elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico, en contraposición a los síntomas que son los elementos subjetivos, es decir, son percibidos solo por el paciente. Surós 2000	Descripción de los síntomas y signos aquejados por el paciente asociado a la actividad de la enfermedad	se nombrará los principales síntomas aquejados por lo pacientes	Cefalea Fiebre Trastorno de la marcha ataxia Parestesias Bradilálico Bradipsíquico Disminución agudeza visual Debilidad Agitación Desorientación Tremor Convulsiones Deterioro de la consciencia Trastorno psicológico Depresión Alucinaciones auditivas y visuales Signos meníngeos

					Hiporexia Náuseas Astenia y adinamia Malestar general
Hemograma	Cuantitativa, continua	Conteo sanguíneo de las diferentes líneas celulares. Las cuales incluyen eritrocitos: característica y conteo Leucograma y diferencial Plaquetas característica y conteo	Se describirán las características de las diferentes líneas celulares:		Cuantificación de las diferentes líneas celulares
Laboratorio y gabinete	Cuantitativa continua	Analizan muestras biológicas y no biológicas humanas que contribuyen al estudio, prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades	Se nombrarán los exámenes rutinarios realizados a los pacientes y sus características		Hemograma Electrolitos Función renal Función hepática VES PCR Procalcitonina
Estudios de imágenes de sistema nervioso central	Cualitativa, nominal, dicotómica	Herramienta importante para el diagnóstico y evaluación de enfermedades en nivel de sistema nervioso central que generan imágenes, ya sea por tomografía computarizada que utiliza la radiación ionizante para hacer cortes transversales o reconstrucciones tridimensionales de las estructuras sujetas a evaluar. En cuanto a la resonancia magnética, se producen imágenes de estructuras por evaluar más específicas, utilizando radiofrecuencia no ionizante a través de	Reporte oficial, por parte de radiólogo, de Tomografía axial computarizada y resonancia magnética, realizada a los pacientes	Se determinará si se hizo una u otra modalidad de estudio y se discutirá si fue normal o anormal.	anormal normal

		un campo magnético y que al pasar a través de las estructuras en estudios y que son reconstruidas por sistemas computarizados			
Medicamentos	Cualitativa nominal, dicotómica	Son productos utilizados para auxiliar en la cura, prevención y diagnóstico de enfermedades. Estos productos tienen como base una o más sustancias el denominado principio activo (fármaco).	¿Utiliza o no tratamiento antirretroviral? ¿Requirió o no antibiótico? ¿Tratamiento de inducción y de mantenimiento para el tratamiento de la Cryptococcosis?	Se nombrarán los medicamentos utilizados en el paciente y los principales efectos adversos	Sí No  Sí No
Tratamiento antirretroviral	Cualitativa nominal, no dicotómica	Son medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por VIH.  Diferentes antirretrovirales se utilizan en varias etapas del ciclo vital del VIH. El conjunto de varias combinaciones de tres o cuatro fármacos se conoce como Terapia Antirretroviral de Gran Actividad  Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo	Cuál es la combinación más frecuente de antirretrovirales, al momento del diagnóstico de la meningitis		Sí No  Nombre de cada uno de los fármacos
Tratamientos antifúngicos	Cualitativa nominal	Se describen diferentes familias microbicidas dentro de las cuales se emplean, los fármacos conocidos como azoles, durante la fase de mantenimiento o consolidación. La fase	*Características del uso de la Anfotericina B -efectos adversos presentados por los pacientes	-Presencia de eventos adversos	-anemia, lesión renal, trastorno hidroelectrolítico .

		de inducción se utiliza otra clase de fármaco (derivado de la Anfotericina B) Máster ESTHER, Texto infecciones oportunistas, Dr. Verdejo			
	cuantitativa, continua		-duración del tratamiento y dosis acumuladas del fármaco	cantidad de días y dosis acumulada (sumatoria de los miligramos por día de la anfotericina B)	-días totales de exposición al fármaco y sumatoria de los miligramos utilizados durante el periodo de exposición al fármaco
			*Características del uso de fluconazol -dosis utilizada -uso en fase de consolidación y mantenimiento	Dosis en miligramos de fluconazol	-dosis en miligramos reportada
Reacciones adversas	Cualitativa nominal, no dicotómica	cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. OMS.	Se describirán reacciones medicamentosas presentadas por los pacientes expuestos a los antifúngico		Anemia Leucopenia Neutropenia (Número De Leucocitos Por $10^3$ ) Trombocitopenia Alteración Pruebas Función Hepática Hiponatremia Trastornos Del Potasio Deterioro La Función Renal/ Aumento De La Creatinina Náuseas/ Vómitos Dolor Abdominal



					Complicaciones Nosocomiales Reportadas Durante Tratamiento Antifúngico
Punción lumbar	cualitativa nominal, no dicotómica	Es un procedimiento invasivo, en el que se utiliza una aguja, para recolectar líquido cefalorraquídeo y someterlo a estudio microbiológicos, citológicos y bioquímicos.	Diagnóstica Terapéutica	Se describirán los diferentes hallazgos en el análisis del LCR realizado a los sujetos en estudio	Bioquímica y celularidad Cultivos y técnicas de análisis microbiológico.
Derivación ventrículo peritoneal y ventriculostomía	cualitativa nominal, dicotómica	Se tratan de procedimientos cuyo objetivo es drenar el exceso de LCR derivados del sistema ventricular. Ya sea a través de dispositivos permanentes implantados a través de cirugía, desde el sistema ventricular hasta una cavidad corporal como sitio de drenaje o bien sondas temporales como la ventriculostomía	Uso o no de alguno de los dos sistemas derivativos permanente o temporal		Sí NO
Estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Refleja la permanencia promedio de los pacientes en el hospital. Es un indicador de eficiencia de la prestación de servicios, así como el uso del recurso de cama.	Número de días hospitalizados posterior al procedimiento.		1-2 días 3-4 5-10 Más de 10
Infecciones	Cualitativa nominal, dicotómica	Este concepto clínico se refiere a la colonización de un organismo por parte de especies exteriores. Dichas especies colonizadoras resultan	Se valorará si presentaron complicación con cuadros sépticos, nosocomiales.		Sí No

		perjudiciales para el funcionamiento normal del organismo huésped. "Definición", Julián Pérez Porto y Ana Gardey, 2008.			
Coinfección bacteriana, viral o fúngica	cualitativa, nominal, no dicotómica	Presencia de proceso infeccioso adicional a la cryptococcosis meníngea que afecta un mismo paciente en el momento de ser diagnosticado por MC	se valorará la infección asociada a virus, bacterias, u hongos reportado durante el abordaje clínico del paciente		Sí No
Infección nosocomial	Cualitativa nominal	Infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección. Se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado. Comprende las infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento (OMS)	Se valorará la presencia de procesos infecciosos documentados por hemocultivos y otras pruebas microbiológicas documentadas en durante el internamiento de los sujetos de estudio		Sí No Nombre de los principales gérmenes
Complicación renal	Cualitativa nominal	Se refiere a todo tipo de enfermedad que afecta la función normal de los riñones.			Sí No
Lesión renal aguda,		Se refiere al daño renal agudo, entendido como cualquier	Creatinina nitrógeno ureico		LRA 1: aumento de la creatinina en 1,5

		pérdida rápida de la función renal. caracterizada por la retención de compuestos nitrogenados y desechos no nitrogenados, además hay alteración de la regulación del balance hídrico, electrolítico y ácido base. KDIGO la clasifica según sea el deterioro de la creatinina sérica y del débito urinario(63)			a1,9 veces su valor basal o 0,3 mg /dL LRA 2: aumento de la creatinina en 2-2,9. LRA 3: aumento de la creatinina en 3 veces su valor basal o creatinina sérica igual o superior a 4 mg /dL
Trastorno hidroelectrolítico	Cuantitativa discreta	Son todas aquellas alteraciones del contenido corporal de agua o electrolitos. CIE10	Sodio Potasio Magnesio		Se caracterizará según los valores normales estandarizados.
Muerte	Cualitativa nominal	Es la finalización de las actividades vitales de un organismo	Fallecimiento posterior al internamiento.		Sí No

Fuente: Investigación propia

### Desarrollo del estudio

El estudio se desarrolló en las instalaciones del hospital México en la Uruca, San José, Costa Rica. Desde febrero hasta julio del 2018. Se intentó recopilar toda la información de los expedientes clínicos; no obstante, se excluyeron varios casos de sujetos de estudio por cuanto se reportaron expedientes extraviados e incompletos (pérdida de tomos pasivos) o bien, algunos expedientes no contaban con el archivo de datos importantes por estudiar. Esto último obligó al acceso frecuente de los datos del laboratorio en red (LabCore) para intentar correlacionar los datos descritos en el expediente fechados con los estudios de laboratorio correspondientes. Se confeccionó una hoja para la recolección de datos, y se tabularon en Microsoft Excel 2016.

## RESULTADOS

Según la base de datos del departamento de Microbiología e Infectología del hospital México, desde el 01 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2016, se registraron 45 casos de pacientes VIH positivos a quienes se reportaron estudios positivos por *Cryptococcus* sp. (indicativas de infección por *Cryptococcus* sp., según todas las modalidades disponibles: cultivo en medio sólido, examen directo con calcoflúor e hidróxido de potasio -KOH-, tinta china, látex y pruebas moleculares, ya sea en nivel sérico como de LCR). De estos 45 pacientes, se excluyeron seis pacientes con diagnóstico de cryptococemia diseminada sin MC (según la revisión de los expedientes clínicos, pues no había evidencia de infección meníngea tanto clínicamente como en la evaluación de LCR). Se excluyeron cinco pacientes más, a pesar de tener estudios de LCR positivo por *Cryptococcus*, ya que no se encontraban internados en el hospital México y únicamente se les estudió el LCR en el departamento de Microbiología de nuestro centro. Seguidamente se detectan tres recaídas, una de ellas afectó a un paciente quien fue diagnosticado y tratado en el hospital San Vicente de Paul -Heredia- y que además fue trasladado al hospital México, para continuar el manejo (se excluyó, porque no contaba con las características del LCR provenientes del otro centro hospitalario). En cuanto a la segunda y tercera personas con recaída, solo se contempló la primera hospitalización en la que se les diagnóstica MC y se excluyen las hospitalizaciones subsecuentes por recaídas (solo se contemplaron dos registros, ambos para el 2014).

En total se contabilizaron 31 pacientes que cumplían a cabalidad todos los criterios de inclusión. Sin embargo, se desecharon seis pacientes, aunque poseían los registros de laboratorio subsecuentes de su hospitalización; no poseían los expedientes clínicos en físico, donde se describieran las características de su ingreso por MC. Se trataba de pacientes cuyos expedientes fueron depurados y los tomos pasivos se reportaron como extraviados.

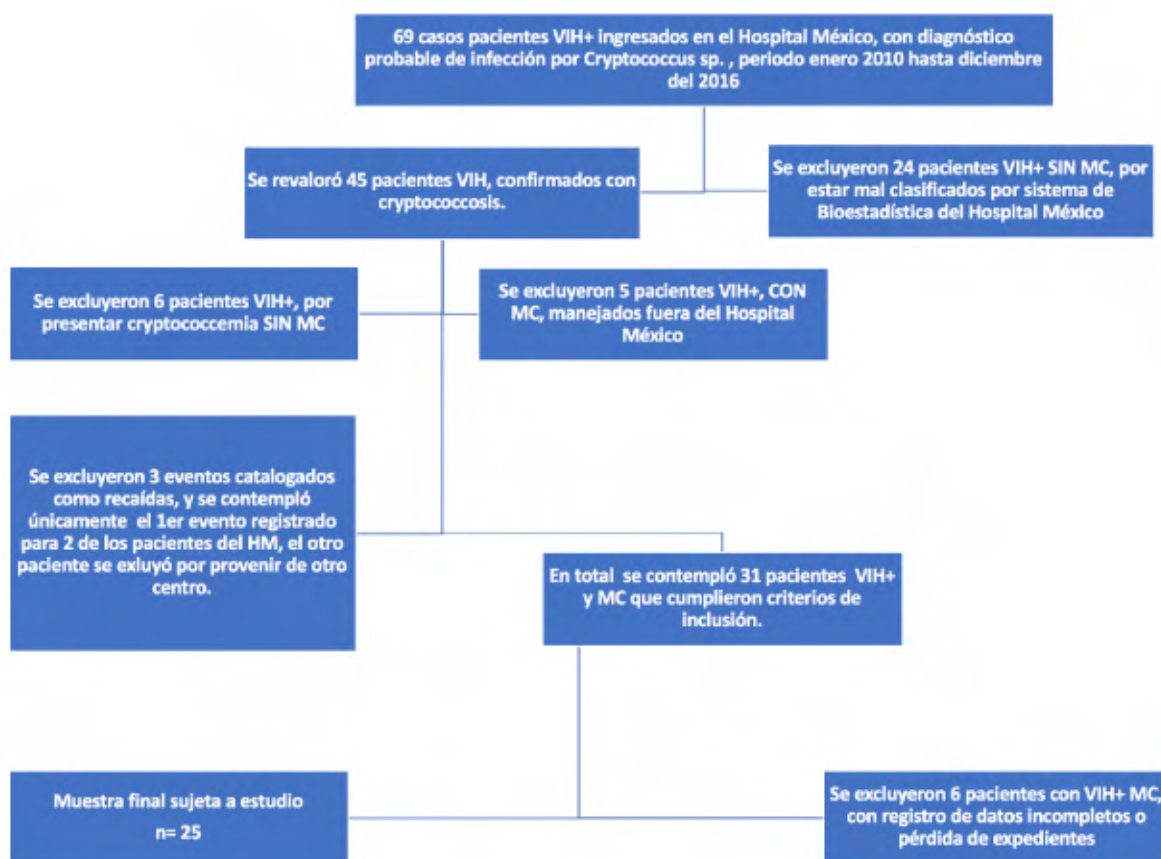
En una segunda fase se realizó un control cruzado con la estadística generada por el departamento de Bioestadística del hospital México, cuya base de datos fue almacenada y extraída del expediente digital de los hospitales de la CCSS conocido

como ARCA y del Sistema de Información Estadístico de los Servicios de Salud (SESS). Se solicitó un listado de pacientes con el diagnóstico de VIH y CM, pero se obtuvo una lista conformada por 33 personas, catalogadas según el CIE-10 como "B207: enfermedad por VIH, resultantes en infecciones múltiples". Lamentablemente solo se encontraron 9 coincidencias con respecto del listado de pacientes de Infectología y del Departamento de Microbiología, quienes cumplían los criterios de inclusión. Las restantes 24 personas que se habían ingresado en el periodo en estudio eran ciertamente portadores de VIH, no obstante, su motivo de internamiento era variado e incluía -según la revisión de sus expedientes- otras infecciones micóticas oportunistas así como procesos infecciosos relacionados con su internamiento; pero sin relación con ningún proceso infeccioso generado por *Cryptococcus* sp. Esto no solo es preocupante, sino que demostró la existencia de fallas cuando se catalogan los pacientes según el CIE-10, tanto de la parte médica (principalmente) como del departamento de Bioestadística. Por fortuna el orden en la base de datos de los departamentos de Microbiología e Infectología supuso una gran ayuda para rastrear los datos clínicos de los pacientes sujetos a estudio.

