

ACTUALIZACIÓN

Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz

D Cangelosi, L De Carolis, L Trombetta, C Wainstein

Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Premio "Carlos Alberto Videla 2008" al trabajo "Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV positivos con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz". Otorgado por la Asociación Médica Argentina en diciembre de 2008.

Compendio Parte 2ª

Resumen

La criptococosis es una micosis sistémica oportunista con distribución universal causada por una levadura capsulada, el *Cryptococcus neoformans* (C neoformans). El C neoformans infecta al hombre y a animales susceptibles por vía inhalatoria, provocando en huéspedes inmunocompetentes una primoinfección asintomática. Crece preferentemente en ambientes ricos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo. La diseminación hematogena del agente causal provoca múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes en pacientes con deterioro de la inmunidad mediada por células. A partir de la eclosión del SIDA se produjo un aumento significativo del número de casos, transformándose esta última condición en la causa pre-disponente más importante de esta micosis. La mayoría de los pacientes con SIDA y criptococosis del SNC presentan signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis subagudas como cefalea, fiebre, parálisis de nervios craneales, letargo, coma o amnesia de varias semanas de evolución. La anfotericina B es el pilar terapéutico del tratamiento. En nuestro estudio analizamos las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, el líquido cefalorraquídeo, el diagnóstico micológico y el tratamiento empleado en los pacientes hospitalizados en Sala 11 con diagnóstico de criptococosis meníngea. En la criptococosis meníngea asociada al SIDA el diagnóstico puede realizarse por el análisis de distintos tipos de especímenes biológicos, siendo los principales el examen microscópico directo del LCR con tinción de tinta china y el cultivo.

Palabras clave: Criptococosis meníngea, SIDA.

Correspondencia: Luis Trombetta
E-mail: lusumar@fibertel.com.ar

Meningeal cryptococcosis. Associated AIDS

Summary

Cryptococcosis is a fungal opportunistic infection systemic who has universal distribution, caused by capsulated yeast, *Cryptococcus neoformans*. C neoformans infects humans and susceptible animals by inhalation, causing an asymptomatic primary infection in immunocompetent hosts. It grows preferentially in rich environments with nitrogen components, mainly from dried excreta of pigeons that are rich in nitrogen and creatinine, with a high salt content and alkaline pH, qualities which facilitate the survival of the fungus. Haematogenous dissemination of the causative agent leads to multiple locations, which are clinically evident in patients with impairment of cell-mediated immunity. Since the emergence of AIDS, it was a significant increase in the number of cases, who becomes in the most important predisposing cause of this mycosis. Most patients with AIDS and CNS cryptococcosis have signs and symptoms of subacute meningitis or meningoencephalitis as headache, fever, cranial nerve palsy, lethargy, coma or amnesia of several weeks of evolution. Amphotericin B therapy is the mainstay of treatment. We analyzed the demographic, epidemiological, clinical, cerebrospinal fluid, mycological diagnosis and treatment used for hospitalized patients in the unit 11 of the Infectious Disease Hospital Muñiz with the diagnosis of meningeal cryptococcosis. In meningeal cryptococcosis associated with AIDS, the diagnosis can be performed by the analysis of different types of biological specimens, mainly direct microscopic examination of CSF with India ink staining and culture.

Key words: Meningeal cryptococcosis, AIDS.

Objetivo

El objetivo del estudio fue analizar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, las particularidades del líquido cefalorraquídeo, el diagnóstico micológico y el tratamiento empleado en los pacientes internados en Sala 11, todos ellos de sexo masculino con diagnóstico de criptococosis meníngea.

Material y métodos

Fue realizado un estudio retrospectivo y descriptivo en el que se examinaron la totalidad de las historias clínicas obrantes en el Departamento de Estadística del hospital Francisco Javier Muñiz con diagnóstico de egreso de criptococosis meníngea y SIDA de los pacientes internados en la Sala 11 en el período comprendido entre EL 1º de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2006.

Con los datos obtenidos se confeccionó una ficha individual empleando el programa *Microsoft Excel* 2000. Se incluyeron datos demográficos, clínicos, provenientes del líquido cefalorraquídeo, del valor de la subpoblación de linfocitos T CD4+ y del tratamiento utilizado.

