

Artículo original

Meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA

Emma del Carmen González,* Ana Belén Araúz,** Amalia Rodríguez French**

Palabras clave:meningitis
criptocócica, SIDA,
Anfotericina B.**Key words:**cryptococcal meningitis,
AIDS, Amphotericin B.

*Médico Residente de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Santo Tomás.

**Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas en el Hospital Santo Tomás.

Correspondencia:

Dra. Emma del Carmen González
draemmagonzalez@hotmail.com

Resumen

Introducción: La meningitis criptocócica es la cuarta infección oportunista en personas con SIDA y en países en desarrollo sigue siendo una importante causa de muerte, debido a que la terapia antiretroviral altamente efectiva (TARGA) no está disponible universalmente.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, de pacientes infectados con VIH, con diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus* admitidos al Hospital Santo Tomás (HST) durante un periodo de cinco años (1 de enero 2007- 31 de diciembre 2011).

Resultados: Los datos de 28 pacientes (17 hombres, 11 mujeres) fueron recopilados y analizados. La media de edad estuvo en los 31.6 años. El 35% estuvo algún contacto con terapia antirretroviral de gran actividad (TAR) previamente. La presentación clínica predominante incluyó cefalea (96.4%) y vómitos (82.1%); sólo 42.9% presentaron fiebre. Las principales alteraciones del líquido cefalorraquídeo fueron hipoglucorraquia en 27 pacientes (96.4%), tinta india positiva (92.8%) e incremento en la presión de apertura en 16 pacientes (57.1%). Sólo 8/28 pacientes tenían realizada cuenta de CD4+, de los cuales cinco eran menores de 100 células/mm³. Todos los pacientes recibieron Anfotericina B como monoterapia debido a que la flucitosina no está disponible. La media de estancia hospitalaria fue de 22.6 días. La mortalidad intrahospitalaria fue de 50%.

Conclusiones: La meningitis criptocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población panameña con SIDA. Hay que implementar estrategias para prevenir estas infecciones oportunistas.

Abstract

Background: Cryptococcal meningitis is the fourth most common cause of opportunistic infections in people living with HIV/AIDS and in developing countries persist to be an important cause of death, since HAART is not universally available.

Methods: Descriptive retrospective study was made for patients with Cryptococcal meningitis with AIDS admitted at Hospital Santo Tomás (Panama, Panama) during a five year period (Jan 2007 -Dec 2011).

Results: Data for 28 patients (17 male, 11 female) were analyzed. The mean age was 31.6 years and 36% of the patients were already in Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) at the moment of cryptococcal meningitis diagnosis, most of them with at least two month of therapy. The predominant clinical presentation included headache (96.4%) and vomiting (82.1%) and only a 42.9% presented with fever. Decreased glucose (96.4%) and a positive india ink (92.8%) were the main alterations of cerebrospinal fluid and half of them (57.1%) presented with an increased lumbar puncture opening pressure. Only 8 out of 28 had a CD4+ count realized with all of them with less than 200 cells/mm³ and five with less than 100 cells/mm³. All patients received amphotericin B as monotherapy since flucytosine is not available and the mean hospital stay was 22.6 days. The in-hospital mortality was of 50% and recurrence was observed in five patients, considering that only nine patients continued ambulatory follow-up receiving Amphotericin B biweekly or weekly since oral fluconazole is not always affordable for patients.

Conclusions: Cryptococcal meningitis persists to be an important cause of morbidity and mortality in the panamenian population living with AIDS even with HAART being available. The implementation of new strategies to prevent this opportunistic infection should be developed.

La pandemia del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado la incidencia de la meningoencefalitis por *Cryptococcus* del 2 al 12%, con modificaciones en la presentación clínica y cambios en su tratamiento [1,2]. Es la tercera causa de afectación del SNC (sistema nervioso central) en pacientes con SIDA. En los países donde los pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana), acceden a la TARGA, la incidencia de las infecciones oportunistas se ha reducido en forma espectacular [1,2]. Esta infección continúa siendo frecuente en pacientes que no tienen acceso a esta terapia, no desean recibirla o esta [1] fracasa. En Panamá la TARGA está disponible desde el año 2002. El tratamiento antifúngico en este grupo de pacientes suele ser menos eficaz que en huéspedes inmunocompetentes, requiere tratamientos más largos y presentan mayor frecuencia de recidivas. La mortalidad es de 50 a 90% en pacientes no tratados y se reduce a 30% con tratamiento adecuado [2,3]. En el estudio de meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA en el Hospital Santo Tomás durante 1991-1994, se encontró una mortalidad de 70.6% [3]. Posterior al inicio de la TARGA no se han realizado nuevos estudios; sin embargo, se espera que con el uso de la TARGA haya habido un descenso de la casuística.