Finalmente, la muestra total del estudio fue de 25 sujetos (n= 25). El año con mayor cantidad de pacientes fue el 2014, cuando se reportó un total de siete personas (28%). El 100% de la muestra estaba conformada por hombres. La ilustración 1, refleja la dinámica anteriormente descrita, para el reclutamiento de los pacientes.

### Ilustración 1

Flujograma de los pacientes con diagnóstico de Meningitis cryptococcica y su clasificación, según los criterios de inclusión y exclusión



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación<sup>5</sup>.

Desde el punto de vista demográfico, la edad promedio de la muestra rondaba los 39,8 años. El paciente más joven tenía 20 años y la edad máxima registrada en la muestra fue de 64 años. Los grupos etarios estaban conformados de la siguiente manera: 32% (n= 8) correspondían a pacientes menores de 30 años, seguidos por el grupo desde 25 hasta 29 años con 24% (n= 6), los pacientes entre 30 y 39, entre 40 y 49 y entre 50 y 59 años estaban representados cada uno con un 20% (n=5); y el grupo de los pacientes mayores de 60 años, correspondían al 8% de la muestra (n=2).

<sup>5</sup> MC: meningitis cryptococcica.

El 80% (n= 20) de los pacientes eran costarricenses, en tanto que el 20% (n=5) eran nicaragüenses. De acuerdo con la proveniencia, la gran mayoría de los pacientes eran oriundos de Heredia (n= 11, es decir el 44%), seguido de San José con un total de n=7 (28%). El cuadro 1 resume las características demográficas de la población sujeta de estudio.

**Cuadro 1**  
**Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de infección por Virus por Inmunodeficiencia Humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del Hospital México, periodo 2010- 2016**

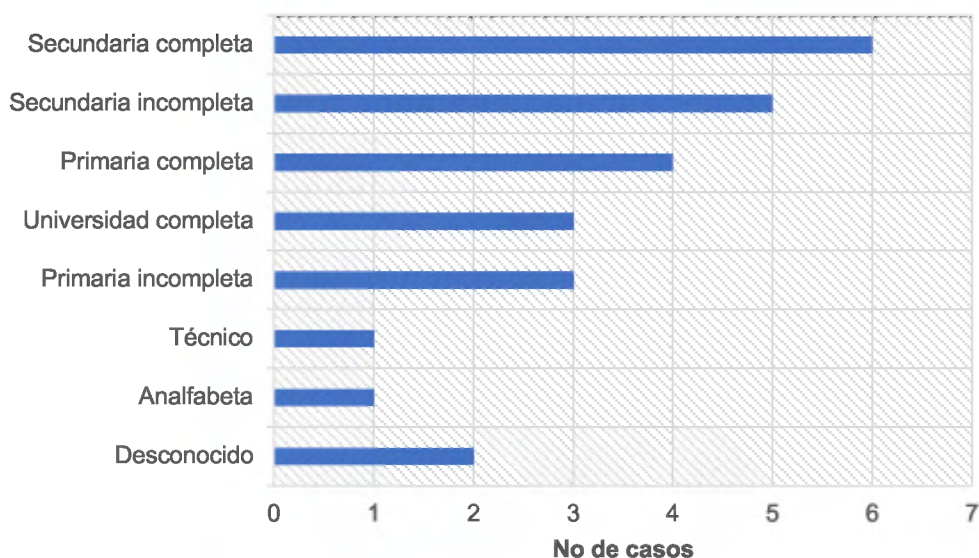
<b>Variable</b>	<b>Cantidad</b>	
	<b>(n=25)</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	0	0,0%
Masculino	25	100,0%
<b>Grupo de edad (años)</b>		
< 30 años	8	32,0%
30 hasta 39 años	5	20,0%
40 hasta 49 años	5	20,0%
50 hasta 59 años	5	20,0%
≥ 60 años	2	8,0%
<b>Nacionalidad</b>		
Costa Rica	20	80,0%
Nicaragua	5	20,0%
<b>Procedencia</b>		
Heredia	11	44,0%
San José	7	28,0%
Alajuela	3	12,0%
Guanacaste	3	12,0%
Puntarenas	1	4,0%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

En cuanto a la escolaridad, el 88% (n=22) de los sujetos estudiados tenía una adecuada alfabetización, la gran mayoría contaba con estudios secundarios completos (n= 6) e incompletos (n=5). Se desconocía la alfabetización de dos personas y solo una persona era analfabeta. En el gráfico 1 se puede observar la relación de la escolaridad en la muestra.

Gráfico 1

Distribución de la escolaridad de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016



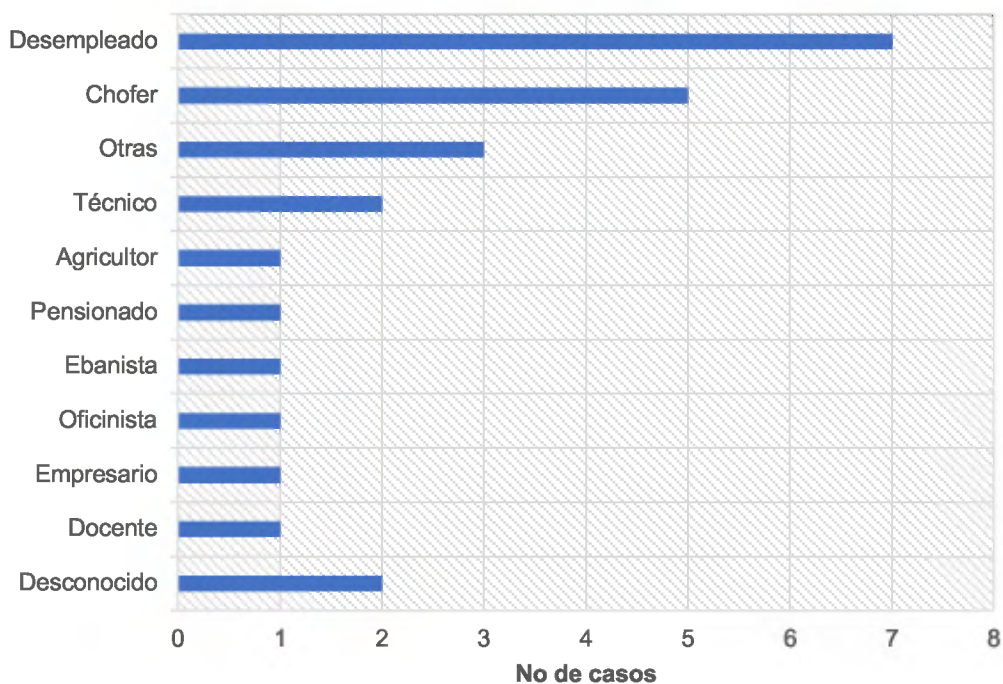
Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Aunque una buena proporción de los pacientes estaban alfabetizados, el 28% (n=7) se encontraba desempleado. No obstante, las actividades desarrolladas por el resto de la muestra eran variadas. Como se resume en el gráfico 2, alguna de las ocupaciones más frecuentes fue: n=5 choferes de vehículos, dos técnicos medios y otras.



**Gráfico 2**

**Distribución de la ocupación de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016**



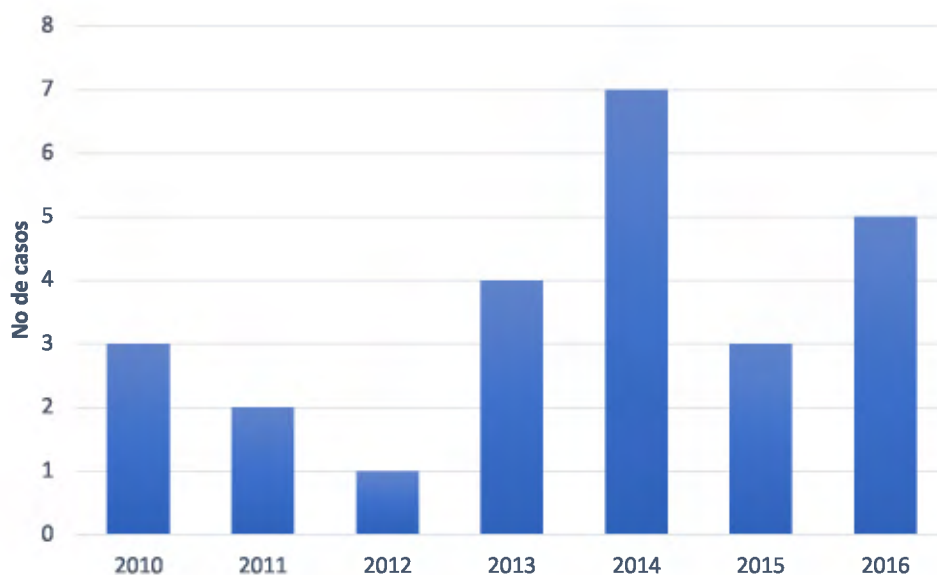
Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La distribución anual de los 25 casos con MC registrados durante el periodo en estudio indica que el 2014 fue el año con más casos reportados y corresponde al 28% del total (n=7). En tanto el 2016 reporta el 25% de los casos (n=5).

Graficando por años la distribución de los pacientes afectados, se advierte que no hay una tendencia característica ni constante, aunque se registra un aumento de los casos para el período desde 2013 hasta el 2014 (ver gráfico 3).

Gráfico 3

Distribución de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, según año de diagnóstico de la cryptococcosis, periodo 2010- 2016

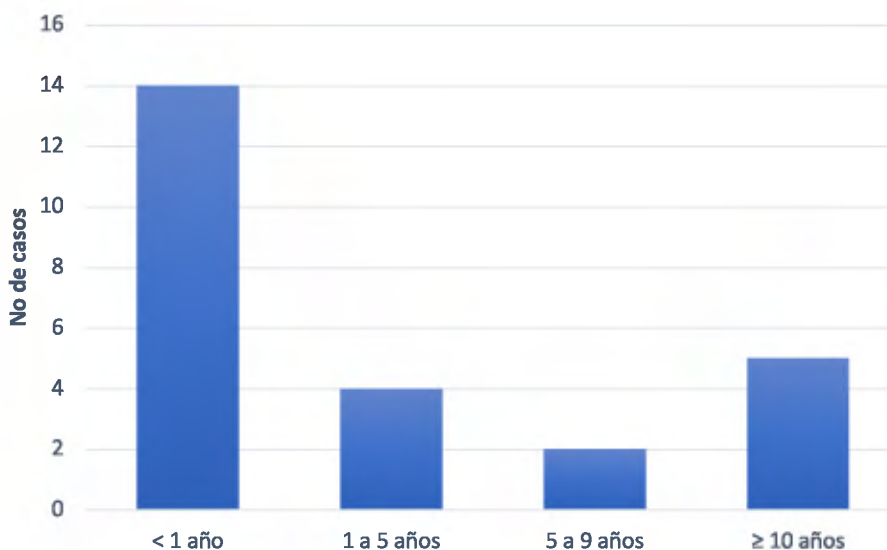


Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Característicamente, los pacientes que desarrollaron en su gran mayoría MC (n=14), poseían menos de un año de haber sido diagnosticados como portadores de VIH. Por otra parte, los restantes n=11 pacientes poseían la siguiente distribución: n=5 tenían más de 10 años de haber sido diagnosticados portadores del VIH, n=4 poseían entre 1 y 5 años del diagnóstico y n=2 pacientes mostraban entre 5 y 9 años. (ver gráfico 4). Solo n=4 pacientes llevaban más de 10 años de ser portadores de la infección por VIH. 18 años fue la mayor cantidad de años del estado portador.

Gráfico 4

Distribución del tiempo entre el diagnóstico del VIH y el de la cryptococcosis, en los pacientes con estos diagnósticos, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del Hospital México, periodo 2010- 2016



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

El 100% de la muestra, en el momento de su hospitalización estaba catalogado como categoría C o sida (según la clasificación de Centers for Disease Control and Prevention, de Estados Unidos) (64) . Veinte y cuatro pacientes mostraban estadio clínico C3 y solo un paciente estaba catalogado como C2.

Desde el punto de vista clínico, la mediana de CD4 era de 49 cel/mm<sup>3</sup> cuando fueron hospitalizados con un intervalo intercuartílico de 26-92 cel/mm<sup>3</sup>. El conteo mínimo fue de CD4 reportado en esta casuística de 4 cel./mm<sup>3</sup> y el máximo de 554 cel./mm<sup>3</sup>. En lo que respecta a la carga viral por VIH, se reportó una mediana de 89169 copias de virus para un intervalo intercuartílico de 4795 - 201975 copias de virus/mL. Como se puede notar, derivado de los datos previamente expuestos, la muestra se caracterizaba por ser pacientes con un estado inmunológico sumamente deteriorado.

En lo que respecta a infecciones oportunistas asociadas que se documentaron en el momento del ingreso, a parte del *Cryptococcus*, fueron: el 48% (n= 12 pacientes) presentaban candidiasis orofaríngea, mientras el 36% de los pacientes

(n=9) no reportaron ningún proceso oportunista adicional a cryptococcosis meníngea. En el cuadro 2 se resumen las principales características clínicas de los pacientes estudiados y la asociación de MC con otras patologías e infecciones oportunistas.

