

TRABAJO FINAL DE LA CARRERA UNIVERSITARIA DE  
POSGRADO DE ESPECIALIZACION EN CLÍNICA  
MÉDICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

**Meningitis por Criptococo en un hospital de  
segundo nivel de atención.**

**Autora:**

**Aranza Urteaga**

Alumna de la Carrera de posgrado de especialización en Clínica  
Médica. Hospital Intendente Carrasco.

**Tutoras:**

**Eliana Virga**

Médica especialista en Clínica Médica. Jefa de sector, Servicio  
de Clínica Médica Hospital Intendente Carrasco.

**María Celia Jaimet**

Médica especialista en Clínica Médica. Docente de la 2da  
Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Cs Médicas, UNR. Jefa de  
Sector Servicio de Clínica Médica Hospital Intendente Carrasco.

## **INTRODUCCIÓN**

La criptococosis es una enfermedad causada por el hongo levaduriforme *Cryptococcus Neoformans*, del que existen diferentes cepas con variabilidad antigénica y genética: *Cryptococcus Neoformans* (CN) y *Cryptococcus Gatti* (CG). Ellos son patógenos en el hombre y pueden causar criptococosis. Se describen 4 serotipos A,B,C y D: CN incluye los serotipos A y D y CG incluye los serotipos B y C. Esta diferenciación entre serotipos no se realiza de rutina en los laboratorios de microbiología, y se los denomina a todos como CN.

Los serotipos A Y D se encuentran en los excrementos de las palomas y los serotipos B y C se han encontrado en desperdicios alrededor de árboles de Eucaliptus.

El hongo ingresa al organismo por inhalación de aerosoles que lo contienen, produciéndose posterior diseminación hematógena. CN se ha identificado comprometiendo al sistema nervioso, pulmón, y con menor frecuencia piel y tejidos blandos. Es la afectación del sistema nervioso central, como meningitis subaguda o crónica, la forma más común de presentación.

En cuanto a la frecuencia, esta enfermedad ha ido aumentando en relación a la aparición de la pandemia ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), si bien puede encontrarse en otros tipos de inmunodeficiencias. En nuestro país son escasos los datos acerca de la incidencia de esta enfermedad. En un estudio publicado por la Revista Argentina de Microbiología, analizando datos de pacientes de un hospital de la provincia de Buenos Aires a lo largo de 11 años, se encontró una incidencia de 8,5% (1).

Ya que hay poca cantidad de trabajos acerca de poblaciones locales, resulta interesante obtener datos de los pacientes en nuestro medio para conocer las características inherentes a nuestra población.

Disponer de esta información sobre nuestros pacientes es de interés como una herramienta más para el abordaje de esta patología.

El siguiente estudio fue realizado sobre datos de pacientes que cursaron internación en un hospital de segundo nivel de atención de la red municipal de salud. Se describen las características clínicas de los pacientes, los métodos complementarios utilizados, su tratamiento y evolución.

## **OBJETIVO**

-Describir las características (manifestaciones clínicas, metodología diagnóstica, tratamiento y evolución) de los pacientes que ingresaron al servicio con diagnóstico de criptococosis meníngea en el período estudiado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este es un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, en el que se incluyeron 23 pacientes adultos mayores de 18 años, VIH positivos, con diagnóstico de criptococosis meníngea hospitalizados en el Hospital Intendente Carrasco desde junio de 2009 hasta mayo de 2013. Dicho centro cuenta con 60 camas de internación clínica. Fueron revisadas las Historias Clínicas durante ese período y se analizaron las siguientes variables:

### Cualitativas:

- Sexo: masculino/femenino
- Enfermedades oportunistas: antecedente de enfermedades oportunistas previas al ingreso, distintas de la meningitis por *Criptococo*: Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones; Cáncer cervical invasivo; *Coccidioidomicosis* extrapulmonar; *Criptosporidiosis* con diarrea por más de 1 mes; *Citomegalovirus* de cualquier órgano que no sea hígado, bazo o ganglios linfáticos; *Herpes Simple* con úlcera mucocutánea de más de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis; *Histoplasmosis* extrapulmonar; demencia asociada al VIH; síndrome de emaciación debido al VIH; *Isosporidiasis* con diarrea por más de 1 mes; *Sarcoma de Kaposi* en menores de 60 años; *Linfoma de cerebro* en menores de 60 años; *Linfoma no-Hodgkin de células B* de fenotipo inmunológico desconocido e histología que muestra células pequeñas, *linfoma de células no clivadas* o *sarcoma inmunoblástico*; *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium kansasii*, diseminados; *Mycobacterium tuberculosis* diseminado; *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar; *Nocardiosis*; *Neumonía por Pneumocystis carinii (P jiroveci)*; *Neumonía bacteriana recurrente*; *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*; *septicemia por salmonella (no-tifoidea)* recurrente; *Estrongiloidiasis extraintestinal* y *Toxoplasmosis de órganos internos*.
- Tratamiento antirretroviral (TARV): realización o no de TARV (2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa más un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa) previo al ingreso.
- Manifestaciones clínicas: fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración del sensorio, fotofobia, náuseas y/o vómitos, compromiso de pares craneales.
- Características tomográficas: sin alteraciones, edema, atrofia.

- Características del líquido cefalorraquídeo:

Cultivo LCR para Criptococo: positivo, negativo, no se encontraron datos.

Tinta china: positiva o negativa.

Antígeno capsular: positivo, negativo, no se encontraron datos.

Cuantitativas:

- Edad
- Tiempo de diagnóstico de HIV: el diagnóstico fue realizado en todos los casos por medio de ELISA para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y confirmado por Western Blott.
- Recuento de linfocitos T CD4+ (células/ $\mu$ l).
- Características citofisicoquímicas del líquido cefalorraquídeo:
  - Recuento de células normal: menor a  $5/\text{mm}^3$
  - Glucorraquia: se consideró hipoglucorraquia a valores de glucosa menores al 50% de la glucemia.
  - Proteinorraquia: se consideró hiperproteinorraquia a valores mayores a 0,45 mg/dL.
- Hipopotasemia: potasio sérico menor a 3,5 mEq/L

- Hiponatremia: sodio sérico menor a 135 mEq/L
- Trombocitopenia: plaquetas menores a 150000/mm<sup>3</sup>
- Insuficiencia renal: urea sérica mayor a 50 mg/dL o creatinina sérica mayor a 0,9 mg/dL en mujeres y mayor a 1,2 mg/dL en hombres
- Anemia: en mujeres hematocrito (Hcto) menor a 36% o hemoglobina (Hb) menor a 12 g/dL, en hombres Hcto menor a 41% o Hb menor a 13,5 g/dL
- Leucopenia: leucocitos menores a 4000/mm<sup>3</sup>
- Hipertransaminasemia: transaminasa glutámico oxalacética (TGO) mayor a 35 UI/L o transaminasa glutámico pirúvica (TGP) mayor a 45 UI/L

Diagnóstico presuntivo: examen directo del LCR teñido con tinta china positivo, látex positivo para Criptococo en LCR.

Diagnóstico confirmado: cultivos positivos para Criptococo en LCR.

Recaída: presencia de nueva signo- sintomatología más positivización de cultivos para Criptococo.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas como media  $\pm$  desvío estándar y las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

## **RESULTADOS**

En este estudio se incluyeron 23 pacientes de los cuales 15 (65%) fueron de sexo masculino. La edad promedio de estos pacientes fue  $41\pm 9$  años (mín-máx: 25-61).

Gráfico 1.- Distribución de los pacientes según sexo.

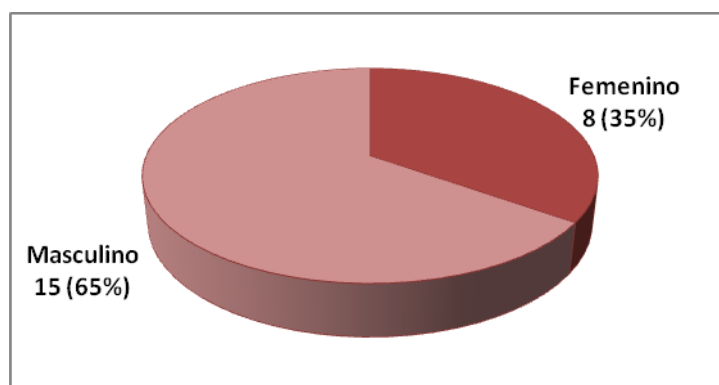
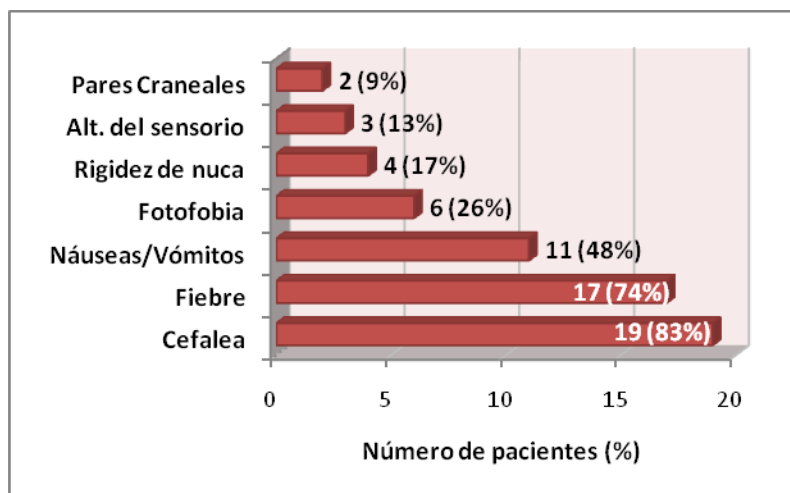