Se consignaron la edad, el lugar de nacimiento, la fecha de ingreso y egreso, y el tiempo de internación.

Las manifestaciones clínicas incluyeron la presencia de: fiebre, pérdida de peso, tos, adenomegalias (cervicales y axilares), diarrea, dolor abdominal, disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, cefalea, vómitos, convulsiones, signos meníngeos, otras alteraciones neurológicas, alteraciones radiográficas del tórax y co-morbilidades.

Se describieron las características físicas, químicas y citológicas del LCR, el diagnóstico de criptococosis a través del examen directo con tinción con tinta china y cultivo del LCR, la antígenorraquia, el hemocultivo y la antigenemia.

Se detalló el tratamiento realizado en los pacientes, la condición al egreso y la mortalidad.

Resultados

Se identificaron 58 pacientes con diagnóstico de egreso de criptococosis meníngea.

La mediana de la edad fue 34,6 años (rango 20-55) y la mediana del tiempo de internación fue 29,6 días (rango 1-101).

35 (60,34%) pacientes egresaron con el alta de internación, 11 (18,96%) se retiraron sin el alta médica, $p=0.003$, y 12 (20,68%) fallecieron, $p=0.001$.

10 (17,24%) pacientes residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 42 (72,41%) en el Gran Buenos Aires y 6 (10,34%) en el interior de la Provincia de Buenos Aires.

El análisis de las manifestaciones clínicas permitió establecer que el síntoma más frecuente fue la cefalea (87,93%), seguido por fiebre (79,7%), vómitos (44,82%) y pérdida de peso corporal (41,37%). La tos (15,5%), diarrea (10,34%), el dolor abdominal (8,62%) y las convulsiones (8,62%) ocuparon los sitios restantes. No hubo diferencias significativas en

relación a la presencia de síntomas inespecíficos, mientras que sí la hubo en relación a la presencia de cefaleas versus vómitos $p=0.000002$, y de cefaleas versus convulsiones $p=0.000001$.

El examen físico puso de manifiesto en primer lugar la presencia de hepatomegalia (55,17%), seguido por los signos meníngeos (31,03%) y esplenomegalia (24,13%). La presencia de hepatomegalia en relación a esplenomegalia tuvo una asociación estadística de $p=0.001$ (CI 95%). Las adenomegalias cervicales (5,17%) y axilares (1,72%), la disnea (1,72%) y la ascitis (1,72%) ocuparon un lugar muy poco significativo.

Otros signos fueron la rigidez de nuca (17,24%); fotofobia (12,06), distintos niveles de alteración de la conciencia (10,34%); trastorno del tono muscular, estrabismo, afasia y nistagmus (10,34%) y diplopía (3,44%).

Respecto a las alteraciones radiográficas del tórax, sólo se estableció la presencia de distintos tipos de infiltrados pulmonares en 9 (15,51) pacientes; las co-morbilidades disponibles en las historias clínicas sumaron 5 (8,72%) enfermos, de los cuales 4 eran VHC positivo, uno de ellos con colangiopatía asociada, y el enfermo restante era portador de Sarcoma de Kaposi de localización ganglionar.

Del total de pacientes se examinó el LCR en 56 (96,55%) casos.

Los dos pacientes restantes correspondieron en un caso a un enfermo derivado desde el Hospital Fernández (con diagnóstico micológico confirmado) y el segundo a un enfermo a quien se le practicó la punción lumbar antes de su admisión en la sala, en forma ambulatoria, quien poseía un examen de tinta china positiva en el LCR.

El examen químico del LCR incluyó el aspecto físico, la determinación de la proteinorraquia, glucorraquia y clorurorraquia (Tabla 1).

El examen físico del LCR estuvo disponible en 54 (93,10%) casos; fue límpido en 38 (70,37%) pacientes, 9 (16,66%) opalescentes, 3 (5,55%) hemorrágicos, 3 (5,55%) xantocrómicos y 1 (1,85) turbio.

La proteinorraquia se determinó en 54 (93,10%) pacientes, el valor de la mediana fue 0.86 g/L.