En cuanto a las características de la MC, el 20% de los pacientes (n=5) presentó cryptococemia, en tanto que el 72 % (n=18) no mostró cryptococemia evidente en las pruebas séricas y cultivos sanguíneos (esto considera que la sensibilidad de los antígenos capsulares y el cultivo en medio sólido del hongo gozan de menor sensibilidad y especificidad). Se demostró en un paciente con cryptococcosis pulmonar y en otro se documentó cryptococcosis diseminada (con afectación de médula ósea, sangre, meninges).

**Cuadro 2**  
**Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016.**

<b>Variable</b>	<b>Cantidad</b>	
	<b>(n=25)</b>	<b>% / IQR</b>
<b>Estadio clínico al ingreso del VIH</b>		
C2	1	4,0%
C3	24	96,0%
<b>Mediana de CD4 (IQR)</b>	49	(26 - 92)
<b>Mediana de la CV (IQR)</b>	89.169	(4.795 - 201.975)
<b>Infecciones oportunistas</b>		
Sin infección	9	36,0%
Candidiasis	12	48,0%
Histoplasmosis	1	4,0%
Más de 3 hongos	1	4,0%
Infección por herpes virus	1	4,0%
Viremia por CMV + candidiasis + histoplasmosis	1	4,0%
<b>Características de la meningitis</b>		
Sin criptococemia	18	72,0%
Con criptococemia	5	20,0%
Cryptococcosis pulmonar	1	4,0%
Cryptococcosis diseminada	1	4,0%
<b>Tomografía</b>		
Normal	9	36,0%
Anormal	14	56,0%
No se realizó	2	8,0%
<b>Resonancia Magnética</b>		
Normal	4	16,0%
Anormal	1	4,0%

<b>Variable</b>	<b>Cantidad</b>	
	<b>(n=25)</b>	<b>% / IQR</b>
No se realizó	20	80,0%
<b>Lesión renal aguda</b>		
Sin lesión	8	32,0%
Con lesión	17	68,0%
<b>Promedio de dosis acumulada de anfotericina B en presencia de LRA</b>	555,3	±334,7
<b>±DS</b>		
<b>Mediana de estancia en días (IQR<sup>6</sup>)</b>	25	(17 - 36)

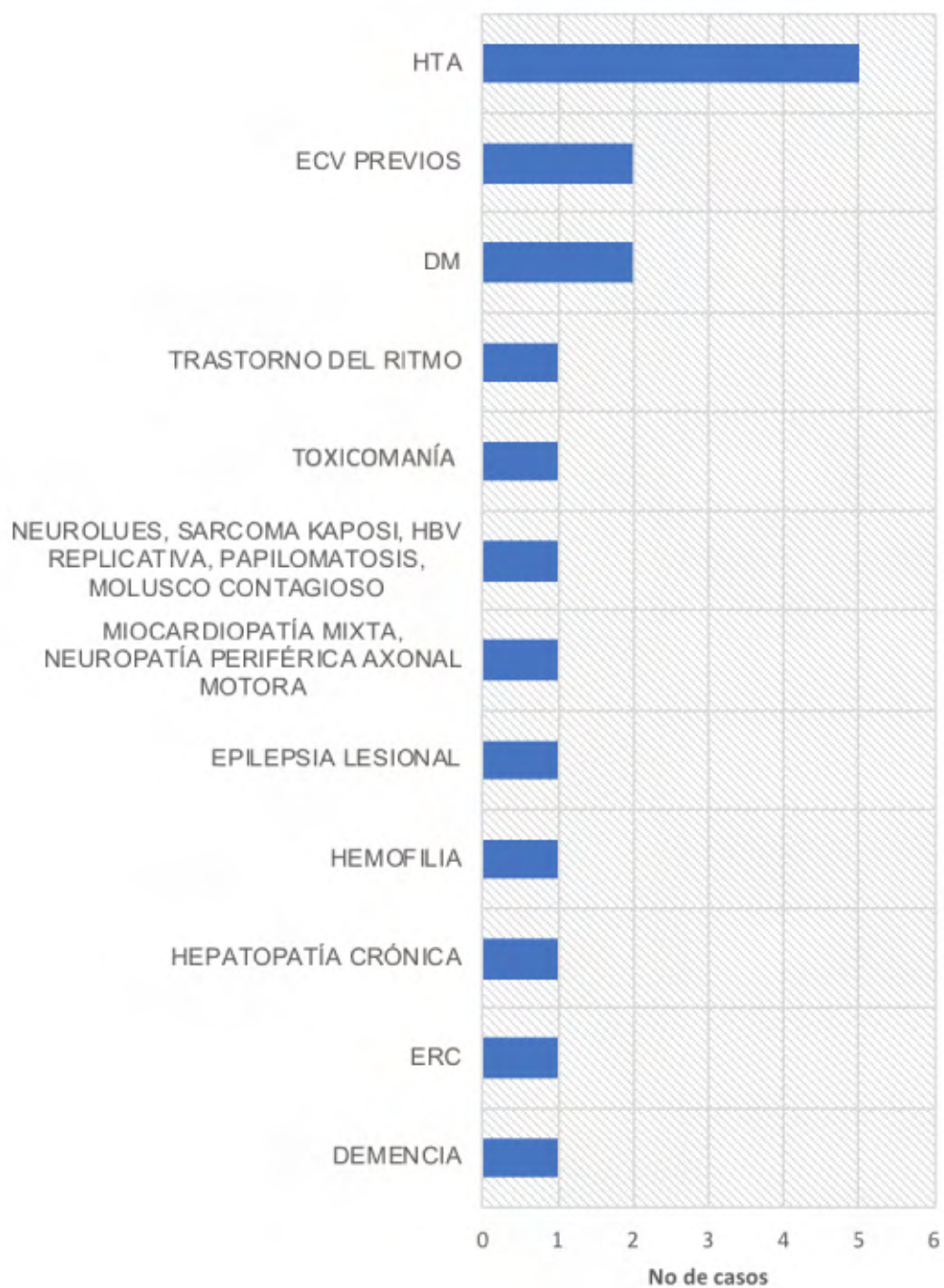
Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Desde el punto de vista comorbilidades, la patología más frecuente fue la hipertensión arterial con un total de n=5 o 20%, 8% (n=2) de los pacientes son diabéticos tipo 2, otros dos habían documentado historia previa de eventos cerebrovasculares. El único paciente toxicómano reportado era un consumidor activo cuando ingresó al hospital. Pero no se describió en el expediente clínico cuál era el tipo de drogas consumida y ni su modalidad de consumo. Finalmente se enroló un paciente multimórbido (portador de más de tres patologías): neurolués, sarcoma de Kaposi, hepatitis B replicativa, papilomatosis perineal, molusco contagioso. El gráfico 5, expone la distribución de las comorbilidades de la muestra.

<sup>6</sup> IQR: intervalo intercuartílico.

Gráfico 5

Distribución de las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016



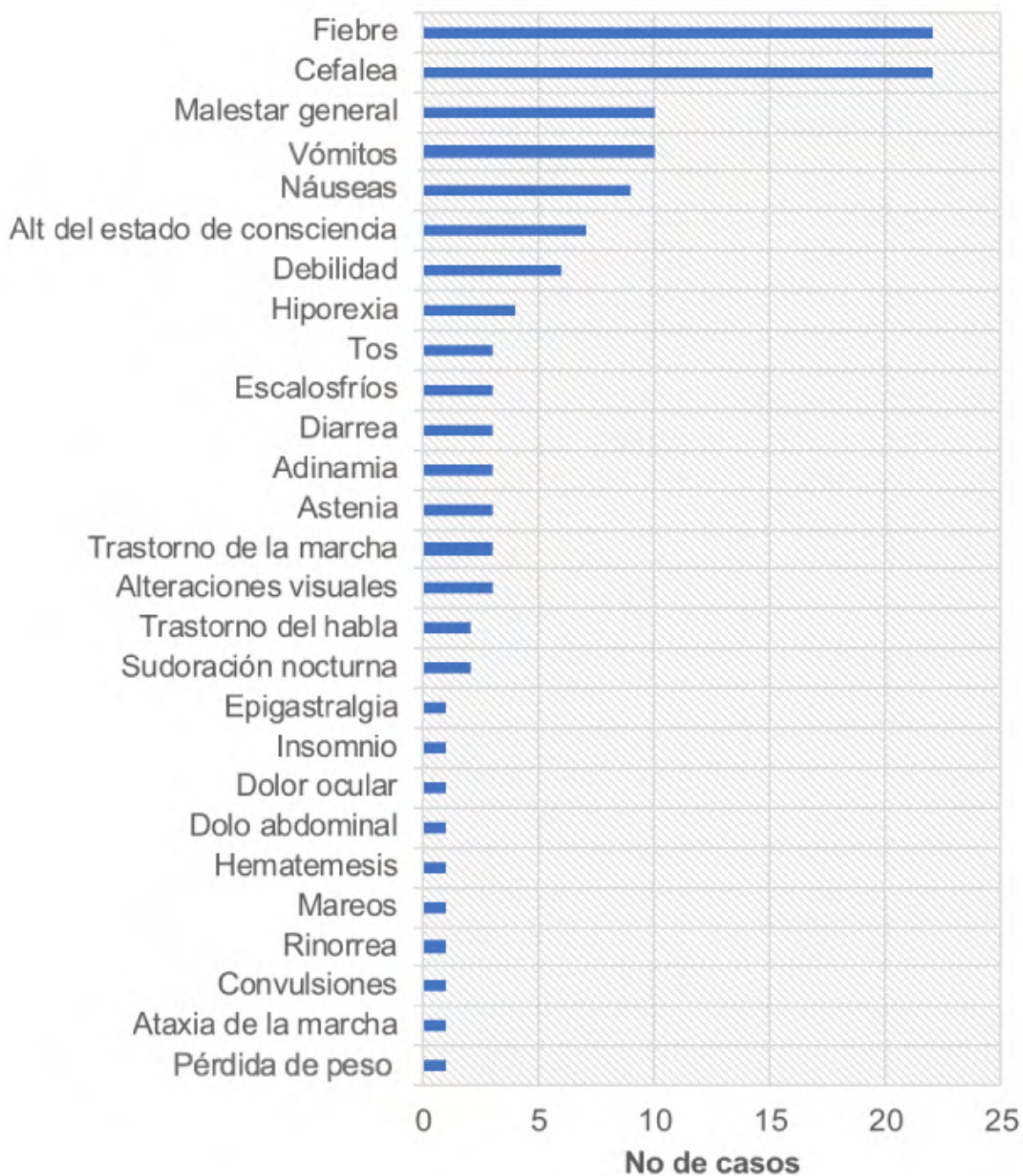
Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La presentación clínica fue muy variada (tal y como lo refleja el gráfico 6), y según los datos extraídos de los expedientes, 22 de los 25 pacientes experimentaron tanto fiebre como cefalea en el momento de su consulta. Además 10 de los 25 pacientes sufrieron malestar general y vómitos durante su evaluación, nueve padecieron náuseas. En cuanto a la sintomatología neurológica, siete pacientes presentaron algún grado de alteración del estado de consciencia, seis se manifestaron con debilidad, tres con trastorno de la marcha y alteraciones visuales, dos personas presentaron trastorno del habla y finalmente se reporta al menos un paciente con convulsiones y otro con ataxia de la marcha. Se describen otros síntomas menos específicos en relación con un proceso meníngeo y otra sintomatología inespecífica, en el gráfico 6.



Gráfico 6

Distribución de los síntomas de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Previo al estudio del LCR, se realizaron estudios tomográficos de SNC en busca de contraindicaciones para la realización de la punción lumbar. La tomografía se practicó a 23 pacientes. De estos 23 el 56% era anormal (n= 14) y el 36% normal (n= 9). A cinco de los pacientes con estudio tomográfico normal se les realizó resonancia magnética y solo se reporta un estudio anormal (refiérase al cuadro 2).

A pesar de que se reportaron 14 estudios anormales, ninguno de ellos contraindicó la realización de la punción lumbar. Más adelante se discuten algunas de las alteraciones descritas por los radiólogos.

El cuadro 3, se describen las principales características del LCR de los pacientes sujetos a estudio. El 100% de la muestra no reportó tinción por Gram positiva, ya sea por bacterias Gram negativas o Gram positivas. La técnica de tinción con tinta china del LCR resultó positiva para el 72% por *Cryptococcus* sp (n= 18), el restante 28% de los pacientes (n=7) presentaron tinción negativa.

Como parte del arsenal de métodos de diagnóstico, se evaluaron las diluciones de antígenos capsulares en LCR y se les realizó un cultivo tradicional; así como técnicas de examen directo con calco flúor y KOH. Además, se empleó un diagnóstico molecular por *Cryptococcus*. En la muestra hubo dos pacientes con estudios de LCR negativos tanto en la tinción con tinta china, así como en el cultivo final en medio sólido. No fue posible realizarles prueba molecular y se catalogaron como portadores de MC por presentar historia clínica altamente sugestiva, así como presencia de antígenos capsulares en LCR. Uno de ellos tenía una dilución de 1:1 y el otro 1:4. A ambos se les brindó el tratamiento estándar con respuesta clínica óptima. Tres pacientes no registraron reporte de antígenos capsulares. El comportamiento del reporte de los antígenos capsulares en LCR para el resto de la muestra se registra de la siguiente manera: 48% (n= 12) con un valor de >1:1024. Se registran dos pacientes para cada una de las siguientes diluciones de antígenos capsulares: 1:32, 1:64, 1:128. Cada uno representan un 8% de la población. Finalmente se reporta un paciente para cada una de las siguientes diluciones: 1:16 y 1:512.

El reporte final de los cultivos muestra que 84% (n= 21) resultó positivo en un 96% de los casos por *Cryptococcus neoformans*.