Tabla 1.- Medidas descriptivas de Edad según Sexo.

	Media $\pm$ SD (Años)	Mínimo-Máximo (Años)
Sexo		
Femenino	43 $\pm$ 12	25-61
Masculino	40 $\pm$ 8	29-56

Las formas de presentación de la meningitis por *Criptococo* más frecuentes fueron cefalea observada en 19 (83%) pacientes y fiebre en 17 (74%) seguido de náuseas y/o vómitos en 11 (48%). Las formas menos frecuentes fueron fotofobia observada en 5 (26%) pacientes, rigidez de nuca en 4 (17%), alteración del sensorio en 3 (13%) y compromiso de pares craneales en 2 (9%).

Gráfico 2.- Número de pacientes según forma de presentación.



La criptocosis meníngea fue la primera enfermedad oportunista marcadora de SIDA en 9 (39%) pacientes. Los restantes pacientes tuvieron como primera enfermedad oportunista marcadora de SIDA: neumonía por *Pneumocystis Jirovecci* (3 pacientes), candidiasis esofágica (5 pacientes), sarcoma de Kaposi (1 paciente), Isosporidiasis con diarrea por más de 1 mes (2 pacientes) y Toxoplasmosis cerebral (3 pacientes).



Sólo 8 (35%) pacientes se encontraban bajo tratamiento TARV previamente al ingreso.

Se registró recuento de linfocitos T CD4 de 18 pacientes siendo el valor medio  $82,3 \pm 115,8$  células/ $\mu\text{l}$ , el mínimo 8 y el máximo 496 células/ $\mu\text{l}$ . Dicho recuento resultó menor a 100 células/ $\mu\text{l}$  en 14 (57,9%) pacientes, entre 100 y 200 células/ $\mu\text{l}$  en 3 (15,8%) y mayor a 200 células/ $\mu\text{l}$  en el resto, 1 paciente (5,3%). No se dispuso de datos acerca de la carga viral.

Tabla 2.- Medidas descriptivas de Recuento de linfocitos T CD4+.

N	CD4/ $\mu\text{l}$ Media $\pm$ SD	CD4/ $\mu\text{l}$ Mínimo-Máximo
<b>18</b>	<b>82,3<math>\pm</math>115,8</b>	<b>8-496</b>

Tabla 3.- Distribución de pacientes según Recuento de linfocitos T CD4 categorizado.

CD4	Número de pacientes (%)
<b>&lt;100/<math>\mu\text{l}</math></b>	<b>14 (78%)</b>
<b>100-200/<math>\mu\text{l}</math></b>	<b>3 (17%)</b>
<b>&gt;200/<math>\mu\text{l}</math></b>	<b>1 (5%)</b>

Tanto la presión de apertura en líquido cefalorraquídeo, como la titulación de los valores de antígeno capsular de CN no pudieron ser analizados por no encontrarse registrados los respectivos valores de los pacientes en estudio. Se encontró que 6 pacientes del total requirieron la realización de punciones evacuadoras periódicas debido al desarrollo de hipertensión endocraneana.