La glucorraquia se examinó en 51 (87,93%) pacientes, el valor de la mediana fue 38 mg/dl.

La clorurorraquia se determinó en 19 (33,93%) pacientes, el valor de la mediana fue 127 mEq/L.

La pleocitosis se examinó en 51 (87,93%) pacientes, la mediana de la cantidad de células fue 6 células/mm³.

El diagnóstico micológico se realizó por medio del examen microscópico del LCR previamente tratado con tinta china, el cultivo del LCR, el hemocultivo, la antígenorraquia y la antigenemia.

El examen microscópico del LCR con tinción de tinta china se realizó en 56 (96,55%) pacientes; de ellas 49 (87,5%) LCR fueron positivos y 7 (12,5%) fueron negativos (2 LCR no se encontraron disponibles).

El cultivo micológico del LCR estuvo disponible en 24 (42,85%) pacientes, positivo en el 100% de los casos.

El hemocultivo micológico estuvo disponible en solo 6 (10,34%) pacientes, todos ellos positivos.

El cultivo de LCR en relación al hemocultivo tuvo significación estadística $p=0.0003$.

La antigenorraquia estuvo disponible en 15 (26,78%) pacientes y la antigenemia en 11 (19,64%) pacientes.

El valor absoluto del conteo de linfocitos T CD4+ estuvo disponible en 46 (79,31%) pacientes, mientras que el valor relativo lo estuvo en 41 (70,68%) casos.

La mediana del valor absoluto de los linfocitos T CD4+ fue de 25 cel/ μ L l y del valor relativo 4%.

El tratamiento con anfotericina desoxicolato fue iniciado en 55 pacientes y la mediana de la dosis alcanzada fue 770 mg.

Tabla 1. Número de pacientes y características del LCR

Paciente Nº	aspecto	Proteinorraquia (g/L)	Glucorraquia (mg/dl)	Clorurorraquia (mEq/L)	Células (cel/mm ³)
1	límpido	0,4	44	121	ND
2	límpido	0,3	ND	139	4
3	límpido	1,3	51	136	3
4	opalescente	0,6	24	ND	ND
5	ND	0,9	48	116	320
6	opalescente	0,7	28	143	120
7	hemorrágico	1,7	36	ND	ND
8	opalescente	0,6	20	135	4
9	límpido	0,1	23	108	8
10	límpido	0,2	40	ND	1
11	xantocrómico	0,5	32	ND	15
12	límpido	ND	ND	ND	1
13	límpido	0,2	49	ND	1
14	límpido	0,2	48	ND	8
15	límpido	0,7	38	ND	8
16	límpido	1,3	36	127	48
17	límpido	0,5	53	127	24
18	límpido	0,1	44	122	ND
19	límpido	1,6	ND	119	22
20	turbio	0,8	40	122	3
21	límpido	0,8	47	133	40
22	hemorrágico	0,6	25	121	220
23	hemorrágico	3,5	52	ND	80
24	límpido	0,8	12	137	60
25	límpido	0,7	33	129	12
26	ND	ND	ND	ND	ND
27	xantocrómico	1	68	ND	6
28	xantocrómico	0,6	33	129	3
29	límpido	1,1	42	ND	2
30	límpido	1,5	35	ND	5
31	límpido	1,3	ND	ND	2
32	límpido	0,9	60	ND	2
33	límpido	0,4	18	ND	2
34	opalescente	0,4	75	ND	2
35	límpido	1	38	ND	6
36	opalescente	0,9	33	129	10
37	límpido	0,4	43	ND	5
38	límpido	0,5	45	ND	2
39	límpido	1,4	20	ND	10
40	límpido	0,7	38	ND	80
41	límpido	0,8	16	105	1
42	opalescente	0,6	35	ND	1
43	límpido	0,2	38	ND	2
44	límpido	1	19	ND	25
45	límpido	ND	ND	ND	ND

Discusión

La búsqueda en la División Estadística del Hospital Muñiz de los casos de meningitis criptocócica internados en la Sala 11 en el período comprendido entre el 1º de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2006 arrojó como resultado la identificación de 58 casos.

En el mismo período estudiado fueron internados un total de 1.809 pacientes.