**Cuadro 3**  
**Características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016**

<b>Variable</b>	<b>Cantidad</b>	
	<b>(n=25)</b>	<b>%</b>
<b>Tinción de Gram</b>		
Negativa	25	100,0%
Gram negativos	0	0,0%
Gram positivos	0	0,0%
<b>Tinta china</b>		
Negativa	7	28,0%
Positiva	18	72,0%
<b>Antígenos capsulares (diluciones)</b>		
1	1	4,0%
4	1	4,0%
16	1	4,0%
32	2	8,0%
64	2	8,0%
128	2	8,0%
512	1	4,0%
≥1024	12	48,0%
No se reporta	3	12,0%
<b>Cultivo en medio sólido y examen directo con KOH/CALCOFLUOR</b>		
Negativo	4	16,0%
Positivo	21	84,0%
<b>Estudio molecular</b>		
No realizado	22	88,0%

Realizado con estudio		
Positivo	3	12,0%
<b>Características del LCR</b>		
Claro	21	84,0%
Turbio	4	16,0%
Hemorrágico	0	0,0%
<b>Germen aislado</b>		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	24	96,0%
Sin aislamiento	1	4,0%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

El LCR obtenido se caracterizó por ser claro en un 84% (n=21), mientras que el 16% resultó ser turbio. La mediana de la glicemia concomitante (demostrada por glicemia por micrométodo) fue de 113 (intervalo intercuartílico de 101 mg/dL y 133 mg/dL). La glicemia mínima reportada de 83 mg/dL y la máxima de 315 mg/dL. En lo que respecta a la glucorraquia, la mediana de la muestra se registró en 48 mg/dL, y el intervalo intercuartílico de 27 mg/dL a 55 mg/dL. Otros componentes del LCR como la proteinorraquia mostró una mediana en 68 (intervalo intercuartílico en 29 mg/dL y 116 mg/dL), el cloruro en LCR tuvo una mediana en 119 mmol/L. En la citología, los leucocitos en LCR se presentaron una mediana de 10 cel/mm<sup>3</sup>. La máxima cantidad reportada es 390 cel/mm<sup>3</sup> y la mínima en 0 cel/mm<sup>3</sup>. La proporción de linfocitos mostrada mostró una mediana en 27% (intervalo intercuartílico 0 a 99 %) y los polimorfonucleares en 0%. Se evidenció la presencia de eritrocitos en LCR, un intervalo intercuartílico de 75 a 140 cel/mm<sup>3</sup>, con una mediana de 5 cel/mm<sup>3</sup>. Finalmente, la presión de entrada exhibió una mediana en 32 cmH<sub>2</sub>O (un intervalo intercuartílico de 23- 38 cmH<sub>2</sub>O. En el cuadro 4, se realiza la descripción de las variables cuantitativas del LCR.

#### Cuadro 4

Descripción de las variables cuantitativas del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

Variable	Mediana	Percentil		Mínimo	Máximo
		25	75		
Glicemia concomitante mg/dL	113	101	133	83	315
Glucorraquia mg/dL	48	27	55	11	80
Proteinorraquia mg/dL	68	29	116	20	841
Cloruro mmol/l	119	115	122	105	126
Leucocitos cel/mm <sup>3</sup>	10	3	47	0	390
% Linfocitos	27	0	99	0	100
% PMN	0	0	5	0	73
Eritrocitos cel/mm <sup>3</sup>	5	0	140	0	1.520
Presión de entrada cmH <sub>2</sub> O	32	23	38	9	55

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Los reactantes de fase aguda se mostraron elevados en contexto de procesos infecciosos y otros indicadores de respuesta inflamatoria sin seguir un patrón específico, en los pacientes infectados con VIH que adquieren CM(25). En nuestro estudio, al ingreso la mediana de presentación de la VES y la PCR fue de 64 mm/seg y 20,2 mg/DL respectivamente. Además, se mostró al ingreso la característica disociación de estos dos reactantes de fase aguda con respecto de la procalcitonina (típica de procesos infecciosos micóticos). Esta última, aunque no se practicó en una buena proporción de los casos, presentaba una mediana de 0,1. En el cuadro 5 se realizó la descripción de los comportamientos de los reactantes de fase aguda de los pacientes VIH positivos con CM durante el ingreso, su estancia hospitalaria y de previo a su egreso hospitalario.

### Cuadro 5

Descripción de los reactantes de fase aguda analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

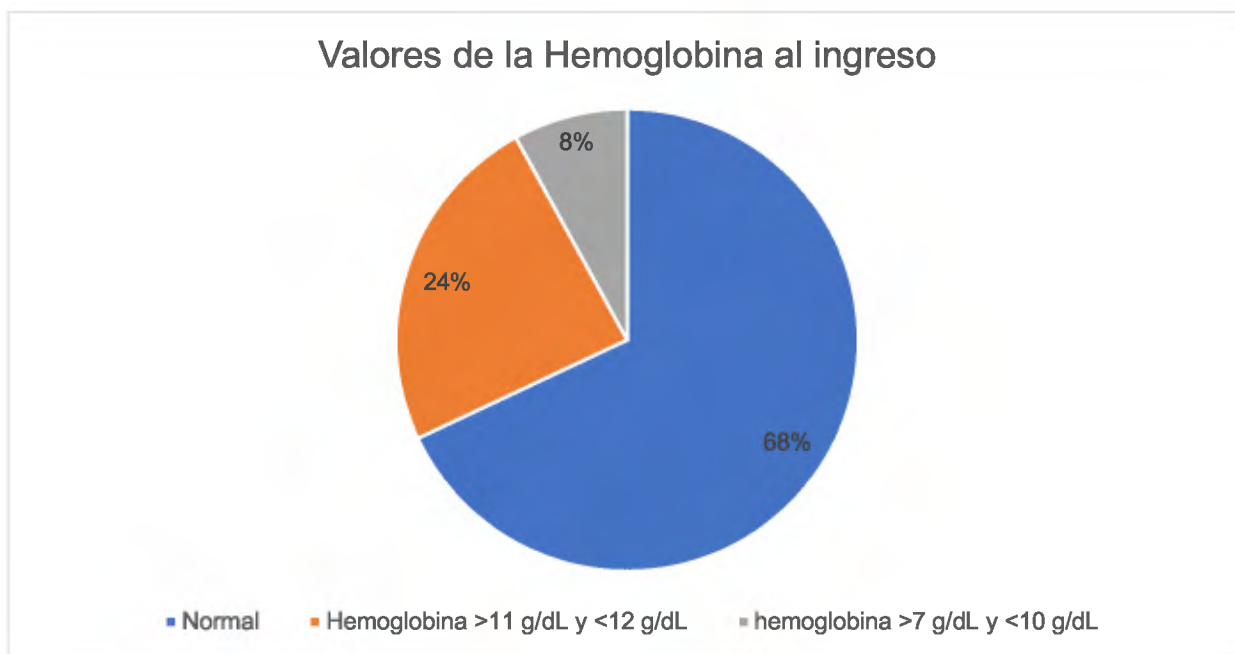
<b>Variable</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
VES al ingreso	64,0	34,0	93,0	12,0	140,0
VES control	69,0	41,0	99,0	25,0	140,0
VES al egreso	92,0	73,5	102,0	31,0	140,0
PCR al ingreso	20,2	9,9	103,1	3,1	254,0
PCR control	39,5	11,2	80,2	1,6	252,0
PCR al egreso	72,0	26,9	168,5	14,5	303,0
PCT al ingreso	0,1	0,0	0,5	0,0	0,8
PCT control	0,2	0,1	18,1	0,1	26,0
PCT al egreso	0,3	0,1	1,6	0,1	3,5

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

En lo concerniente a parámetros de hemograma, la mayoría de las pacientes (68%, n=17) se ingresaron con una hemoglobina y un hematocrito normal. El 32% (n=8) de la muestra presentó desde su ingreso anemia: seis pacientes tenían hemoglobina >11 g/dL y < 12 g/dL, y dos personas presentaban una hemoglobina basal entre >7g/dL y <10 g/dL (ver gráfico 7). Se documentó una mediana de hemoglobina y hematocrito al ingreso de 12,4 g/dL y 36,4, respectivamente (ver cuadro 6). Como parte del manejo de la anemia, el 28% de los pacientes necesitó transfusión (ver gráfico 8).

**Gráfico 7**

**Características de la hemoglobina al ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016**



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Gráfico 8

Requerimiento de transfusiones en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y CM, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016



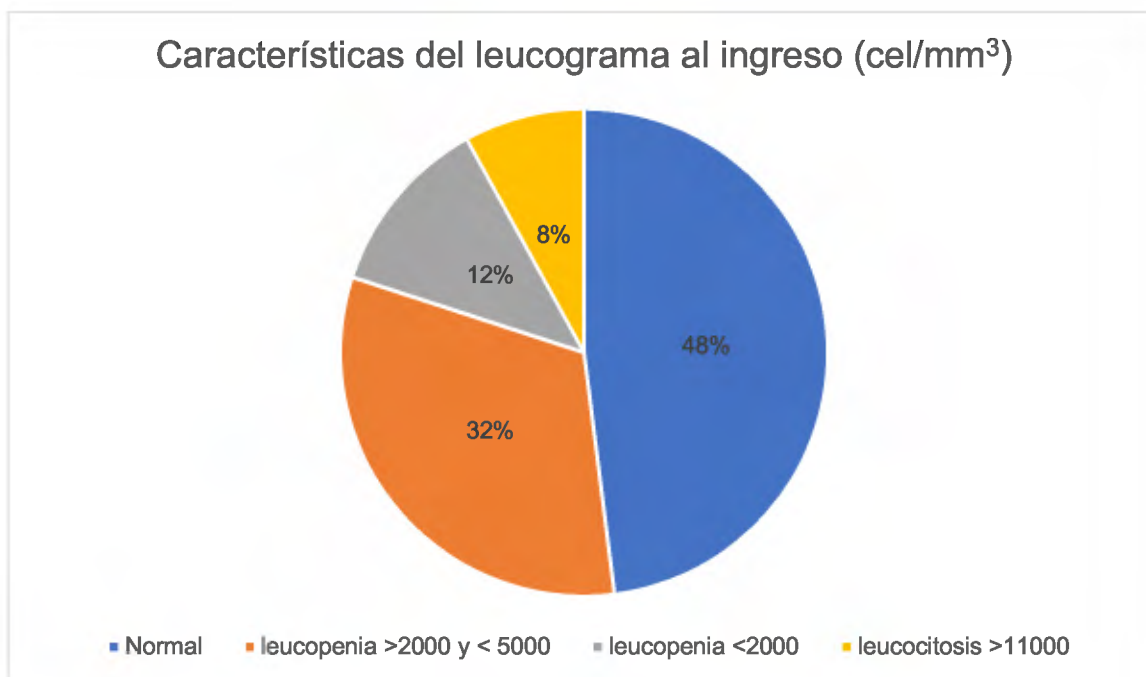
Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Por su parte el conteo leucocitario, tal y como se puede apreciar en el gráfico 9, se mostró normal en el 48% de los casos (n=12). El 32% (n=8) ostentó una discreta leucopenia y el 12% (n=3) exhibió una leucopenia por debajo de 2000 cél./mm<sup>3</sup>. Se reportaron dos pacientes con discreta leucocitosis (> 11000, pero menor a 12000 cél./mm<sup>3</sup>). La mediana de presentación del leucograma al inicio era de 5050 cél./mm<sup>3</sup>, con intervalo intercuartílico en 3300 y 7350 cél./mm<sup>3</sup>. ( cuadro 6)



### Gráfico 9

Características del leucograma de ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

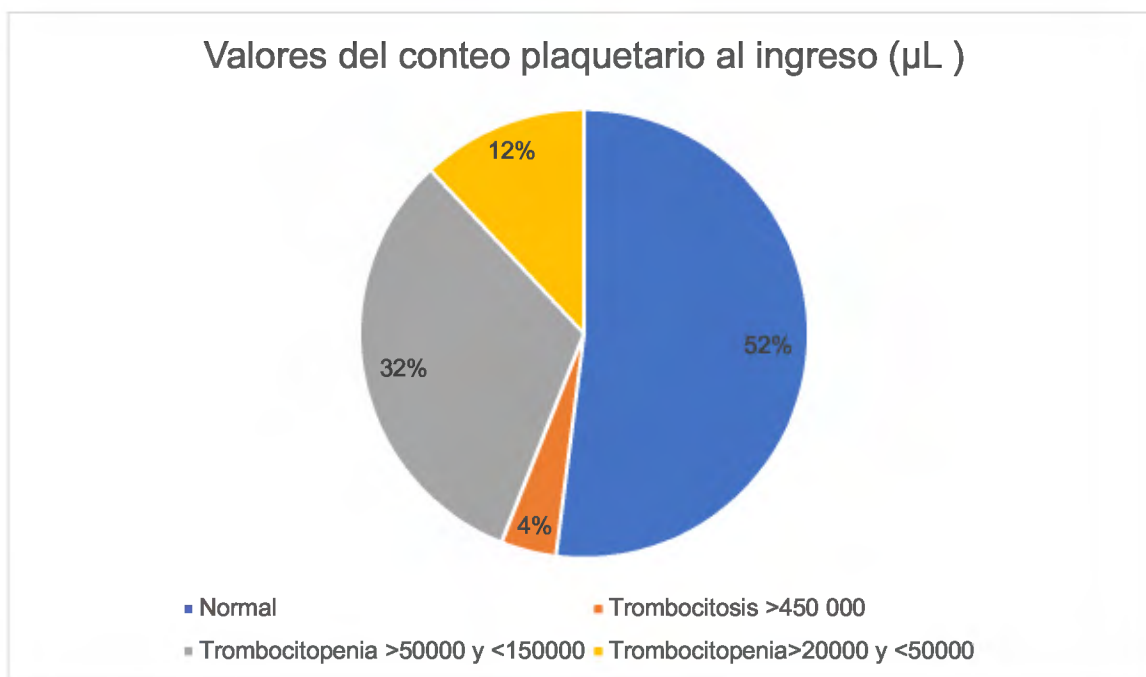


Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Según el cuadro 6, al ingreso la mediana de presentación del conteo plaquetario fue de 160000  $\mu$  L (IQR 103000 y 257 500  $\mu$  L) y su comportamiento se mostró de la siguiente manera: 52% de los pacientes mostraban un conteo normal, 32% se presentó con una leve trombocitopenia y el 12% presentó conteos plaquetarios por debajo de 50000  $\mu$  L, pero > 20000  $\mu$  L (ver gráfico 10).

Gráfico 10

Características del conteo plaquetario al ingreso en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Durante su manejo hospitalario, se reportó afectación de los valores tanto de la hemoglobina y del hematocrito como del leucograma. Todo expresado con un descenso en los valores de la mediana reportada (control). Para la hemoglobina el valor era de 10,2 g/dL (IQR 9,1 g/dL - 11,5 g/dL), hematocrito con 30,4% (IQR 27,7 a 34,6%) y los leucocitos 4100 cel/mm<sup>3</sup> (IQR 3463 - 8325 cel/mm<sup>3</sup>). El conteo plaquetario sufrió pocos cambios y más bien se observó un aumento en la mediana a 183500  $\mu\text{L}$  con 126250 -249 000  $\mu\text{L}$  (cuadro 6).