El objetivo general de la investigación es describir las características clínicas y epidemiológicas de la meningitis por *Cryptococcus* en pacientes que viven con el VIH, hospitalizados en el Hospital Santo Tomás desde 1 de enero 2007 hasta 31 de diciembre de 2011; principalmente, encontrar si ha habido cambios con el inicio de la terapia antirretroviral.

Método

Luego de aprobado el protocolo por el Comité de Ética del HST, se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. El universo fue todos los pacientes con VIH que egresaron del HST con el diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus* desde el 1 de enero de 2007 hasta 31 de diciembre de 2011. Los autores se comprometieron a guardar la confidencialidad de la información obtenida.

Se incluyó en el estudio todos los expedientes de pacientes con VIH que tenían en su expediente constancia de primer diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus*, con uno o más de los siguientes criterios: LCR con tinta india positiva para *Cryptococcus*, cultivo de LCR y/o hemocultivo positivo para *Cryptococcus* con manifestaciones neurológicas. Las siguientes hospitalizaciones se consideraron como recidivas o recurrencias.

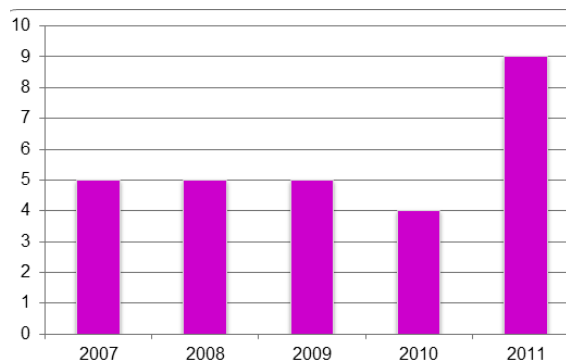
Resultados

De un total de 40 pacientes egresados con el diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus* desde el primero de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2011 se encontraron 31 expedientes, de los cuales tres pacientes fueron excluidos del estudio debido a que eran VIH negativos. De los 28 pacientes que ingresaron al estudio 17 eran hombres (60.7%) y 11 mujeres (39.3%) con una relación de 1.5:1. El rango de edades fue de 19 a 52 años, con un promedio de 31.61 \pm 7.4 años.

La distribución de los pacientes por año de diagnóstico se describe en la gráfica 1.

La estancia intrahospitalaria fue de 1 a 86 días, con una media de 22.68 días, una DE \pm 18.5 y una mediana de 19.5. A solamente ocho pacientes se les realizó recuento de CD4+ previo al diagnóstico de meningitis o durante su hospitalización (Ver Tabla 1).

Gráfica 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus*, según año de diagnóstico. HST. 2007-2011.



Fuente: Archivos del Hospital Santo Tomás (HST).

Tabla 1. Carga viral y CD4+ en pacientes que desarrollaron meningitis por *Cryptococcus*. HST. 2007-2011.

CD4+ (células/mm ³)	Carga Viral (copias/ml)
22	< 20* (17 meses)
25	1,149,288* (2meses)
26	89806
49	230987
71	-----* (4 meses)
115	-----
145	-----
153	143000a
-----	157934a

Fuente: archivos del Hospital Santo Tomás (HST).

*Pacientes que se encontraban en TARGA al momento de la toma de la muestra. () Meses de tratamiento. a abandonó la TARGA

En cuanto al momento del diagnóstico del VIH, el 39% fue diagnosticado por primera vez debido al episodio de meningitis por *Cryptococcus*, mientras que también el 39% tenía más de un año de diagnóstico. Respecto al inicio del TARGA, el 35% habían recibido algún tipo de TAR previo al cuadro de meningitis por *Cryptococcus*; de este grupo sólo un paciente tenía evidencia de supresión virológica y dicho paciente cursaba con falla inmunológica; del resto al menos tres pacientes tenían consignado el abandono del TAR.