Con respecto a las características citofísicoquímicas del líquido cefalorraquídeo, la celularidad promedio fue  $47,8 \pm 76,5$  células/mm<sup>3</sup>, habiendo recuento aumentado de células en 9 (39%) pacientes. El valor medio de proteínas fue  $1,0 \pm 0,8$  mg/dl, siendo mayor a 0,45 mg/dl en 16 pacientes (69%) y el valor medio de glucosa resultó  $39,6 \pm 14,8$  mg/dl, siendo 11 (48%) el número de pacientes cuyo valor fue inferior al 50% de la glucosa plasmática. El 100% de los casos presentó tinción con tinta china y látex para antígeno capsular de criptococo positivos en LCR.

Tabla 4.- Medidas Descriptivas de Células, Proteínas y Glucosa del Líquido Cefalorraquídeo.

Parámetro	N	Media $\pm$ SD	Mínimo-Máximo
<b>Células (células/mm<sup>3</sup>)</b>	23	$47,8 \pm 76,5$	1-260
<b>Proteínas (mg/dl)</b>	23	$1,0 \pm 0,8$	0,04-3,8
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	23	$39,6 \pm 14,8$	18-96

La tabla 5 contiene las medidas descriptivas de los parámetros de laboratorio al ingreso de los 23 pacientes analizados.

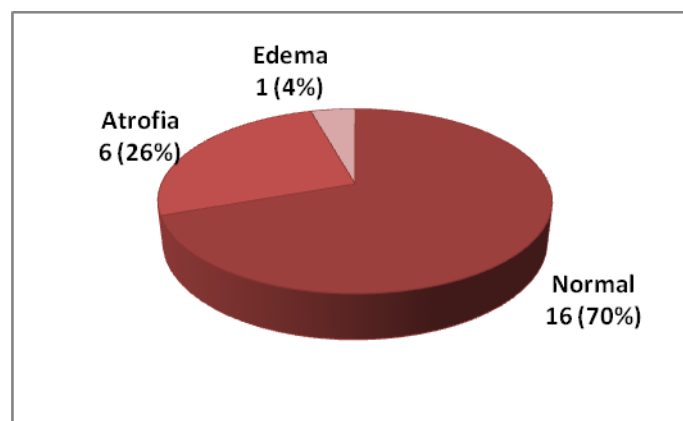
Tabla 5.- Medidas Descriptivas de Parámetros de Laboratorio.

<b>Parámetro</b>	<b>N</b>	<b>Media±SD</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
<b>Hematocrito (%)</b>	23	34,3±6,8	23,4 – 45,8
<b>Hemoglobina (gr/dl)</b>	23	11,2±2,4	7,7 – 17,0
<b>Glóbulos Blancos (mm<sup>3</sup>)</b>	23	6126,1±2616,2	2700 – 11500
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	23	221181,8±81549,7	78000 – 386000
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	23	104,2±25,2	77 – 197
<b>Urea (mg/dl)</b>	23	33,3±13,4	20 – 80
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	23	0,8±0,2	0,6 – 1,4
<b>Sodio (mEq/l)</b>	23	134,0±4,2	126 – 141
<b>Potasio (mEq/l)</b>	23	3,6±0,6	2,5 – 4,9
<b>TGO (mU/ml)</b>	23	37,7±20,2	13 – 95
<b>TGP (mU/ml)</b>	23	39,0±26,9	10 – 93

Del total de los pacientes, 15 (65,2%) presentaron anemia, 5 (21,7%) leucopenia, 4 (17,3%) trombocitopenia, 2 (8,6%) insuficiencia renal, 12 (52,1%) hiponatremia, 7 (30,4%) hipopotasemia y 10 (43,4%) hipertransaminasemia.

En todos los casos se obtuvo una neuroimagen previo a la realización de la punción lumbar. La tomografía resultó normal en 16 (70%) pacientes. Seis (26%) pacientes presentaron atrofia y 1 (4%) edema cerebral.

Gráfico 3.- Distribución de los pacientes según resultado de la tomografía.