Al egreso de los parámetros estudiados, solo la hemoglobina y el conteo plaquetario poseyeron una leve mejora en sus respectivos controles, expresados con un aumento de la mediana: la hemoglobina presentó una mediana control de 10,3 g/dL. El conteo plaquetario mejoró su mediana a 191500  $\mu$  L (IQR 154000 a 265750  $\mu$  L). Tanto el hematocrito como el leucograma no mostraron mejoría y se reportaron respectivamente con medianas de 30,3% (IQR 25,5 a 32,7 %) y 3150 cel./mm<sup>3</sup> (2378 a 4730 cel./mm<sup>3</sup>, ver cuadro 6)

Cuadro 6

Descripción de los parámetros del hemograma analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
HB <sup>7</sup> al ingreso (g/dL)	12,4	11,6	13,8	7,3	16,3
HB control	10,2	9,1	11,5	4,3	12,5
HB al egreso	10,3	8,6	11,3	7,7	13,5
HTO <sup>8</sup> al ingreso (%)	36,4	33,9	39,3	16,7	45,4
HTO control	30,4	27,7	34,6	20,3	41,3
HTO al egreso	30,3	25,5	32,7	23,6	38,1
LEUCOS <sup>9</sup> al ingreso (cel/mm <sup>3</sup> )	5050	3300	7350	550	11940
LEUCOS control	4100	3463	8325	1600	21500
LEUCOS al egreso	3150	2378	4730	1400	14000
Plaquetas al ingreso ( $\mu$ L)	160000	103000	257500	22700	535000
Plaquetas control	183500	126250	249000	6000	442000
Plaquetas al egreso	191500	154000	265750	31800	467000

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La evaluación del medio interno mostró que la mayoría de los pacientes en su ingreso manifestó una hiponatremia leve (mediana de 133 mmol/L, IQR 130-135 mmol/L), sin alteración de la kalemia (mediana de 4,1 mmol/L; IQR 3,4 a 4,4

<sup>7</sup> HB: Hemoglobina

<sup>8</sup> HTO: hematocrito

<sup>9</sup> Leucos: leucocitos

mmol/L). En cuanto a la magnesemia de ingreso, merece la pena mencionar que un buen porcentaje de la muestra no contaba con controles de ingreso y los pocos pacientes a quienes se les cuantificaron los niveles de magnesio séricos, mostraron desde su ingreso, hospitalización y previo al egreso con hipomagnesemia (medianas descritas al ingreso de 1,6 -IQR 1,5- 18 mg/dL; controles en 1,9 mg/dL - IQR 1,6 mg/dL a 2,1 mg/dL- y al egreso 1,8 mg/dL -IQR1,6 a 2,1mg/dL). El comportamiento de la natremia durante el internamiento (control) y previo al egreso se registró en rangos de hiponatremia, tal y como lo muestran sus respectivas medianas 134 mmol/L (IQR 130-137 mol/L) y 134 mmol/L (IQR 132-137 mol/L). Durante su internamiento, los pacientes mostraron otros trastornos hidroelectrolíticos. El más importante de todos y variable de estudio fue la kalemia (hipokalemia) cuya mediana era de 3,8 mmol/L (IQR 3,4-4,4 mmol/L).

La función renal evaluada en forma indirecta con los valores de nitrógeno ureico y creatinina se registraron al ingreso en rangos prácticamente normales con medianas de 13 mg/dL (IQR 10-18) y 1,0 mg/dL (IQR 0,7-1,1 mg/dL) para cada uno. Sin embargo, durante su internamiento se experimentó una afectación en los niveles basales. Los controles mostraron medianas de nitrógeno ureico en 21 mg/dL (IQR 16,3- 28,8 mg/dL) y de creatinina en 1,4 (IQR 0,9-1,7 mg/dL) y al egresarse mostró una mejoría (mediana de nitrógeno ureico 13,0 mg/dL; IQR 9 -21 mg /dL y mediana de creatinina 1,0 mg/dL; IQR 0,8-1,6 mg /dL) (ver cuadro 7)

### Cuadro 7

Descripción de los parámetros de la química sanguínea analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Sodio al ingreso mmol/L	133,0	130,0	135,0	119,0	142,0
Sodio control	134,0	130,3	137,0	124,0	150,0
Sodio al egreso	134,0	132,0	137,0	125,0	146,0
Potasio al ingreso mmol/L	4,1	3,4	4,5	2,4	5,4
Potasio control	3,8	3,4	4,4	2,7	5,4
Potasio al egreso	4,0	3,5	4,4	2,9	5,1
MG <sup>10</sup> al ingreso mg/dL	1,6	1,5	1,8	1,5	1,8
MG control	1,9	1,6	2,1	1,2	2,7
MG al egreso	1,8	1,6	2,1	1,3	2,6
NU <sup>11</sup> al ingreso mg/dL	13,0	10,0	18,5	6,0	54,0
NU control	21,0	16,3	28,8	5,0	67,0
NU al egreso	13,0	9,0	21,0	6,0	45,0
Creatinina al ingreso mg/dL	1,0	0,7	1,1	0,5	1,6
Creatinina control	1,4	0,9	1,7	0,6	2,4
Creatinina al egreso	1,0	0,8	1,6	0,7	146,0

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La función hepática fue evaluada al ingreso, durante la hospitalización y previo al egreso del paciente (refiérase al cuadro 8). La mediana de presentación de las aminotransferasas (AST y ALT) no se asociaron a mayores alteraciones con significancia clínica: en el ingreso AST 42,5 UI/L (IQR 25- 55 UI/L) y ALT 34 UI/L (IQR 22,5- 53,5 UI/L), durante la hospitalización experimentaron leve aumento (mediana, en el control de AST 34,5 UI/L y ALT 44 UI/L) se mantuvieron hasta el egreso (mediana, al egreso de AST 35 UI/L y ALT 44 UI/L). Por su parte, las enzimas FA y GGT (indicadores de patrón colestásico) se reportaron como normales al ingreso con medianas de 91,5 UI/L (IQR 61- 133 UI/L) para FA y 96,0 UI/L (IQR 52- 172 UI/L) para GGT. Estas mostraron una tendencia al aumento durante la

<sup>10</sup> MG: magnesio

<sup>11</sup> NU: nitrógeno ureico

hospitalización (medianas para FA 117 UI/L y para GGT 219,5 UI/L) e incluso al egreso (medianas para FA 153 UI/L y para GGT 201 UI/L). En lo que respecta a la bilirrubina total no se reportó alteración alguna al ingreso (ver gráfico 8).

Cuadro 8

Descripción de función hepática analizada en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del Hospital México, periodo 2010- 2016

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
AST <sup>12</sup> al ingreso (UI/L)	42,5	25,0	55,0	14,0	181,0
AST control	34,5	25,0	54,3	13,0	88,0
AST al egreso	35,0	25,0	40,0	13,0	100,0
ALT <sup>13</sup> al ingreso (UI/L)	34,0	22,5	53,5	11,0	175,0
ALT control	44,5	18,8	73,5	9,0	302,0
ALT al egreso	44,0	29,0	55,5	9,0	167,0
FA <sup>14</sup> al ingreso (UI/L)	91,5	61,0	133,0	30,0	200,0
FA control	117,0	83,3	179,0	35,0	725,0
FA al egreso	153,0	99,5	205,5	51,0	737,0
GGT <sup>15</sup> al ingreso (UI/L)	96,0	52,0	172,0	19,0	449,0
GGT control	219,5	60,8	388,5	33,0	771,0
GGT al egreso	201,0	86,0	350,0	42,0	1444,0
Bilirrubina TOTAL al ingreso (mg/dL)	0,6	0,4	0,8	0,3	1,1
Bilirrubina TOTAL control	0,7	0,5	0,9	0,1	3,2
Bilirrubina TOTAL al egreso	0,5	0,4	0,7	0,1	1,2

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

En función de las diferentes toxicidades hematológicas y de la química sanguínea generado por la anfotericina B, el 88% de la muestra requirió reajustes de la dosis (se disminuyó, así como indicación de mayor tiempo de infusión del fármaco). Solo el 8% de la muestra se mantuvo con la dosificación otorgada desde

<sup>12</sup> Aspartato aminotransferasa

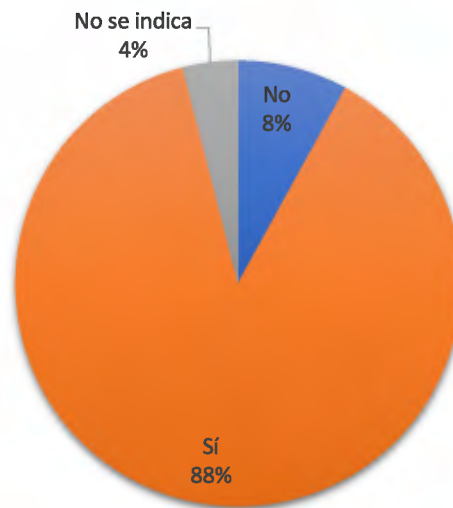
<sup>13</sup> Alanino aminotransferasa

<sup>14</sup> Fosfatasa alcalina

<sup>15</sup> Gamma glutamil transpeptidasa

el inicio y en el 4% de los sujetos no se indica si se hicieron ajustes o no fue necesario (ver gráfico 11).

**Gráfico 11**  
**Reajuste de dosis de anfotericina B en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016**



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La muestra reporta las complicaciones clínicas más frecuentes asociadas a CM de la siguiente manera: 64% (n=16) pacientes con alteración del estado psíquico, 48% (n=12) manifestó clínicamente síndrome de hipertensión endocraneana y en solo una persona (4% de la muestra) se identificó hidrocefalia comunicante que terminó en una derivación ventrículo peritoneal permanente como manejo definitivo. El 28% (n=7) de los sujetos presentó un déficit focal o neurológico, dos pacientes (8% de los sujetos) desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Además, se reporta al menos un paciente de la muestra con fallo hepático fulminante y otro con SRI (refiérase al cuadro 9).

La estancia hospitalaria de los pacientes, como se muestra en el cuadro 2, tuvo una mediana de 25 días (IQR 17-36 días), lo cual en nuestro medio se considera como estancia prolongada.

Asociado al manejo intrahospitalario de los pacientes y en virtud de su contacto con el entorno nosocomial (cuadro 9), un 52% (n=13) de los pacientes presentó flebitis química (relacionada a la infusión de anfotericina). Se presentaron siete pacientes con bacteriemia nosocomial (28% de la muestra), 6 personas (24%) experimentaron bronconeumonía nosocomial y el 12% de los (n=3) tuvo infecciones del tracto urinario. A dos pacientes (8%) se les reportó meningitis bacterianas nosocomiales (en controles subsecuentes de LCR) y una persona mostró meningitis por virus Ebstein-Barr. Finalmente, una persona asoció úlceras esofágicas por CMV<sup>16</sup> que se registró durante la hospitalización.

De las siete bacteriemias reportadas, la mayoría fue ocasionada por bacilos Gram negativos: dos episodios por *Klebsiella pneumoniae* multisensible, uno por uno *Klebsiella pneumoniae* BLEE<sup>17</sup> positivo, una coinfección de *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo y *Pseudomonas aeruginosa* BLEE positivo, dos por *Enterobacter cloacae* y uno por *Staphylococcus hominis*. De igual manera, los seis episodios de bronconeumonías nosocomiales fueron generadas por bacilos Gram negativos, y presentaron la siguiente proporción: dos episodios por *Enterobacter cloacae*, dos eventos por *Pseudomonas aeruginosa* multisensible, un episodio registrado por cada uno de los siguientes: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus haemolyticus*. En cuanto a las infecciones urinarias nosocomiales se generaron tres episodios por bacilos Gram negativos y se destacan: un episodio por *Proteus mirabilis* y dos por *Klebsiella pneumoniae* multisensible. Los dos pacientes a quienes se les diagnosticó meningitis bacteriana nosocomial uno por *Serratia marcescens* y el otro por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente.

Todos los procesos infecciosos fueron abordados con sus respectivos antimicrobianos con una respuesta terapéutica satisfactoria.

---

<sup>16</sup> CMV: citomegalovirus

<sup>17</sup> Betalactamasa de espectro extendido.



**Cuadro 9**  
 Complicaciones y evolución de los pacientes con diagnóstico de infección por Virus por Inmunodeficiencia Humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=25)</b>	<b>%</b>
<b>Complicaciones Nosocomiales</b>		
Flebitis	13	52,0%
Bacteriemia	7	28,0%
BNN	6	24,0%
ITU	3	12,0%
Meningitis nosocomial	2	8,0%
Meningitis por EBV	1	4,0%
Úlceras por CMV	1	4,0%
<b>Complicaciones clínicas asociadas a CM</b>		
Alteración estado psíquico	16	64,0%
Síndrome hipertensión endocraneana	12	48,0%
Déficit focal en general (discapacitante y no discapacitante)	7	28,0%
SDRA	2	8,0%
Fallo hepático agudo	1	4,0%
Hidrocefalia comunicante	1	4,0%
Síndrome de reconstitución inmunológica	1	4,0%
<b>Evolución</b>		
Secuelado ambulatorio	5	20,0%
No secuelado ambulatorio	14	56,0%
Fallecido en ambulatorio	2	8,0%
Fallecido hospitalario	5	20,0%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

En cuanto a las complicaciones clínicas relacionadas por la MC, la mayoría de ellas fue reversible o cuando menos se logró manejar con relativo éxito. El 28% presentó un déficit focal o neurológico. En cinco casos significó una secuela neurológica discapacitante: un paciente presentó monoparesia de miembro superior izquierdo, neuropatía axonal motora severa en dos individuos (ambos fallecieron

durante la hospitalización y el otro en ambulatorio), una persona presentó crisis convulsivas postlesionales y un sujeto se catalogó con un deterioro cognitivo importante. Dos individuos presentaron déficit focal no discapacitante caracterizado por la parálisis facial central.