Durante ese tiempo fallecieron 258 (14,26%) pacientes y 1.551 (85,73%) pacientes egresaron de la internación.

La mediana de la mortalidad para el período estudiado fue 14,23% (rango 9,57-19,92).

La criptococosis meníngea representó el 3,20% de los pacientes internados en la Sala 11 y la mortalidad se ubicó en el 20,68%, por encima de la mortalidad general de la Sala 11, cifra que señala la gravedad de esta micosis oportunista.

Los egresos de los pacientes con criptococosis meníngea totalizaron el 79,31% de los pacientes.

La totalidad de los pacientes internados en Sala 11 entre el 1º de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2006 tuvieron una mediana de permanencia de 17,89 días (rango 15,64-20,85), mientras que para los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea la mediana de los días de internación ascendió a 29,6 días (rango 1-101), que entendemos se vincularía a la extensión del tiempo de internación debido a la gravedad de la enfermedad y a la duración del tratamiento antifúngico.

De acuerdo al último informe de InfoSIDA correspondiente al mes de diciembre de 2006 publicado por la Coordinación de SIDA de la Ciudad de Buenos Aires, el análisis de la distribución porcentual de las principales causas asociadas a la mortalidad por SIDA en la Ciudad de Buenos Aires, indica que el primer lugar lo ocupa la neumonía, con un peso relativo promedio de 12,7% para el período 2000-2004.

La criptococosis, en el mismo período, alcanzó el promedio de 4,82%.¹

De acuerdo a las cifras suministradas por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, la criptococosis se encuentra entre las infecciones de mayor frecuencia que determinan nuevos diagnósticos de SIDA.²

Respecto al lugar de residencia, sólo 10 (17,24%) enfermos fijaron sus domicilios en la Ciudad de Buenos Aires.

La mayoría de los pacientes eran provenientes del Gran Buenos Aires (72,41%), reflejando una tendencia que observamos en la actividad diaria y que podría relacionarse con el lugar que ocupa el Hospital Muñiz como el centro de referencia más importante de nuestro país.

Esta situación ya fue señalada por el Gobierno de la Ciudad, ya que desde el inicio de la epidemia en 1983 hasta el 2007 se han notificado 15.264 casos de SIDA en la Ciudad de Buenos Aires, de los cuales 7.925 (51,9%) corresponden a residentes en el distrito.

Entre las instituciones notificantes el Hospital Muñiz ocupa el primer lugar con el 36,3% de los casos, seguido por el Hospital Fernández con el 12,9%.³

La mediana de la edad de los pacientes con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 fue 34,6 años (rango 20-55).

Similar edad fue informada por el Gobierno de la Ciudad (33 años para ambos sexos y 36 años para los hombres) para las nuevas infecciones por HIV

ocurridas en personas residentes en la Ciudad de Buenos Aires notificados en el período el 1º de enero de 2003 al 31 de agosto de 2007.⁴

En un estudio retrospectivo y descriptivo realizado en la Ciudad de Montevideo por Rodríguez Pedezzer y col, la mediana de la edad para pacientes con criptococosis meníngea fue de 35 (23-53) años, correspondientes a una serie de 29 pacientes que incluían a 4 mujeres y 25 hombres.

Si bien la población estudiada en la Sala 11 del Hospital Muñiz está integrada únicamente por hombres, la mediana de la edad de nuestros pacientes se ubica próxima a la de los nuevos infectados en la Ciudad de Buenos Aires y a la serie que presenta Rodríguez Pedezzer.¹⁵

Entre las características clínicas de nuestros pacientes, el síntoma más frecuente fue la cefalea (87,93%), seguido por fiebre (79,7%), los vómitos (44,82%) y la pérdida de peso corporal (41,37%).

Rodríguez Pedezzer ubica a la fiebre como el síntoma más frecuente (79,3%), seguido por cefalea (68,9%), rigidez de nuca (31%), alteraciones de la vigilia (0,6%) y convulsiones (13,7%).⁵

En el Hospital Muñiz, en una serie de 51 pacientes de sexo masculino estudiados por Metta y col, la edad media de los enfermos con criptococosis meníngea fue 32 años (rango 22 y 54).