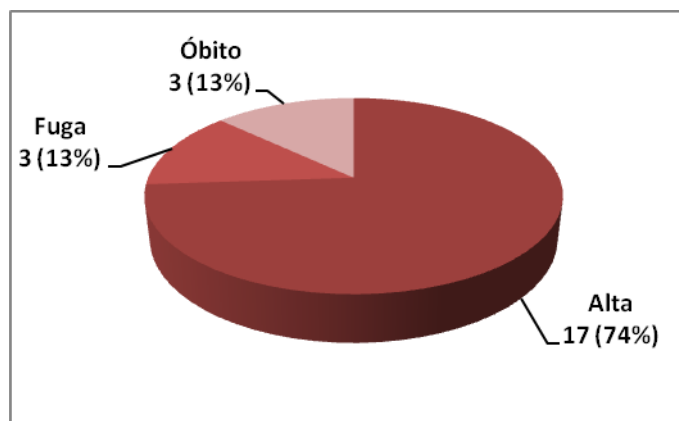


El tratamiento se realizó en todos los casos con Anfotericina B a dosis de 0,7 mg/Kg/día endovenosa (EV). Diecisiete (74%) pacientes recibieron alta luego de haber completado la fase de inducción por 14 días. De los restantes, tres (13%) pacientes fallecieron debido a interurrencias infecciosas. El tratamiento en fase de inducción duró 14 días para 2 de

dichos pacientes y 7 días para el restante. Mientras que 3 (13%) pacientes se fugaron de la institución, siendo la duración del tratamiento de inducción en dichos casos de 14, 13 y 3 días. En ningún caso se suspendió Anfotericina B por efectos adversos.

Todos los pacientes presentaron hipopotasemia durante el tratamiento con Anfotericina B, por lo que recibieron cargas con ClK durante la internación. Ninguno de ellos tuvo complicaciones como consecuencia de la hipokalemia. No se registraron reacciones adversas durante la infusión de Anfotericina B, ni tampoco hubo casos de falla renal secundaria al tratamiento.

Gráfico 4.- Distribución de los pacientes según evolución.



Del total de los 23 pacientes, 12 de ellos tenía antecedente de una internación anterior debido a criptococosis meníngea. En todos los casos realizaban tratamiento de consolidación y/o mantenimiento con Fluconazol y continuaban en control por consultorio externo del servicio de infectología del hospital.

## DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico de meningitis por CN de los cuales 15 (65%) fueron hombres. La edad promedio de los pacientes fue  $41 \pm 9$  años (mín-máx: 25-61). Esto se asemeja a lo publicado en otras series, como en dos publicaciones de Lizarazo J et al y Pedezert M R et al (2,3), aunque con un predominio levemente mayor a favor del sexo masculino. Estos autores no encuentran diferencias respecto a origen étnico, ocupación o edad en cuanto a la frecuencia de esta enfermedad. Con respecto al origen étnico y la ocupación, estos datos no pudieron ser analizados debido a las características retrospectivas del presente trabajo.

La totalidad de los pacientes tenía diagnóstico de infección por VIH previo al ingreso hospitalario mediante técnica de ELISA y confirmación por Western Blott. Como describe Chayakulkeeree, M en un trabajo publicado en Infectious Diseases Clinic of North América (4), los factores que predisponen al desarrollo de meningitis por CN son: tratamiento con dosis elevadas de corticoides (más de 20 mg/día de Prednisona o equivalente); receptores de transplante de órgano sólido; neoplasias malignas, en especial las hematológicas; enfermedades del tejido conectivo (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea, Sarcoidosis); tratamiento con anticuerpos monoclonales (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), Diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, cirrosis y embarazo. El autor también aclara que si bien estos son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, es a partir del surgimiento de la pandemia de VIH a partir de la década de 1980, que la criptococosis adquiere mucha mayor frecuencia. Si bien estas variables no fueron analizadas en este trabajo, se mencionan aquí para ampliar las causas que favorecen la aparición de meningitis por CN.

Las formas de presentación de la criptococosis meníngea más frecuentes en este estudio fueron cefalea observada en 19 (83%) pacientes y fiebre en 17 (74%), seguido de náuseas y/o vómitos en 11 (48%). Esto coincide con otras series publicadas (1,2,3,4,7), en donde las manifestaciones clínicas más comunes de la meningitis por CN son cefalea, alteración de la conciencia, náuseas y/o vómitos, signos meníngeos, fotofobia, parálisis de nervios craneales y fiebre. Los pacientes con infección por HIV se pueden presentar con mínima signo-sintomatología, teniendo en ocasiones cefalea intermitente o una mínima alteración del estado mental, aún con una alta carga de microorganismos en el SNC (4).