El manejo del síndrome de hipertensión endocraneana afectó al 48% de los casos. En cinco personas se recurrió a la realización de PL evacuativa subsecuentemente para alivio de los síntomas (mínimo de PL realizadas fue cuatro y máximo seis), a estas mismas cinco personas se les agregó como tratamiento adicional dexametasona por cinco días en dosis descendentes. En otros cinco pacientes no hubo necesidad de realizar evacuación del LCR, sin embargo, cabe mencionar que se les había hecho 3 PL diagnósticas adicionales a la de ingreso para evaluar la respuesta al antifúngico. En cuanto a las dos personas restantes, una de ellas desarrolló hidrocefalia comunicante y requirió PL y repetición de al menos cuatro, se le brindó cuatro días de dexametasona y una semana de acetazolamida y finalmente se le ofreció derivación ventriculoperitoneal permanente. A la otra persona, se le brindó manitol como tratamiento de los síntomas (la duración total con este fármaco fue de 24 horas) sin lograr control de síntomas.

El tratamiento otorgado a los pacientes se realizó con base en anfotericina B como antifúngico potente parenteral y fluconazol como antifúngico adyuvante (cuadro 10). En total, las dosis acumuladas y otorgadas a los pacientes mostró una mediana de 730 mg (IQR 502,5- 1034 mg) y la duración del tratamiento una mediana de 15 días (IQR 10,5- 19 días). La dosis de fluconazol como adyuvante durante la fase de inducción reflejó una mediana de 800 mg/d (IQR 400- 800 mg/día). A los pacientes ambulatorios se les mantuvo la misma dosis recetada durante la inducción como parte de la fase de afianzamiento.

Escapa como objetivo de este estudio evaluar la dosis y la duración del antifúngico de mantenimiento. El inicio de la medicación se dio tan pronto se reportaron los estudios de LCR con una duración promedio entre 24 y 36 horas para el 92% (n=23) de los pacientes; los dos restantes (cuya característica del LCR y comportamiento clínico fue descrito en forma previa) presentaban antígenos

capsulares con diluciones de 1:1 y el 1:4. se les inició el tratamiento luego de 36 y 48 horas.

**Cuadro 10**  
Descripción del tratamiento antifúngico de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

<b>Tratamiento antifúngico</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Anfotericina</b>					
Dosis acumuladas total mg	730	502,5	1.034	140	1.560
Duración de tratamiento en días	15	10,5	19	3	29
<b>Fluconazol</b>					
Dosis mg/día	800	400	800	400	800

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

La evolución de los pacientes luego de ser diagnosticados y tratados con antifúngicos (ver cuadro 9) fue: sin secuelas neurológicas un total de n=14 (56%), en tanto el 20% (n=5) se catalogó como secuelado ambulatorio (tres con discapacidad severa y dos sin discapacidad -dos pacientes con parálisis faciales-). El 20% restante (n=5) falleció intrahospitalariamente. Véase el cuadro 9.

En cuanto a las características del tratamiento antirretroviral (cuadro 11), 12 personas (48%) conociendo su estado seropositivo habían estado expuestos a TARV previo a su hospitalización y particularmente estas mismas 12 personas (48%) habían hecho abandono del TARV cuando fueron abordados en el centro médico. El 52% (n= 13) no presenta historia de abandono, por cuanto eran pacientes sin exposición a TARV. Dos personas fallecieron sin recibir TARV y 11 (44% de los sujetos en estudio) se les inició durante la hospitalización.

De los 25 pacientes, a 23 personas se les brindó TARV previo al egreso. Las combinaciones más frecuentes se registran en el cuadro 11.

Cuadro 11

Características del tratamiento antirretroviral (TARV) de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010- 2016

TARV	Cantidad (n=25)	%
<b>Combinación al egreso</b>		
AZT/3TC <sup>18</sup> /EFV <sup>19</sup>	9	36,0%
D4T <sup>20</sup> /EFV/3TC	4	16,0%
3TC/TNF <sup>21</sup> /EFV	4	16,0%
ABC <sup>22</sup> /3TC/EFV	2	8,0%
AZT/3TC/RIT-LOP <sup>23</sup> .	2	8,0%
ABC/3TC/ RIT-LOP	1	4,0%
ABC/3TC/NEF <sup>24</sup>	1	4,0%
SIN TRATAMIENTO	2	8 ,0%
<b>Inicio de tratamiento</b>		
Previo al ingreso	12	48,0%
Durante el internamiento	11	44,0%
Sin tratamiento	2	8,0%
<b>Historia de abandono del TARV</b>		
No	13	52,0%
Sí	12	48,0%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

<sup>18</sup> 3TC: lamivudina.

<sup>19</sup> EFV: efavirenz.

<sup>20</sup> d4T Estavudina.

<sup>21</sup> TNF: tenofovir.

<sup>22</sup> ABC: Abacavir.

<sup>23</sup> RIT-LOP: Kaletra® Ritonavir/Lopinavir.

<sup>24</sup> NEF: Nefinavir.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes estudiados en esta investigación fueron abordados con estadios clínicos de la infección por VIH en forma avanzada. El hecho de describir sujetos que desarrollaron MC en un plazo menor a un año de ser diagnosticados como portadores del VIH, habla ciertamente que desde el inicio los pacientes son abordados con una enfermedad avanzada. Esto no solo se refleja, en el perfil inmunitario arrojado por el conteo de CD4 alcanzados por estos pacientes, como se registra en el cuadro 2, sino que se correlaciona además con el desarrollo concomitante de infecciones oportunistas polimicrobianas asociadas a la MC. La candidiasis orofaríngea es el germen que más frecuentemente se describió en este estudio y lo cual refleja un estado inmunológico deficiente.

A pesar de que se dan diagnósticos tardíos, muchos individuos sobreviven con la infección por VIH durante años, por lo que no es de extrañar que además presenten comorbilidades crónicas como la hipertensión arterial (presente en el 20% de la muestra), así como enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2 (cada una con una representación del 8% en el estudio). Según la literatura internacional de la última década que ha estudiado la prevalencia de comorbilidades en la población con VIH, se sabe que estas son semejantes a la prevalencia de la población general no infectada con el virus con un rango de edad de 10 años mayor. Es decir, existe un envejecimiento prematuro asociado a estilos de vida menos saludables, así como a la inflamación crónica generada por el virus y a los efectos tóxicos de los TARV y otras interacciones farmacológicas (65,66) que influyen para que estos pacientes presenten un exceso de riesgo para el desarrollo de multiborbilidades. En nuestro estudio tal y como sucede en nivel internacional, la patología cardiovascular predomina en estos pacientes y la más frecuente es la hipertensión, seguido de diabetes mellitus y dislipidemia.

Si bien, el *Cryptococcus neoformans* cumple necesariamente una fase hematógena, la gran mayoría de nuestros sujetos no evidenció cryptococcemia (72% de los casos, no se aisló en los hemocultivos y a la mayoría de ellos no se les realizó la antigenemia de *Cryptococcus* en suero). Solo el 5% de la muestra

documentó fungemia por *Cryptococcus neoformans*. Derivado de la literatura (67), se sabe que la técnica de crecimiento en hemocultivos para documentar cryptococcemia (y otros aislamientos fúngicos) es poco sensible, laboriosa y lenta (se requiere entre 48 y 96 horas para lograr su identificación). Por lo que si se posee un alto índice de sospecha de fungemia, se debe solicitar al laboratorio de micología preparar la muestra con los medios selectivos para hongos, a fin de propiciar su aislamiento (generalmente sólo se solicitan estudios por bacterias y se omite el de hongos). En la actualidad, el uso de sistemas de aislamiento semiautomatizados pueden acortar el tiempo y favorecer la identificación rápida de los hongos, pero ello depende de la carga fúngica del agente. Se dice que una vez completada la fase hematógica, el tropismo de *Cryptococcus* por otros tejidos disminuye la carga fúngica en nivel sanguíneo, lo cual dificulta su aislamiento a este nivel y podría justificar la presencia de hemocultivos negativos.

Los estudios radiológicos como la tomografía del SNC lejos de ser una herramienta diagnóstica en la MC (utilizados en el 92% de los pacientes) fueron consignados para descartar contraindicaciones a la hora de realizar la punción lumbar. La descripción formal realizada por los radiólogos del HM apunta a que el 14% de los estudios anormales presentaron lesiones inespecíficas como atrofia cortical leve y moderada así como atrofia corticosubcortical difusa en la mayoría de los casos. Los hallazgos más correlacionados con cambios estructurales por meningoencefalitis en el contexto clínico de los pacientes fueron: edema cerebral, aracnoiditis, ventriculomegalia o dilatación franca del sistema ventricular y datos indirectos de hipertensión endocraneana como herniación del parénquima cerebral, así como datos de plexitis coroidea y gliosis occipital.

Se realizó un estudio con resonancia magnética solo a cinco pacientes, de ellos solo uno se reportó como anormal (presencia de microinfartos y afectación de ganglios basales).

En conclusión, los estudios radiológicos empleados en la muestra evidenciaron cambios estructurales inespecíficos en el SNC que no necesariamente son patognomónicos de la infección por *Cryptococcus* (tal como se había mencionado en capítulo 2, sección 1 c).

Los cinco síntomas más frecuentes en la población estudiada fueron: fiebre, cefalea, malestar general, vómitos y náuseas; que son reflejo de la irritación meníngea por el hongo y del síndrome de hipertensión endocraneana que afectó al 48% de los pacientes. Este comportamiento no dista de ser diferente al descrito en grandes estudios mundiales.

Característicamente el LCR de los sujetos mostró hipoglucoorraquia, hiperproteinoorraquia, discreta pleiocitosis linfocitaria y cloruros dentro del rango de normalidad con aumento de la presión de entrada (mediana en 32 cmH<sub>2</sub>O, IQR 23 a 38 cmH<sub>2</sub>O). El 72% de los líquidos analizados presentó tinta china positiva. Se realizaron 22 estudios con antígenos capsulares en el LCR (por falta de reactivos no se practicó el estudio a tres personas en diferentes años), de los cuales el 4,5% era sugestivo de infección y el 90,9% era inequívoco de enfermedad activa.

Los reactantes de fase aguda tuvieron el típico comportamiento de las infecciones fúngicas invasivas, en donde hay un discreto aumento de la PCR y la VES que se correlacionan con un proceso inflamatorio activo. El aumento de la VES al ingreso con respecto del egreso fue estadísticamente significativo con un valor de p 0,039, mientras la PCR tuvo un valor de p 0,077 (sin significancia estadística). En cuanto al medio interno, el trastorno hidroelectrolítico más frecuente a lo largo del internamiento fue la hiponatremia con un valor de p 0,022. Ver cuadro 12.

Durante el tratamiento con el esquema antifúngico de inducción con anfotericina B y fluconazol, se pudo comprobar con base en los datos de los expedientes clínicos que la dosificación de la anfotericina B no se ajustó a las recomendaciones internacionales de la OMS ni de la IDSA; ya que se iniciaron bajo una base empírica que no contempló el peso ideal del paciente ni mucho menos el peso estimado, sino que se brindó dosis en forma aleatoria que iban de 35 mg a 50 mg, sin justificar por qué se dosificó una determinada cantidad.

Por otra parte, las tasas de infusión de la anfotericina B descrita en los planes médicos de los expedientes clínicos de los pacientes era inconstante y cuando se anotaban se sugerían infusiones del fármaco de 6 a 8 horas. Por su parte, la adyuvancia con el fluconazol fue mal administrada en el 48% de los pacientes, pues

se brindó dosis subóptimas (según la evidencia aportada) de 400 mg, mientras al resto de los sujetos se les brindó las dosis adecuadas.

Como se discutió en el capítulo 2, de las toxicidades propiciadas por anfotericina B se puede mencionar que, en nuestro estudio se registraron 17 personas con deterioro de la creatinina y nitrógeno ureico<sup>25</sup> durante la exposición al fármaco. De ellos, cinco tuvo un leve aumento de ambos parámetros, 10 desarrollaron lesión renal aguda tipo I y dos personas mostraron lesión renal aguda tipo II (consúltese la tabla de variables para definición de lesión renal aguda, según la KDIGO). La dosis acumulada de anfotericina B para generar algún grado de deterioro de la función renal (tanto creatinina como nitrógeno ureico) fue de 555,3 mg con una DS de  $\pm$  334,7 mg (ver cuadro 2). A pesar de haber documentado dicho deterioro, la comparación de estos parámetros, tanto al inicio como al egreso del paciente, no generó significancia estadística (p 0,316 para la creatinina y p 0,921 para el nitrógeno ureico). Cabe destacar que al suspender la anfotericina, tanto la creatinina como el nitrógeno ureico tienden a mejorar (esto se hace evidente en el control de laboratorios al egreso).

Tal como ya se había mencionado, la tubulopatía generada por la anfotericina producía una serie de trastornos hidroelectrolíticos que afectaban predominantemente la kalemia y la magnesemia. Sin embargo, el monitoreo de los niveles de magnesio sérico al ingreso, durante la hospitalización y al egreso fue muy inconstante por parte de los médicos tratantes. Con estas condiciones es difícil evaluar la repercusión de la anfotericina sobre este elemento y, desde el punto de vista estadístico; si comparamos los valores de ingreso y egreso de magnesemia no alcanza ninguna significancia estadística (p 0,584). Por su parte, la kalemia, a pesar de llevar un mejor monitoreo y control, no mostró mayor deterioro y a la hora de comparar los niveles de egreso con respecto del ingreso, no se obtiene significancia estadística (p 0,691). Su deterioro en función de la exposición a la anfotericina fue muy fluctuante. La mayoría de los trastornos hidroelectrolíticos se corrigieron cuando se diagnosticaron, con los suplementos designados para cada

---

<sup>25</sup> Ambos considerados como marcadores indirectos de lesión renal.



trastorno. Esto no quiere decir que el manejo fue apropiado o correcto; al contrario, nos demuestra que se hace poco para preparar mejor al paciente que va a ser tratado con anfotericina. Se debería preparar una adecuada suplementación con base en electrolitos y fluidoterapia; previo, durante y después del tratamiento con este potente antifúngico para minimizar los efectos deletéreos que se puedan generar con alteraciones de los electrolitos.