En ese estudio la fiebre y la cefalea estuvieron presentes en el 100% de los enfermos.

La tasa de letalidad fue de 36,7%, y resultó ligeramente superior entre los enfermos con recidivas (49%) respecto de aquellos que presentaban un episodio de esta micosis.⁶

Anteriormente en un estudio publicado en 1995 por Bava, la mediana de la edad para los pacientes con criptococosis asociada al SIDA fue de 29 (17-55) años y entre los 71 casos diagnosticados con esa enfermedad encontró que la cefalea se presentaba en 64 pacientes (90,14%), fiebre en 66 casos (92,95%) la pérdida de peso en 56 (78,87%), neumonitis en 46 (64,52%), vómitos en 43 (60,56%) y síndrome meníngeo incompleto en 38 (53,52%) pacientes.⁷

En 1995 Debenedetti y col publicaron un estudio clínico epidemiológico realizado en la Sala 20 del Hospital Muñiz que incluyó a 12 pacientes con criptococosis asociada al SIDA, observando que la fiebre se presentaba en el 91,66% de los casos, vómitos en 41,66%, trastornos de la conciencia en 33,33%, y síntomas respiratorios y convulsiones en el 25% de los enfermos.

El síndrome meníngeo completo sólo se observó en el 33,33% de los casos.

Debenedetti señala que los síntomas más frecuentes observados en el momento de la internación fueron la cefalea y la fiebre, coincidiendo con otras series estudiadas en el mismo hospital y con lo expresado en la bibliografía especializada.⁷

En un artículo publicado por Powderly en 1994 se señaló que la mayoría de los pacientes con meningitis criptocócica y SIDA presentaban las características de una meningitis subaguda o de una meningoencefalitis con fiebre, malestar y cefalea, que suelen estar sintomáticos desde 2 a 4 semanas antes

de la presentación del cuadro.

Los síntomas y signos meníngeos suelen ser poco habituales, aproximadamente en el 25% o en un tercio de los pacientes.⁸

Nuestra observación estuvo dirigida a evaluar los síntomas y signos presentes al momento de la internación del paciente.

Establecimos además que la tos estuvo presente en el 15,5% de los casos, la diarrea en el 10,34%, el dolor abdominal en el 8,62% y las convulsiones en el 8,62%.

Como fue señalado anteriormente, no hubo diferencias significativas en relación a la presencia de síntomas inespecíficos, mientras que si las hubo en relación a la presencia de cefaleas versus vómitos $p=0.000002$, y de cefaleas versus convulsiones $p=0.000001$.

Entre los signos más importantes del examen físico, se observó la presencia de hepatomegalia en el 55,17% de los enfermos, seguido por los signos meníngeos con el 31,03% y la esplenomegalia en el 24,13% de los casos.

Otros hallazgos como las adenomegalias fueron poco relevantes, y de igual forma la presencia de ascitis, que resultan completamente inespecíficos.

En la serie estudiada por Lucentini en pacientes con criptococosis meníngea HIV negativos se describe la presencia de adenopatías en dos pacientes, en un caso del tipo de la adenitis reactiva y en el segundo caso con aislamiento de criptococo.⁹

Entre nuestros enfermos uno de ellos presentaba Sarcoma de Kaposi simultáneamente con la criptococosis meníngea.

Con motivo del diagnóstico anatomopatológico, a este enfermo se le practicó una biopsia de ganglio inguinal. Una de las muestras obtenidas fue procesada en el laboratorio de micología y a través del cultivo se obtuvo el desarrollo de *C neoformans*.

Dado que este hallazgo fue posterior al diagnóstico inicial de meningitis criptocócica, no fue incluido entre las características clínicas relevantes de esta micosis al tiempo de su internación en la Sala 11. No obstante, señalamos que este hallazgo nos advierte sobre la conveniencia de una búsqueda sistemática del criptococo a través de cultivos del material obtenido por punción aspiración ganglionar o por la biopsia.

Entre los enfermos incluidos en nuestra serie, también observamos la presencia de otros signos neurológicos con menor frecuencia.