La presentación clínica de los pacientes se describe en la tabla 2.

Los hallazgos del análisis del líquido cefalorraquídeo se describen en la tabla 3.

Tabla 2. Síntomas y signos clínicos de los pacientes con meningitis por *Criptococo*. HST. 2007-2011. (n = 28)

Síntoma o Signo	Frecuencia absoluta	Porcentaje (%)
Cefalea	27	96.4
Vómitos	23	82.1
Rigidez Nucal	13	46.4
Fiebre	12	42.9
Alteración de la conciencia	8	28.6
Focalización neurológica	7	25
Signo de Kernig	4	14.3
Signo de Brudzinki	4	14.3
Convulsiones	4	14.3
Papiledema	1	3.6

Fuente: Archivos del Hospital Santo Tomás (HST).

Tabla 3. Características del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis por *Criptococo*. HST. 2007-2011. (n = 28)

	Frecuencia absoluta	Porcentaje (%)
Hipoglucorraquia < 50 mg/dl	27	96.4
Color de LCR cristal de roca	19	67.9
Celularidad < 20 cel/ml	19	67.9
Celularidad con Predominio MN	19	67.9
Presión de apertura > 20 cm H ₂ O	16	57.1
Hiperproteíorraquia > 60 mg/dl	14	50

Fuente: archivos del Hospital Santo Tomás (HST). LCR: líquido cefalorraquídeo, MN: mononuclear.

El diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus* se basó en el estudio directo del LCR teñido con tinta India, siendo positiva en 26/28 casos, uno negativo y en uno no había constancia en el expediente del resultado. El diagnóstico se confirmó por cultivo de LCR, siendo positivo en 24/28 casos, dos cultivos fueron negativos y dos no tenían constancia en el expediente.

Todos los pacientes recibieron tratamiento para meningitis por *Cryptococcus*; el medicamento empleado fue anfotericina B deoxicolato como monoterapia a dosis de 0.7-1mg/kg/d, para acumular una dosis de 1 a 1.5 g y posteriormente continuaron con terapia de mantenimiento con anfotericina B. En promedio recibían una dosis de 700mg de manera intrahospitalaria (con una media de 20 días de tratamiento).

Respecto al desarrollo de insuficiencia renal aguda luego del inicio de anfotericina B, se encontraron 4/28 (14.3%) pacientes con aumento de tres veces el valor de la creatinina inicial. A 13 pacientes que egresaron vivos se les dio indicación de tratamiento ambulatorio con anfotericina B bisemanal hasta completar 1g y luego semanal hasta completar 1.5g; sin embargo, sólo nueve acudieron a la consulta externa para continuar el manejo. Cinco pacientes recibieron fluconazol inicialmente, ya que no había Anfotericina en la institución y sólo fue durante un máximo de ocho días, período en el cual se hizo el cambio a Anfotericina B solamente. Ningún paciente recibió tratamiento con flucitosina debido a que no está disponible en el hospital.

Para el manejo de la hipertensión intracraneal se le realizó punciones lumbares terapéuticas a 12/28 pacientes (rango de 1-8 veces), a 1/28 se le colocó un drenaje lumbar y a 1/28 se le colocó una derivación lumboperitoneal. Se utilizó corticoides (dexametasona iv) en 19/28 casos y 21/28 pacientes recibieron manitol en algún momento de su hospitalización.

En cuanto a la evolución de los pacientes, 14 fallecieron en la primera hospitalización y 14 egresaron vivos. De los 14 que egresaron vivos sólo nueve acudieron a la consulta externa para seguimiento; fueron rehospitalizados cinco de ellos, con el posterior fallecimiento de cuatro. Finalmente, la mortalidad fue de 50% y 60% a los 30 días y al año, respectivamente. La principal causa de muerte de casi todos los pacientes fue meningitis por *Cryptococcus* y las complicaciones asociadas como shock séptico, fungemia, status convulsivo e hipertensión intracraneal.

Respecto al inicio de la TARGA luego del diagnóstico de meningitis, se dio en once pacientes, de los

cuales nueve egresaron vivos del hospital. De los pacientes estudiados 75% tenía alguna enfermedad oportunista; siendo las más frecuentes la tuberculosis pulmonar y la candidiasis orofaríngea. Los factores de mal pronóstico encontrados en los pacientes con meningitis por *Cryptococcus* los podemos observar en la tabla 4.