Los pacientes en estudio mostraron toxicidad hepática leve con elevaciones subclínicas y poco significativas de las transaminasas, y al comparar sus parámetros de ingreso y de egreso no tuvieron significancia estadística (AST presentó  $p$  0,106 y ALT  $p$  0,425). En definitiva, no hubo alteración de la bilirrubina total (como marcador de colestasis) y su comportamiento al ingreso en relación con el egreso no fue estadísticamente significativo ( $p$  0,075). Curiosamente las dos enzimas que se correlacionan con el síndrome colestásico, FA y GGT, tuvieron un aumento sostenido durante el tratamiento de inducción, por lo que al comparar tanto el ingreso como el egreso demostró ser estadísticamente significativo ( $p$  0,005 para FA y  $p$  0,015 para GGT como se muestra en el cuadro 12). Es difícil establecer "causa-efecto" del porqué se generan éstos cambios en el perfil hepático, ya que en el paciente con VIH se puede dar una serie de factores de riesgo individuales (desde factores genéticos hasta factores relacionados con la edad o el sexo), patología hepática preexistente y factores relacionados con la polifarmacia empleada (68). En ese sentido, el uso de TARV puede relacionarse a diferentes grados de toxicidad hepática, y el uso concomitante de los antifúngicos y otros xenobióticos (para el control de diferentes morbilidades) puede precipitar el patrón colestásico (68). Como se puede inferir, en el este estudio no se logra establecer un factor de causalidad único, para dicha alteración ya que estos pacientes reúnen muchos factores de riesgo que los predisponen a la alteración del perfil hepático.

En lo concerniente a los parámetros hematológicos, se ha observado que la anfotericina puede asociarse a la mielotoxicidad expresada por afectación de las diferentes líneas celulares, lo más frecuente es la afectación de la serie roja. No obstante, se debe considerar que el origen de la anemia en el paciente VIH a menudo es multifactorial y la anfotericina más que la mielotoxicidad directa se debe

al efecto inhibitor que posee sobre la eritropoyetina (ver capítulo 2). Durante el tratamiento con anfotericina se notó una importante repercusión sobre los valores de hemoglobina y hematocrito. Si comparamos los niveles de ingreso en relación con el egreso son estadísticamente significativos con  $p$  0,0001 para la hemoglobina y  $p$  0,001 para el hematocrito. A pesar de ello, solo el 28% de los pacientes requirió transfusión y en el resto se tuvo un manejo expectante sin que se reportaran consecuencias por deterioro de la hemoglobina y el hematocrito.

La comparación entre el leucograma y el conteo plaquetario tanto de ingreso como de egreso no mostró ser estadísticamente significativo ( $p$  0,281 para los leucocitos y  $p$  0,382 para el conteo plaquetario), aunque el leucograma experimentó un discreto deterioro durante la exposición al fármaco.

La cantidad de episodios nosocomiales reportados en la muestra es realmente preocupante. El 68% sufrió cuando menos una complicación nosocomial. Ello habla de que existen deficiencias por parte del centro hospitalario en el control de estos eventos. La flebitis química por infusión de anfotericina que afectó a 13 pacientes era prevenible, si se hubieran tomado las precauciones necesarias cuando se prescribió el tratamiento. No obstante, el control de los otros fenómenos nosocomiales (bacteriemias, bronconeumonías e infecciones urinarias) suponen un reto para las autoridades correspondientes, ya que se debe involucrar a todas las personas encargadas del cuidado del paciente.

Se reportaron 18 infecciones nosocomiales por piógenos. Solo 3 de ellas se relacionaron a cocos Gram positivos y el resto fue por bacilos Gram negativos (la mayoría son enterobacterias). Este patrón es congruente con el reporte usual de procesos nosocomiales del HM. *Klebsiella pneumoniae* fue el bacilo Gram negativo más frecuente, a su vez tres aislamientos presentaron un perfil BLEE y los 4 restantes eran multisensibles.

**Cuadro 12**  
**Comparación de los parámetros hematológicos y de química sanguínea  
 analizados en los pacientes con diagnóstico de infección por virus de  
 inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea hospitalizados en el  
 Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-  
 2016**

<b>Comparación</b>	<b>Valor de p</b>
VES al egreso - VES al ingreso	0,039
PCR al egreso - PCR al ingreso	0,077
HB al egreso - HB al ingreso	0,0001
HTO al egreso - HTO al ingreso	0,001
LEUCOS al egreso - LEUCOS al ingreso	0,281
PLAQUETAS al egreso - PLAQUETAS al ingreso	0,382
SODIO al egreso - SODIO al ingreso	0,022
POTASIO al egreso - POTASIO al ingreso	0,691
MG al egreso - MG al ingreso	0,584
UN al egreso - UN al ingreso	0,921
CREATININA al egreso - CREATININA al ingreso	0,316
AST al egreso - AST al ingreso	0,106
ALT al egreso - ALT al ingreso	0,425
FA al egreso - FA al ingreso	0,005
GGT al egreso - GGT al ingreso	0,015
BILIRRUBINA TOTAL al egreso - BILIRRUBINA TOTAL al ingreso	0,075

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos en la investigación.

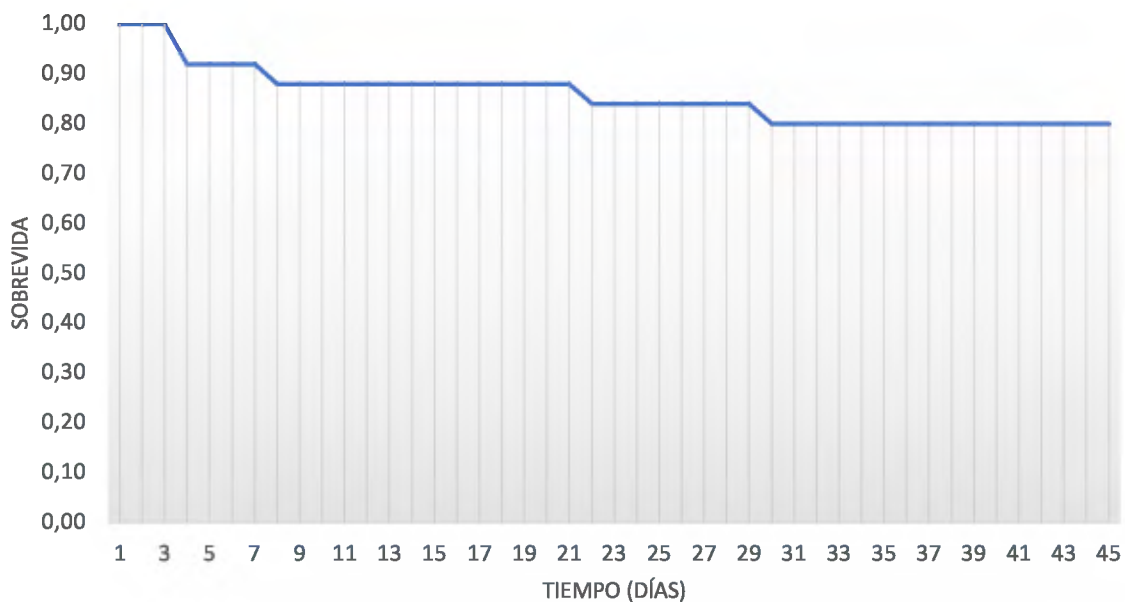
Durante la hospitalización falleció el 20% de la muestra (n=5). Se registró como causa de fallecimiento asociado a la MC: dos pacientes que presentaron SDRA uno falleció a los cuatro días y el otro a los ocho días de internamiento; un paciente falleció en el curso de SRI, se registra una persona con fallo hepático fulminante y en un paciente no se describe otra causa precipitante del fallecimiento más que MC. Hubo un sujeto que expiró en ambulatorio luego de dos meses de haber egresado (la causa de muerte es desconocida). También se registra otro paciente que reingresó y murió un mes después de tratarlo, egresado con diagnóstico de MC. La causa de defunción en este caso fue shock séptico relacionado con infección del tracto urinario y bacteriemia por E. coli.

Cuatro pacientes, que fallecieron internados por MC, poseían historia de exposición a TARV y de haber abandonado dicho tratamiento cuando ingresaron al hospital. Solo un paciente no estuvo expuesto al TARV.

El 80% de los decesos se reportó en el 2016, es decir cuatro de los cinco pacientes. De estos sujetos fallecidos, tres estuvieron expuestos a TARV e hicieron abandono de tratamiento. Solo un sujeto falleció en el 2015 y tuvo historia de haber utilizado y abandonado el TARV.

El 56% de los pacientes infectados con VIH y MC no tuvo secuelas mayores (o altamente discapacitantes) y se manejó en forma ambulatoria.

**Gráfico 12**  
Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus por inmunodeficiencia humana y cryptococcosis meníngea hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016



Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

El 92% de los pacientes VIH coinfectados con CM, sobrevivió los siete días y el 80% los 30 días (ver gráfico 12 y cuadro 13). De acuerdo con la edad en la que se presentaron los fallecimientos, se logra concluir que no hay diferencia

estadísticamente significativa entre los grupos de edad en relación con la sobrevida. Aunque la sobrevida de los pacientes mayores de 60 es apenas del 50% (ver cuadro 14). El porcentaje de sobrevivencia global entre todos los pacientes fue del 80%. Derivado del reporte de Villalobos y col. en nivel nacional la mortalidad por CM fue del 29%(9) y la de nuestro centro fue del 20%. Si bien en nivel local la sobrevida es mejor a la que se da en nivel nacional (según lo estudiado por Villalobos y col, para la misma época) sigue tratándose de una cifra bastante elevada e inaceptable. Ello si se compara con la mortalidad ocurrida en los países desarrollados y al considerar que nuestro país está provisto de un adecuado arsenal terapéutico para el manejo de la CM.

**Cuadro 13.**

**Sobrevida entre 7 y 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016**

<i>Sobrevida</i>	<i>%</i>
<i>7 días</i>	92%
<i>30 días</i>	80%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

**Cuadro 14.**

**Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana y cryptococosis meníngea hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna e Inmunología del hospital México, periodo 2010-2016**

<b>Grupo de edad (años)</b>	<b>N total</b>	<b>N de eventos</b>	<b>% de sobrevida</b>
< 30 años	8	2	75%
30 a 39 años	5	0	100%
40 a 49 años	5	1	80%
50 a 59 años	5	1	80%
≥ 60 años	2	1	50%
Global	25	5	80%

Fuente: elaboración personal, según datos obtenidos con la investigación.

Al egreso, a todos los sujetos que sobrevivieron se les brindó TARV como parte del manejo de la infección del VIH, incluso antes de las cinco semanas sugeridas por la OMS y la IDSA. En promedio, las personas estudiadas iniciaron TARV entre las tercera y cuarta semanas del diagnóstico y manejo de CM, aunque las guías recomiendan iniciar hasta cinco semanas después del inicio del TARV ). Como parte de la fase de consolidación y mantenimiento, los pacientes ambulatorios continuaron el tratamiento con fluconazol con dosis que variaban desde 200 mg hasta 400 mg c/día VO. Asimismo, se les otorgó tratamiento profiláctico contra otros gérmenes oportunistas (por ejemplo, trimetropin sulfametoxazol, entre otros) a la espera de un nuevo control ambulatorio que demostrara la mejoría inmunológica gracias al terapéutico.

Se puede inferir, que el equipo médico del HM basa la introducción del TARV en su propia experiencia (la cual se ha acumulado a través de los años), ya que no hay un apego a las guías para el diagnóstico, prevención y manejo de la cryptococcosis de la OMS o de la IDSA. A pesar de ello, en el periodo evaluado la tasa de letalidad fue del 20%.

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSIONES

A pesar de que Costa Rica es un país en vías de desarrollo, el sistema de salud costarricense posee la capacidad de diagnosticar y brindar tratamiento a la gran mayoría de los pacientes con VIH. No obstante, en términos de vigilancia epidemiológica y de reporte de la mortalidad asociada a infecciones por gérmenes oportunistas; entre las que destacan la meningitis cryptococcica, son pocos los datos generados a partir de las clínicas de VIH a lo largo del país. A pesar de estudiar una muestra pequeña, queda demostrado que en el hospital México, se diagnosticó y trató oportunamente a los pacientes VIH coinfectados con CM, durante el periodo 2010 hasta el 2016. Se tuvo una tasa de éxito regular para dicho periodo, pues se registró un 20% de pacientes con secuelas discapacitantes y un 56% sin secuelas (ya que se manejaron en forma ambulatoria). Se reportó un 20% de fallecidos intrahospitalariamente y un 8% de ellos falleció en forma ambulatoria (uno feneció a causa de un shock séptico por E. coli y del otro se desconoce la causa de defunción). En nivel nacional, el 29% de los pacientes VIH coinfectados por VIH y MC falleció; en contraposición la muestra de la investigación reportó un 9% menos.

A pesar tener a disposición múltiples herramientas para el diagnóstico y manejo de la MC, queda en evidencia que se cometen muchos errores a la hora de dosificar los tratamientos antifúngicos de inducción, consolidación y mantenimiento. Y lo más grave es el pobre monitoreo que se le brinda a la toxicidad que genera la anfotericina B (desde electrolitos, función renal, hemograma, etc.). Finalmente, hay pocas estrategias diseñadas para evitar la toxicidad por anfotericina, ya que ni siquiera se contempla la suplementación hidroelectrolítica previa, durante y posterior al uso del fármaco. En ese sentido queda mucho por hacer.

Al egreso, a todos los pacientes que sobrevivieron se les brindó TARV como parte del manejo de la infección del VIH antes de las cinco semanas sugeridas por la OMS y la IDSA (es decir, el TARV se inicia entre las tercera y cuarta semanas del diagnóstico y manejo de CM) asimismo les otorgó el tratamiento antifúngico de consolidación y mantenimiento como parte del manejo integral de la CM; y se les

ofreció tratamiento profiláctico contra otros procesos oportunistas; mientras se evaluó en forma ambulatoria las mejoras en la inmunidad con los TARV.

Cabe destacar que, a pesar de las secuelas generadas por la MC, la tasa de sobrevida fue del 92% a siete días plazo y del 80% a los 30. Es necesario insistir en que, a pesar de tener problemas de tolerancia, toxicidad y reacciones adversas en los pacientes, la anfotericina B constituye un antifúngico importante como tratamiento de inducción siempre y cuando se asocie a fluconazol como adyuvante. El cumplimiento de las diferentes fases del tratamiento antifúngico y su administración en forma temprana marcará la capacidad de aclaramiento de la levadura en el LCR, porque con ellos se disminuyen las tasas de recaída y, por lo tanto, de mejora del pronóstico en el corto plazo.