La rigidez de nuca fue observada en el 17,24% de los casos; la fotofobia en el 12,06%, distintos niveles de alteración de la conciencia en el 10,34%, trastorno del tono muscular, estrabismo, afasia y nistagmus en el 10,34% y diplopía en el 3,44% de los enfermos.

En la observación de casos realizada por Debenedetti se realizó un examen neurológico dentro de la primera semana de internación determinándose que la totalidad de ellos tenían un puntaje 15/15 en la escala de Glasgow.

En 8 (66,66%) enfermos no se observaron anomalías y en los 4 pacientes restantes se encontró

rigidez de nuca en 2 casos, parálisis del recto externo del ojo y signos meníngeos en miembros inferiores en 1 caso cada uno.⁷

Entre nuestros pacientes, la rigidez de nuca alcanza una frecuencia mayor probablemente debido al mayor número de pacientes estudiados.

Otras alteraciones neurológicas fueron menos frecuentes en nuestro estudio.

Los datos disponibles en las historias clínicas permitieron establecer que 9 (15,5%) enfermos tenían infiltrados pulmonares uni o bilaterales.

Powderly señala que la presencia de síntomas de criptococosis pulmonar puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.⁸

En la serie de pacientes estudiados, la tos fue el único signo de compromiso respiratorio y estuvo presente en 9 casos (15,5%).

A pesar del número limitado de pacientes con localización pulmonar, Powderly señala que es típico que la radiografía de tórax evidencie neumonitis alveolar o intersticial bilateral, aunque también se han descrito patrones focales o nodulares y derrames pleurales. También advierte que entre el 15 y el 35% de los pacientes presentan una infección oportunista concomitante, producida por *P jirovecii*.⁸

Metta y col señalan que poco menos de la mitad de los enfermos (40%) presenta compromiso respiratorio, el cual muchas veces pasa inadvertido. Los patrones radiológicos predominantes corresponden a infiltrados bilaterales y difusos, micronodulillares, intersticiales de tipo miliar, nódulos, cavidades y derrame pleural.⁶

Con respecto a las co-morbilidades, en ninguno de los pacientes se realizó el diagnóstico concomitante de pneumocistosis y en 5 casos se identificaron asociaciones mórbidas.

En 4 de ellos se diagnosticó la co-infección con hepatitis C y en un caso se diagnosticó colangiopatía asociada al HIV que co-relaciona con la severa inmunodeficiencia del paciente; mientras que en el quinto paciente se diagnosticó Sarcoma de Kaposi, tumor no relacionado al nivel de inmunosupresión.

Las muestras de LCR disponibles para su estudio correspondieron a 56 (96,55%) pacientes.

A 54 muestras de LCR se les realizó el examen físico y la mayoría correspondieron a líquidos de aspecto límpido (70,37%) seguido en orden de frecuencia por líquidos opalescentes (16,66%).

La proteinorraquia fue determinada en 54 casos y la mediana fue de 0,86 g/L, por encima del valor normal.

La mediana de la glucorraquia, disponible en el 87,93%, se encontró en valores normales.

La clorurorraquia, aunque sólo disponible en el 36,20% de los casos, mostró una mediana incluida entre los valores normales.

El valor de la mediana del recuento de células en el LCR mostró un valor levemente elevado (33 células/ μ L).

Metta y col señalan que el LCR en pacientes con criptococosis asociada al SIDA, suele presentar un aspecto claro, cristal de roca, con hiperproteinorraquia, hipoglucorraquia y discreta pleocitorraquia

con predominio linfocitario.⁶

Rodríguez Pedezert en 29 pacientes estudiados encuentra hipoglucorraquia en el 86,2%, hiperproteinorraquia en el 82,7% y pleocitosis en el 100% de los casos.⁵

En un estudio en 114 pacientes con criptococosis y SIDA en pacientes que manifestaban signos de compromiso del sistema nervioso central, se seleccionó un grupo de 32 enfermos con neurocriptococosis y otro grupo de 82 enfermos sin una disfunción neurológica identificada. En el grupo de los enfermos con neurocriptococosis, de acuerdo a las características citológicas y bioquímicas del LCR, se puede establecer que el 3% era normal y el 69% anormal. Las alteraciones correspondieron a una respuesta inflamatoria mínima con predominio de linfocitos, glucorraquia normal y leve aumento de la proteinorraquia.