Tabla 4. Porcentaje y frecuencia de factores de mal pronóstico presentes en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* según si fallecieron o no. HST. 2007-2011.

	Fallecieron (n=14)	Vivos (n=14)	Total (n=28)
Hipoglucorraquia	13 (92.8)	14 (100)	27 (96.4)
Tinta india positiva	13 (92.8)	13 (92.8)	26 (92.9)
Leucocitos en LCR <20	11 (39.3)	4 (28.6)	15 (53.6)
Presión de apertura del LCR >20 cm H2O	6 (42.8)	10 (71.4)	16 (57.1)
Hemocultivo positivo	8 (57.1)	4 (28.6)	12 (42.9)
Alteración de la conciencia	6 (42.9)	2 (14.3)	8 (28.6)

Fuente: Archivos del Hospital Santo Tomás (HST).
LCR: líquido cefalorraquídeo

Método

En este estudio podemos observar que los casos de meningoencefalitis por *C. neoformans* en el HST van en aumento, comparado con el estudio de Sierra y col., lo que probablemente se debe a que hay un mejor control estadístico, mayor número de personas infectadas, a fracaso de la TARGA o a la mala adherencia o falta de acceso a la TARGA; esto es lo opuesto a lo que se esperaba encontrar en el estudio y lo descrito por Pedezert y col., de que en aquellos países donde los pacientes infectados por VIH acceden a la TARGA la incidencia de las infecciones oportunistas se reduce [2].

La mayoría de los pacientes eran varones, al igual que la prevalencia mundial de la infección por VIH, según datos tomados del informe del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), en el que se encuentra que en América Latina, para el 2010, el 64% de las personas que vivían con el VIH eran varones y que la mayor parte de los infectados son personas jóvenes [15]. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 31 años (rango 19-52 años), parecido a los resultados de Pedezert y col., quienes encontraron un rango de edad de 23-53 años [2]. Esto es realmente preocupante, ya que se trata de una población joven y activa para el país.

Esta infección se presentó en individuos con inmunodepresión avanzada. En los ocho pacientes en los que se contaba con recuentos de CD4 estos eran menores a

200 células/mm³, parecido a lo descrito en la literatura en donde se ha evidenciado en varios estudios que esta infección ocurre en pacientes con cuentas de CD4+ menores de 100 células/mm [3,5,9,11].

En 11/28 casos (39%), la meningitis criptocócica fue la enfermedad oportunista que determinó el primer contacto con el sistema de salud, y por lo tanto el diagnóstico de seropositividad para VIH, similar a lo dicho por Bicanic en el 2005, que en países en vías de desarrollo la criptococosis parece ser más frecuente como enfermedad marcadora de VIH que lo que fue en Europa y Estados Unidos [5,11]. Esto evidencia el retraso en la consulta de la población. Se está llegando tarde a la detección de una infección retroviral que debería estar bajo control y tratamiento, evitando así la progresión de la enfermedad a un estado de inmunodepresión avanzada y el fracaso del control epidemiológico en la propagación de esta infección [2].

Los síntomas más frecuentemente encontrados fueron cefalea y vómitos; mientras que los signos encontrados, aunque en menor frecuencia fueron la rigidez nuca, fiebre y alteración de la conciencia; si comparamos nuestros resultados con lo descrito en la literatura, realmente son muy parecidos, ya que se describe un cuadro de cefalea, fiebre, alteración del estado mental y que la rigidez de cuello y el papiledema son vistos en un 1/4 de los pacientes [5,9,11,13]. Es importante recalcar el hecho de que en este estudio el porcentaje de los pacientes que presentaron fiebre fue de 42.9%, a diferencia del estudio de Sierra y col. donde la fiebre estuvo presente en un 100% de los pacientes [3]. Esto probablemente sea debido a que los pacientes están llegando a consulta con mayor deterioro de su sistema inmune, con pobre respuesta inflamatoria.