Solo 8 (35%) pacientes se encontraban bajo TARV previamente al ingreso. La meningitis por CN fue la primera enfermedad oportunista marcadora de SIDA en 9 (39%) pacientes. Esto coincide con otros reportes (1), donde la infección por CN se ubica dentro de las micosis más frecuentes en los pacientes con infección por VIH. Los restantes pacientes tuvieron como primer enfermedad oportunista marcadora de SIDA: neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*, candidiasis esofágica, sarcoma de Kaposi, Isosporidiasis con diarrea de más de 1 mes y Toxoplasmosis cerebral.

Se registró recuento de linfocitos T CD4 de 18 pacientes siendo el valor medio  $82,3 \pm 115,8$  células/ $\mu$ l, el mínimo 8 células/ $\mu$ l y el máximo 496 células/ $\mu$ l. Dicho recuento resultó menor a 100 células/ $\mu$ l en 14 (57,9%) pacientes, entre 100 y 200 células/ $\mu$ l en 3 (15,8%) y mayor a 200 células/ $\mu$ l en el resto, 1 (5,3%) paciente. En un artículo publicado por Munivenkataswamy R et al en la revista *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, se indica que si bien el riesgo de presentar meningitis por CN en los pacientes con infección por VIH aumenta cuando el recuento de linfocitos CD4 desciende por debajo de 200 células/ $\mu$ l, es mayor cuando se encuentra por debajo de 100 células/ $\mu$ l. Los resultados encontrados coinciden en general con esto, con la excepción de 1 caso en el que se

registró un recuento de linfocitos T CD4 de 496 células/ $\mu$ l. Esto resultó llamativo debido a que el paciente no presentaba otra causa de inmunodeficiencia aparte de la infección por VIH.

De las alteraciones del hemograma encontradas al ingreso, la anemia (65,2%) fue la más frecuente, seguida por leucopenia (21,7%) y trombocitopenia (17,3%). Además se encontró insuficiencia renal (8,6%), hiponatremia (52,1%), hipopotasemia (30,4%) e hipertrasaminasemia (43,4%). En un artículo publicado por Trombetta L et al (6), se menciona que dentro de las causas de alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis asociada al SIDA, las citopenias son frecuentes de encontrar y son debidas a múltiples causas, dentro de las cuales se describen infecciones, neoplasias, efectos adversos de drogas e hiperesplenismo, no encontrando cambios específicos en el laboratorio en esta patología.

Con respecto a las características del líquido cefalorraquídeo, los elementos en promedio fueron de  $47,8 \pm 76,5$  células por  $\text{mm}^3$ , estando alterados en 9 casos (39%). El valor medio de proteínas fue  $1,0 \pm 0,8$  mg/dl siendo mayor a 0,45 en 16 (69%) pacientes. Y el valor medio de glucosa resultó  $39,6 \pm 14,8$  mg/dl siendo 11 (48%) el número de pacientes cuyo valor fue inferior al 50% de la glucemia. Por lo tanto, en 14 pacientes el recuento de células fue normal, en 7 pacientes las proteínas no se encontraron aumentadas y en 12 casos la glucosa no se encontró disminuída. En un artículo publicado por Bicanic T et al, en el British Medical Bulletin (8), se encontró que en los pacientes con infección por VIH, el LCR suele mostrar un aumento en la celularidad, aunque no tan pronunciado como en el caso de los no infectados por VIH, incluso puede llegar a ser normal, constituyendo esto un factor de mal pronóstico. Las proteínas están aumentadas y la glucosa disminuída, aunque un examen



citofisicoquímico del líquido cefalorraquídeo normal no descarta el diagnóstico de meningitis por CN (7,8), coincidiendo con lo encontrado en este estudio. La tinción con tinta es positiva en el 70-90% de los casos (7,8,9), habiendo sido en este estudio del 100% de los casos. El látex contra el antígeno polisacárido capsular de criptococo se detecta en el LCR y el suero (o ambos) del >90% de los pacientes con meningitis y el cultivo es definitivo (8). En los casos aquí analizados el látex fue positivo en el 100% de los casos, no disponiendo de valores de títulos de dicho antígeno capsular.

En este trabajo, la presión de apertura no pudo ser recabada de las historias clínicas ya que no se encontraba registrada, aunque si se encontró que 6 pacientes del total requirieron la realización de punciones evacuadoras periódicas debido al desarrollo de hipertensión endocraneana (HE). En un trabajo realizado acerca de este tema por Amador-Lara F (10), se señala que la HE es una complicación frecuente de la meningitis por criptococo (describe un 60% de los pacientes con presión de apertura mayor a 25 cmH<sub>2</sub>O, y un 30% más de 35 cmH<sub>2</sub>O). En ese artículo se indica que es consecuencia de la obstrucción del flujo del LCR a través de las vellosidades aracnoideas, que tienen haces de tejido conectivo que forman una malla porosa con canales. El hongo y sus polisacáridos, al tener mayor tamaño, son causantes directos de esta obstrucción y en esto se basa el tratamiento con drenajes con punciones lumbares a repetición, drenajes lumbares temporales o permanentes (10).