Las anormalidades del LCR son frecuentemente inespecíficas y difíciles de interpretar, y se requiere la búsqueda sistemática del agente etiológico a través de métodos microbiológicos y/o inmunológicos.¹⁰

El diagnóstico de la presencia de criptococo en el LCR se realizó mediante la observación de la muestra previamente tratada con tinta china en el 87,5% de los pacientes, indicador de la alta rentabilidad del método diagnóstico.

De la información obtenida de las historias clínicas, se señala que los cultivos del LCR fueron 100% positivos en las 24 muestras disponibles.

Si bien la información corresponde al 42,85% del total de pacientes incorporados a esta revisión, su eficacia ha sido completa.

Aun menor fue la información disponible sobre los hemocultivos y de 6 (10,34%) registrados en las historias clínicas, el resultado fue 100% positivo.

El dosaje de antígeno capsular del *C neoformans* en el LCR y en el suero estuvo disponible en el 26,78% y el 19,64% respectivamente.

De conjunto, el diagnóstico micológico se obtuvo a través del examen directo del LCR con tinta china.

Complementariamente se realizó, a través de los cultivos del LCR, los hemocultivos y la detección del antígeno capsular en LCR y sangre en un número inferior de muestras.

La información incompleta no nos permite inferir sobre la eficacia diagnóstica en esta serie de pacientes.

En su estudio, Bava encuentra que los cultivos del LCR alcanzan el 90% de positividad, los hemocultivos el 60% y el dosaje del antígeno capsular en LCR y suero, 93 y 98% respectivamente.¹¹

Respecto al conteo de linfocitos T CD4, la mediana de los pacientes en nuestra serie fue 25 cel/ μ L y el valor relativo 4%.

Las formas graves y diseminadas de criptococosis se presentan en pacientes con alteración de la inmunidad, es decir, con déficit de la misma.

Por tratarse de patología que requiere inmunidad mediada por células, la disminución de las mismas, como en los pacientes con HIV-SIDA, es frecuente de observar.

Muchas descripciones avalan lo expuesto.

En un estudio realizado por Lian y col se analizaron las infecciones oportunistas en pacientes en la era pre y post-TARGA.

En el grupo de pacientes de la era post-TARGA, si bien éstos presentaron menos infecciones oportunistas, ocurrieron en enfermos con linfocitos T CD4+ muy bajos y las infecciones oportunistas fueron la neumonía por *P jirovecii*, *M avium-intracelulare* y criptococosis extrapulmonar.¹²

En una serie estudiada por Rubio y col referida al tratamiento de los pacientes con criptococosis, se observa que todos los pacientes que comenzaron el tratamiento tenían una mediana de linfocitos TCD4+ de 32 cel/ μ L.¹³

Swaminathan describe el caso de un paciente con coinfección con *Histoplasma capsulatum* y *C neoformans*, mientras que el valor de CD4 fue 4 cel/ μ L.¹⁴

En un estudio sobre las características clínicas y micológicas de la criptococosis meníngea se observó que la infección ocurrió en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 menor a 100 cel/ μ L.¹⁵

El tratamiento con anfotericina desoxicolato se inició en 55 pacientes y los datos disponibles sobre la mediana alcanzada por 53 de ellos fue 770 mg.

Actualmente se considera que el tratamiento de elección para la criptococosis asociada al SIDA es la asociación de anfotericina B por vía intravenosa en dosis de 0,7 a 0,8 mg/kg/día y 5-fluorocitosina por vía oral o intravenosa, en dosis de 100 mg/kg/día, durante 2 semanas. Negroni afirma que con este esquema inicial más del 80% de los pacientes esterilizan el LCR, proponiendo que después de la segunda semana se continúe con fluconazol por vía oral en dosis de 400 mg/día durante 10 semanas.¹⁶

En nuestra serie la mediana de la dosis de anfotericina B alcanzada por los pacientes se ajusta a la dosis diaria por kg de peso, si bien no excedemos una dosis total diaria de 50 mg.