Al igual que lo demuestra la literatura [2,5,6,11] el diagnóstico de la infección en este estudio se basó en las alteraciones del LCR y la positividad de la tinta india en el LCR o cultivo de LCR positivo para *Cryptococcus neoformans*. Ambos fueron de gran ayuda, ya que 26 casos fueron positivos para tinta india y 24 presentaron cultivo de LCR positivo; en este punto es importante recordar que la sensibilidad del cultivo descrita en la literatura es de 50-80% a pesar de que es el estándar de oro [9,13] y el de la tinta india es de un 70-90% [5,11].

Todos los pacientes recibieron monoterapia con anfotericina B, lográndose la mejoría clínica en 14; sin embargo, cinco de ellos presentaron recaída de la enfermedad, falleciendo cuatro durante la misma. Si recordamos lo que dice la literatura a nivel mundial el tratamiento con anfotericina sola se relaciona con una alta tasa de recaídas, como ocurrió en este estudio; sin em-

bargo, se utilizó este esquema de inducción debido a que en el HST no se cuenta con flucitosina [5,6,11,12]. Parecido a lo reportado en la literatura, 14% de los pacientes tratados con Anfotericina B desarrollaron insuficiencia renal; se sabe que la Anfotericina B deoxicolato es altamente nefrotóxica, por lo que en países desarrollados se utiliza Anfotericina B liposomal [13].

En relación a los elementos que habitualmente se consideran de mal pronóstico, la mayoría de los pacientes (68%) presentaban más de cuatro factores. Sin embargo, no se pudo observar diferencias en la mortalidad en estos pacientes según dichos factores debido a que el tamaño de la muestra fue pequeña.

La mortalidad a los 30 días fue 50% y 60% al año, más alta que la reportada por Calderón y col. en su revisión de la literatura, en la que la mortalidad a los 12 meses antes y después de la TARGA fue de 54% y 25% respectivamente [5]. Si comparamos la mortalidad del estudio de Sierra y col. realizado en este mismo hospital,

en el que la mortalidad fue de 70.6% durante los cuatro años de estudio [3] realmente se podría decir que ha disminuido mínimamente, aunque es difícil de comparar, ya que la metodología para el cálculo de la mortalidad no fue descrita.

Respecto a las comorbilidades de los pacientes estudiados, el 75% tenía alguna enfermedad oportunistas (las más frecuentes la tuberculosis pulmonar y la candidiasis orofaríngea) siendo estas enfermedades definitorias de SIDA en pacientes VIH positivo; si comparamos con el estudio de Pedezert y col. estas fueron causas de muerte en dicho estudio [2].

Conclusión

La meningitis criptocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población panameña con SIDA. Hay que implementar estrategias para prevenir estas infecciones oportunistas.

Referencias

- [1] Lortholary O. Management of cryptococcal meningitis in AIDS: the need for specific studies in developing countries. *CLIN INFECT DIS*. 2007 Jul. 1;45(1):81–83.
- [2] Pedezert MR, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*-Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. *Revista Panamericana de Infectología*. 2004;6(3).
- [3] Sierra L, Suárez M, Rodríguez FA. *Cryptococcus neoformans* meningitis in patients with AIDS at the Saint Thomas Hospital]. *Revista médica de Panamá*. 1996;21(1-2):46.
- [4] Nelson M, Dockrell D, Edwards S, BHIVA Guidelines Subcommittee, Angus B, Barton S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine*. 2011. p. 1–140.
- [5] Calderón F, Ibañez C, González-Hernández J. Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. *Revista Memoriza. com*. 2009;5:34–44.
- [6] Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 2007 Oct. 18;21(16):2119–2129.
- [7] Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. *CLIN INFECT DIS*. 1996 Jul.;23(1):82–90.
- [8] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *CLIN INFECT DIS*. 2001 Sep. 1;33(5):690–699.
- [9] Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct.;8(4):515–548.
- [10] Leimann BCQ, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saude Publica*. 2008 Nov.;24(11):2582–2592.
- [11] Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2004;72:99–118.
- [12] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CLIN INFECT DIS*. 2010 Feb.;50(3):291–322.
- [13] Sloan D, Dlamini S, Paul N, Dedicoat M. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005647.
- [14] Majumder S, Mandal SK, Bandyopadhyay D. Prognostic markers in AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Assoc Physicians India*. 2011 Mar.;59:152–154.
- [15] UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic - 2010.