La tomografía axial computada (TAC) realizada previo a la punción lumbar resultó normal en 16 (70%) pacientes. Seis (26%) pacientes presentaron atrofia y 1 (4%) edema cerebral. Las características de los distintos métodos de diagnóstico por imágenes son meningitis, (detectada por realce meníngeo y leptomeníngeo) en TAC contrastada y de Resonancia Magnética por Imágenes (RMI) contrastadas con gadolinio, como se describe en dos artículos publicados en las revistas Clinical Radiology e

emedicine Radiology (11,12). También aquí se indica que pueden encontrarse masas intraparenquimatosas, criptocomas (muy poco frecuentes), edema cerebral y atrofia cerebrocortical, siendo la RMI más sensible que la TAC en la detección de estas alteraciones, no existiendo signos que permitan identificar totalmente la criptococosis sólo con estudios imagenológicos.

Las últimas guías de tratamiento para la meningitis por CN publicadas en la revista Clinical Infectious Diseases del año 2010 (13), sugieren realizar un período de inducción de 14 días con Anfotericina más Flucitosina, ya que se ha encontrado una mejor respuesta al tratamiento con esta asociación que con Anfotericina sola, como también se encontró en un trabajo publicado por Brouwer, A E et al en The Lancet (14). Debido a que no se dispone de esta última en nuestro medio, el tratamiento se realizó en todos los casos con Anfotericina B a dosis de 0,7 mg/Kg/día por vía endovenosa. Luego de completado ese período, los pacientes fueron evaluados clínicamente (mejoría de la signosintomatología descrita al ingreso) y mediante la realización de nueva punción lumbar, obteniéndose muestras de LCR para cultivos. Para la fase de consolidación se indicó Fluconazol en dosis de 400 mg/ día por vía oral. Diecisiete (74%) pacientes recibieron el alta hospitalaria, luego de completar la fase de inducción y pasaron a fase de consolidación (los cultivos resultaron negativos). Tres pacientes (13%) fallecieron durante la internación, 2 de ellos debido a Tuberculosis diseminada y el restante por Neumonía por Pneumocystis Jirovecii. El tratamiento duró 14 días para los dos primeros y 7 días para el restante. Mientras que 3 (13%) pacientes se fugaron de la internación, sin recibir el alta hospitalaria, siendo la duración del tratamiento en dichos casos 14, 13 y 3 días.

En lo que respecta a las complicaciones secundarias al tratamiento con Anfotericina B, se describen reacciones inmediatamente posteriores a la infusión endovenosa, como son fiebre, escalofríos, vómitos, temblores y flebitis. Todas ellas se relacionan con la velocidad de infusión de la droga,

siendo más frecuentes cuando se administra de forma rápida. Se ha descrito en una serie de pacientes publicada por Ericsson U et al, una menor tasa de reacciones adversas con la administración continua en 24 hs (15). En los pacientes incluidos en este trabajo, no se observaron efectos de este tipo. El tratamiento fue administrado en todos los casos en 6 horas y mediante catéter central. También es conocida la disminución en la función renal producida por este tratamiento, siendo proporcional a la dosis utilizada (16,17) y con dosis totales mayores a 5 gramos. En un trabajo publicado por Bates D, analizando pacientes con insuficiencia renal aguda asociada al uso de Anfotericina B se describen otros factores de riesgo para su desarrollo: edad mayor a 60 años, uso paralelo de otras drogas nefrotóxicas, duración prolongada del tratamiento (mayor a 14 días), shock al inicio del tratamiento y una velocidad de infusión corta (menor a 6 hs). En ningún caso se registró falla renal aguda en este estudio. En cambio, todos los pacientes presentaron hipopotasemia en relación al tratamiento con Anfotericina B, por lo que requirieron suplementos de potasio por vía endovenosa, sin observarse complicaciones secundarias a la hipopotasemia.