La fluorocitosina no se encuentra disponible en nuestro país.

Los efectos adversos de la anfotericina desoxicolato impactan sobre el tiempo de permanencia en internación de los pacientes estudiados, ya que ocasionan la interrupción temporaria de su administración, que resulta en la extensión más allá de las 2 semanas propuestas por Negroni.

Conclusiones

La meningitis criptocócica en pacientes con SIDA se asocia con severa inmunodeficiencia.

En nuestra revisión los síntomas más importantes fueron la cefalea y la fiebre, en coincidencia con la bibliografía citada.

En el LCR se encontraron pocas alteraciones; observamos hiperproteínorraquia con un valor de mediana de 0.86 g/L y la hipoclorororraquia fue menos frecuente.

En esta serie, de los datos disponibles para el diagnóstico de criptococosis meníngea, el elemento diagnóstico más importante ha sido el examen microscópico directo del LCR con tinción de tinta china.

El cultivo del LCR ha tenido una eficacia diag-

nóstica en el 100% de los casos, aunque estuvo disponible solo en el 42,85% de los pacientes.

En la criptococosis meníngea asociada al SIDA el diagnóstico se puede realizar analizando distintos tipos de especímenes biológicos, siendo los principales el examen microscópico directo del LCR con tinción de tinta china y el cultivo del mismo.

Bibliografía

1. InfoSIDA. Coordinación SIDA del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Año 5 número 5 (22) - diciembre 2006.
2. Boletín sobre vih/SIDA en la Argentina. Año X - Número 24 - Diciembre 2005. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.
3. Casos de SIDA 1983/2007. Situación epidemiológica del VIH-SIDA en la Ciudad de Buenos Aires. Coordinación SIDA, Ministerio de Salud, GCBA. Enero de 2008. http://estatico.buenosaires.gov.ar/areas/salud/SIDA-/boletin_digital/boletines_pdf/boletin_cs_ene_2008.pdf
4. Situación epidemiológica del VIH-SIDA en la Ciudad de Buenos Aires. Coordinación SIDA. Ministerio de Salud. GCBA. Enero de 2008. http://estatico.buenosaires.gov.ar/areas/salud/SIDA/boletin_digital/boletines_pdf/boletin_cs_ene_2008.pdf
5. Rodríguez Pedezert M, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*- Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Rev Panam Infectol 2004;6(3):34-40.
6. Metta H, Corti M, Negroni R, y col. Criptococosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiológico e inmunológico de 51 pacientes. Revista Argentina de microbiología 2002;34:117-123.
7. Debenedetti L, Bava A. Estudio clínico epidemiológico de 12 pacientes con criptococosis asociada al SIDA. Revista Argentina de Infectología 1995;VII (11):16-23.
8. Powderly W. Meningitis criptocócica y SIDA. Clinical infectious diseases 1993;17:837-842.
9. Lucentini M, Del Prado C, Mattera R, Tiraboschi N. Criptococosis meníngea. Medicina (Buenos Aires) 1987;47: 516-520.
10. Garlipp C, Rossi C, Bottini P. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. Rev Inst Med trop Sao Paulo 1997;39(6):323-325.
11. Bava AJ. Estado actual de la criptococosis en la Argentina. Revista Argentina de Infectología 1995;VIII (1):3-8.
12. Lian Y, Heng B, Nissapatorn. Aids-defining illness: a comparison between before and after commencement of highly active antiretroviral therapy. Curr HIV Res 2007;5(5):484-489.
13. Rubio F, Zanon J, de Almeida M. Efficacy of amphotericin B in a fat emulsion for the treatment of cryptococcal meningitis in Aids patients. Braz J Infect Dis 2007; 11(2):203-207.
14. Swaminathan S, Imrit K, Creen J. Concomitant disseminated histoplasmosis and criptococosis in a person with Aids. Aids Read 2006;16(11):602-606.
15. Capoor M, Nair D, Deb M, et al. Clinical and mycological profile of criptococosis in a tertiary care hospital. Indian J Med Microbiol 2007;25(4):401-404.
16. Negroni R. Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci J. SIDA y enfermedades asociadas. FUNDAI 2008;3:325-351.