Es necesario realizar más estudios con periodos prolongados para evaluar el comportamiento de la cryptococcosis en Costa Rica y someter a evaluación el manejo que se brinda a los pacientes así como protocolizar el manejo de la enfermedad y la terapia proporcionada.



## RECOMENDACIONES

- Se debe incentivar al cuerpo médico en general, al personal de salud y afines para que incursionen en el campo de la investigación y que en forma periódica se evalúe la estadística generada en cada uno de los centros de salud, pues esta sería una herramienta para evaluar el manejo, evolución y desenlace de los pacientes.
- El diagnóstico temprano de la infección por VIH y el inicio del tratamiento antiretroviral forma parte de la prevención primaria de la MC. Nuestro objetivo va más allá de cumplir la iniciativa 90-90-90 de la OMS, el país debe plantearse metas:
  - Universalizar la prueba diagnóstica de la infección por VIH, a toda la población (principalmente poblaciones de riesgo), sin importar si es un paciente asegurado o no, para que estas personas conozcan su estado de portador de la infección y se tomen las medidas preventivas necesarias
  - Garantizar el acceso al TARV para la población infectada con VIH
  - Promover el apego al TARV
- Evitar el diagnóstico tardío y la enfermedad avanzada por VIH:
  - Es necesario una campaña de educación sobre prácticas de sexualidad.
  - Educar a la población en general, sobre el VIH y evitar de esta forma que se genere estigma relacionados con la enfermedad.
- Implementar TDR, como el antígeno cryptocóccico con flujo lateral en pacientes alto riesgo de CM
- Medir en forma rutinaria la cantidad de antígeno cryptocóccico sérico (a todo paciente con conteo de CD4 crítico  $< 100 \text{ cel}/\mu\text{L}$ )
- Iniciar el tratamiento con antifúngicos como profilaxis cuando el sujeto posea un test de tamizaje positivo hasta que mejore su inmunidad con TARV, a pesar de que sea asintomático. En nuestra realidad, derivados de azoles como el fluconazol son una alternativa rentable. No obstante, la seguridad

social de nuestro país podría plantear el uso de flucitosina que a través de los estudios ha mostrado ser el tratamiento de primera línea

- El uso de anfotericina B como tratamiento de inducción nos obliga a estar preparados para afrontar cualquier efecto adverso por este fármaco. Todo paciente con este régimen de tratamiento debe asociarse a una adecuada fluidoterapia.
- Se debe proponer un protocolo de suplementación de potasio y magnesio, así como fluidoterapia para todo paciente que será tratado con anfotericina, a fin de minimizar los efectos adversos, lo cual incluye el monitoreo constante de éstas variables.
- Ofrecer TARV a quien se le diagnosticó VIH en contexto de MC. El momento ideal de su inicio, es aproximadamente a las cinco semanas para evitar el desarrollo del síndrome de reconstitución inmunológica por cryptococcosis.
- Insistir en el apego al TARV y evitar abandono del tratamiento como parte del manejo integral de los pacientes.
- Se deben implementar políticas más robustas para evitar infecciones nosocomiales, a través de:
  - Educación del personal sanitario, pacientes y sus familiares, para evitar infecciones nosocomiales.
  - Programas de control de antibióticos para evitar uso indiscriminado de éstos agentes.
- Investigar más a fondo el comportamiento de *Cryptococcus* sp. en nivel nacional, evaluar su ecología, así como el comportamiento estacional a lo largo de los años, a fin de correlacionar los picos de los procesos infecciosos ocasionados por estos.
- Difundir, adaptar e implementar las guías de manejo de la cryptococcosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Unaid. UNAIDS Data 2017. Program HIV/AIDS [Internet]. 2017;1-248.  
Disponible en:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)
2. Messina FA, Negroni R, Maiolo EI, Arechavala A, Villafañe MF, Santiso G, et al. Criptococosis meníngea en pacientes con diabetes y sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):643-6.
3. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa VIH / sida. 2015;1-5.  
Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/index.html>
4. Ministerio de Salud R de CR. DIRECCION VIGILANCIA DE LA SALUD  
Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. 2015;
5. Ministerio de Salud R de CR. DIRECCION VIGILANCIA DE LA SALUD  
Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. 2015.
6. Nacional I, Progresos SL, Declaraci CR. Informe Nacional Sobre los  
Progresos Realizados por Costa Rica Declaración de Compromisos  
Ministerio de Salud Consejo Nacional de Atención Integral al VIH y sida.  
2016;1-51.
7. Ministerio de Salud. Análisis de Situación de Salud Costa Rica 2014. *Minist Salud*. 2014;1-193.
8. Avila Sánchez; Diego, Villalobos JM. ARTICULO ORIGINAL-2016: Perfil  
epidemiológico y respuesta terapéutica de la infección por *Cryptococcus sp.*  
en pacientes de Costa Rica en el Hospital San. *Rev Clin la Esc Med UCR-  
HSJD [Internet]*. 2016;1(I). Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161b.pdf>
9. Villalobos JMC, José. Poster Abstracts • OFID 2017 : 4 ( Supl 1 ) • S231.  
Poster 555: HIV/AIDS and Cryptococcosis in Costa Rica.  
2017;4(October):231-2.
10. Almeida F, Wolf JM, Da Silva TA, Deleon-Rodriguez CM, Rezende CP,  
Pessoni AM, et al. Galectin-3 impacts *Cryptococcus neoformans* infection

- through direct antifungal effects. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):1-13.  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02126-7>
11. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: Epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol*. 2014;6(1):169-82.
  12. Rohatgi S, Pirofski L-A. Host immunity to *Cryptococcus neoformans*. *Future Microbiol* [Internet]. 2015;10(4):565-81. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84927725574&partnerID=tZOtx3y1>
  13. Kwon-chung KJ, Fraser JA, Doering TL, Wang ZA, Janbon G, Idnurm A, et al. *gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. 2016;1-28.
  14. Doering TL. How Sweet it is! Cell Wall Biogenesis and Polysaccharide Capsule Formation in *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2009;63(1):223-47. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.62.081307.162753>
  15. O'Meara TR, Andrew Alspaugh J. The *Cryptococcus neoformans* capsule: A sword and a shield. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):387-408.
  16. Coelho C, Bocca AL, Casadevall A. The Intracellular Life of *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2014;9(1):219-38. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012513-104653>
  17. Garelnabi M, May RC. Variability in innate host immune responses to cryptococcosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018;113(7):e180060. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668826><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5909084>[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762018000700205&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000700205&lng=en&tlng=en)
  18. May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015;14(Box 3):106-17. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro.2015.6>
  19. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-De-León LA. Epidemiology of

- invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(1):23-34.
20. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragoz MT, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018;113(7):1-23. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762018000700203&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000700203&lng=en&tlng=en)
  21. Spina-Tensini T, Muro MD, Queiroz-Telles F, Strozzi I, Moraes ST, Petterle RR, et al. Geographic distribution of patients affected by *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complexes meningitis, pigeon and tree populations in Southern Brazil. *Mycoses*. 2017;60(1):51-8.
  22. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;13(1):13-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
  23. Freeman R. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients. 2013;1-9.
  24. Jacob R, Zhimin Z, Rayapureddy S, Isaacs RT. Cryptococcal meningitis presenting as acute psychosis in a HIV positive patient. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2013;6(6):624-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2013.06.002>
  25. Chaussade H, Bernard L. Meningitis agudas del adulto. *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2015;19(2):1-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541015709529>
  26. Lofgren S, Abassi M, Rhein J, Boulware DR. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(4):331-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1285697>
  27. Tugume L, Morawski BM, Abassi M, Bahr NC, Kiggundu R, Nabeta HW, et al. Prognostic implications of baseline anaemia and changes in

- haemoglobin concentrations with amphotericin B therapy for cryptococcal meningitis. *HIV Med* [Internet]. 2017;18(1):13-20. Disponible en: <http://myaccess.library.utoronto.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=119880963&site=ehost-live>
28. Lee S, Collado A, Singla M, Carbajal R, Chaudhari A, Baumstein D. Diagnosis and Treatment of Cerebral Salt Wasting Syndrome With Cryptococcal Meningitis in HIV Patient. 2014;4:1-4.
  29. Gómez Arias, Bety; Zarco Montero LA. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2011;27(1):19-27. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v27n1/v27n1a04.pdf>
  30. Sexton DJ. Cerebrospinal fluid : Physiology and utility of an examination in disease ... <http://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-> ... Cerebrospinal fluid : Physiology and utility of an examination in disease ... <http://www.uptodate.com/co>. 2013;20(figure 2):1-12.
  31. Verdejo JME. Infecciones oportunistas. En: *Master ESTHER*, edición 16. 2016. p. 1-167.
  32. GUZMÁN D AM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2004;21(1):39-47. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182004000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  33. Martín Mazuelos, Estrella \* y Aller García AI. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(SUPPL. 4):40-4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70007-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70007-0)
  34. Taborda CP, Casadevall A. Immunoglobulin M Efficacy Against *Cryptococcus neoformans*: Mechanism, Dose Dependence, and Prozone-Like Effects in Passive Protection Experiments. *J Immunol* [Internet]. 2001;166(3):2100-7. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.166.3.2100>
  35. Johnson, Kimberly; Sexton DJ. Lumbar puncture: Technique; indications;

- contraindications; and complications in adults. *UptoDate*. 2011;1-9.
36. Khan N, Hiesgen J, Hospital K, Africa S, Khan N, Hiesgen J. Computerised tomography findings in HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis at a tertiary hospital in Pretoria Radiological findings. 2017;1-6.
  37. Zhong Y, Zhou Z, Fang X, Peng F, Zhang W. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;(58). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-2941-8>
  38. Petrikkos GL, Christofilopoulou SA, Tentolouris NK, Charvalos EA, Kosmidis CJ, Daikos GL. Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(4):272-5.
  39. Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2013;76(4):464-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.023>
  40. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2013;17(3):353-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.020>
  41. Campbell JI, Kanters S, Bennett JE, Thorlund K, Tsai AC, Mills EJ, et al. Comparative Effectiveness of Induction Therapy for Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis: A Network Meta-Analysis. *Ofid* [Internet]. 2015;2(Suppl 1):1-8. Disponible en: <http://ofid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/01/ofid.ofu038.short>
  42. Lofgren S, Abassi M, Rhein J, Boulware DR. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(4):331-40. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1285697>
  43. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D,

- et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(11):1004-17. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1710922>
44. Geneva: World Health Organisation. The diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children [Internet]. 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf;jsessionid=828B685EBF9A7FCBBC0B1FF970D7CAD2?sequence=1>
  45. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 Doses of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate for Treatment of AIDS-Associated Acute Cryptococcal Meningitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;51(2):225-32. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653606>
  46. Kouakou GA, Ello NF, Kassi NA, Keita M, Doumbia A, Mossou C, et al. Fluconazole 1200 mg ou 800 mg dans le traitement de la cryptococcose neuroméningée en Côte d'Ivoire. *J Mycol Médicale / J Med Mycol* [Internet]. 2017;27(1):72-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523316302219>
  47. M. A, D.R. B, J. R. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Reports* [Internet]. 2015;2(2):90-9. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604016199%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s40475-015-0046-y>
  48. Gill J, Sprenger HR, Ralph ED, Sharpe MD. Hepatotoxicity possibly caused by amphotericin B. *Ann Pharmacother*. 1999;33(6):683-5.
  49. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):943-51.
  50. Chang CC, Perfect JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis-necessity and/or opportunity? *Curr Opin Infect Dis*.



- 2016;29(6):539-45.
51. Rigi M, Khan K, Smith S V., Suleiman AO, Lee AG. Evaluation and management of the swollen optic disk in cryptococcal meningitis. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2016;62(2):150-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751821>  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625716300613>
  52. Hu Z, Yang Y, cheng J, Cheng C, Chi Y, Wei H. The use of mannitol in HIV-infected patients with symptomatic cryptococcal meningitis. *Drug Discov Ther* [Internet]. 2016;10(6):329-33. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/10/6/10\\_2016.01054/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/10/6/10_2016.01054/_article)
  53. Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, Nabeta HW, Kiggundu R, Tugume L, et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: An open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):809-18.
  54. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi A-BM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(6):542-54. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1509024>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863355>
  55. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(26):2487-98. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1312884>
  56. De Broucker T. Complications neurologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Prat Neurol - FMC*. 2013;4(4):213-28.
  57. Greene G, Sriruttan C, Le T, Chiller T. Looking for fungi in all the right places : screening for cryptococcal disease and other AIDS-related mycoses among patients with advanced HIV disease. 2017;139-47.
  58. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, et al. CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*.

- 2018;66(March):S152-9.
59. Tenforde MW, Wake R, Leeme T, Jarvis JN. HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Bridging the Gap Between Developed and Resource-Limited Settings. *Curr Clin Microbiol reports* [Internet]. 2016;3:92-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257597>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4845086>
  60. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2012;13(6):783-9. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.658773>
  61. Farhour Z, Mehraj V, Chen J, Ramendra R, Lu H, Routy J-P. Use of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-Glucan for diagnosis and management of invasive mycoses in HIV-infected patients. *Mycoses*. 2018;0-1.
  62. Meya D, Rajasingham R, Nalintya E, Tenforde M, Jarvis JN. Preventing Cryptococcosis—Shifting the Paradigm in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Curr Trop Med Reports* [Internet]. 2015;2(2):81-9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40475-015-0045-z>
  63. Oates T, Moochhala S. Recognition and management of acute kidney injury. *Prescriber*. 2017;28(4):17-21.
  64. Verdejo JME. Historia Natural de la Infección por VIH. Master ESTHER, edición 16. 2016;1-58.
  65. Asunción M, Gonzalo G, Isabel M, Mas S, Pascual L, Ibarguren M. Atención Primaria Estudio transversal de comorbilidades y medicaciones concomitantes en una cohorte de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Atención Primaria* [Internet]. 2016;(xx):4-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.06.010>
  66. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1230-8.
  67. Lau A, Sorrell TC, Chen S, Stanley K, Iredell J, Halliday C. Multiplex Tandem PCR: A novel platform for rapid detection and identification of fungal

pathogens from blood culture specimens. J Clin Microbiol. 2008;46(9):3021-7.

68. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis [Internet]. 2001;12(2):113-24. Disponible en:  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0035041606&partnerID=40&md5=0c143d0f59aa5d6dc55d0d2b5b2011a8>