Diversos factores pronósticos de mala evolución se describen en la bibliografía (3,7,18,19): la presencia de (HE), los altos títulos de antígeno capsular (determinación no realizada en nuestro medio), alteración del sensorio, celularidad normal en el LCR, hipoglucoorraquia, hiperproteinoorraquia y la hipopotasemia (con descensos del potasio plasmático por debajo de 2,7 mEq/L). Estos parámetros, cuando están presentes, implican una mayor morbimortalidad, con mayores posibilidades de evolución clínica desfavorable. Debido a que no se dispuso de datos acerca de la presión de apertura, de títulos de antígeno capsular y de CD4 en todos los casos, no pudieron ser valorados estos factores pronósticos en nuestros pacientes.

El hecho de no haber podido valorar la presión de apertura en la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio, constituye una debilidad importante. Ya que se conoce que el manejo de la HE es crítico en el éxito del tratamiento, que su presencia habla de mayor morbimortalidad y es un factor determinante del pronóstico, se concluye la importancia de registrar correctamente estos datos en las historias clínicas para poder analizarlos en futuros trabajos.

Tampoco se contó con el recuento de linfocitos T CD4 de la totalidad de los pacientes ni con la titulación del antígeno capsular de CN por no estar disponibles en general en nuestro hospital, lo que constituye otra importante limitación de este trabajo.

## **CONCLUSIONES**

La meningitis por *Criptococo Neoformans* es una patología con la que nos enfrentamos a menudo en nuestro medio. Se destaca la importancia de estudios locales como el presente, donde se incluyen las características de nuestros pacientes, para conocer más acerca de nuestra población.

Si bien existen limitaciones antes mencionadas en este trabajo, tales como la falta de datos acerca de la presión de apertura y la titulación de los valores de antígeno capsular de *Criptococo Neoformans*, lo desarrollado fue de utilidad para conocer las características de los pacientes que ingresan a nuestro hospital con criptococosis meníngea.

Dado que se encuentran descriptos en la literatura los factores de mal pronóstico citados anteriormente, sería de utilidad analizarlos en estudios posteriores, teniendo en cuenta los datos de presión de apertura, valores de linfocitos T CD4 y títulos de antígeno capsular, para poder tener un mejor abordaje de esta patología.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mónaco L S, Tamayo Antabak N. Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. Rev. Argent. Microbiol., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 40, n. 4, dic. 2008.
2. Lizarazo J, Linares M, De Bedout C et al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005 Biomédica 2007; 27:94-109.
3. Pedezert M R, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* - Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Rev Panam Infectol 2004;6(3):34-40.
4. Chayakulkeeree M, Perfect JR Cryptococcosis. Infect Dis Clin N Am 20 (2006) 507–544.
5. Munivenkataswamy R, Gopi A et al. Human Immunodeficiency Virus Associated Cryptococcal Meningitis at a Tertiary Care Centre: Diagnostic Tools and Antifungal Susceptibility Testing. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013 Aug, Vol-7(8): 1623-1625.
6. Trombetta L, Bellido M et al. Alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis asociada al sida. Acta Bioquím Clín Latinoam 2008; 42 (4): 557-60.

7. Gómez Arias B, Zarco Montero L A, Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:19-27.
8. Bicanic T, Harrison T S, Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin* 2004; 72: 99–118
9. Trombetta L, Pousti G et al. Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada al SIDA. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (1): 61- 4.
10. Amador-Lara F. Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA. *Rev Med MD* 2011;3(2):72-77.
  
11. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006; 61:393-401.
12. Saremi F, Go JL Imaging in CNS Cryptococcosis emedicine Radiology. Actualización 2011.
13. Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322.
14. Brouwer, A E, Rajanuwong A, Chierakul W et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *The Lancet*, Volume 363, Issue 9423, 1764 - 1767, May 2004.
15. Ericsson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 hours or 24 hours: randomized controlled trial. *Br Med J* 2001; 322: 1-6.
16. Bates D, Su L. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60: 1452-9.
17. Harbarth S, Pestotnik M, et al. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001; 11: 528-34.
18. Anekthananon T, Manosuthi W et al. Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2011 Nov; 22(11):665-70. (19).
  
19. Xiao-Guang Xu, Wei-Hua Pan, Xin-Ling Bi et al. Comparison of Clinical Features in Patients with Persistent and Nonpersistent Cryptococcal Meningitis: Twelve Years of Clinical Experience in Four Centers in China. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 19 (2013) 625–631.

