

# Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH-SIDA y criptococosis meningea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia

Clinical and laboratory characteristics of HIV-AIDS and meningeal cryptococcosis coinfection in the Hospital Clínico Viedma in Cochabamba, Bolivia

María del Rosario Castro Soto<sup>1,2,a</sup>, Hebe Córdova Arancibia<sup>1,b</sup>

## Resumen

**Objetivo.** determinar las características clínicas y laboratoriales de la coinfección del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y criptococosis meningea en pacientes internados en el Hospital Clínico Viedma de la ciudad de Cochabamba, Bolivia durante el periodo septiembre de 2005 a julio 2014. **Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes hospitalizados con VIH-SIDA en el Hospital Clínico Viedma que cursaron con infección criptocócica en el periodo comprendido entre 2005 a 2014. El enfoque para el análisis del estudio fue de tipo cuantitativo. **Resultados:** el 83% de los pacientes con criptococosis meningea cursaron con una inmunosupresión severa, con un recuento de CD4 inferior a 100 mm<sup>3</sup>. La alteración de conciencia se presentó en el 50% de los pacientes, cefalea en 23%, signos meníngeos en el 20%. En el examen cito químico de líquido cefalorraquídeo destaca la escasa celularidad con solo 40% del total.

**Palabras claves:** VIH-SIDA, meningoencefalitis, criptococosis coinfección, anfotericina.

## Abstract

**Objective.** determine the Clinical and Laboratory Correlation co-infected patients Acquired Immunodeficiency Syndrome and cryptococcal meningitis in patients admitted to the Hospital Viedma in Cochabamba, Bolivia during the period September 2005 to July 2014. **Material and methods:** a retrospective descriptive study of patients hospitalized with HIV-AIDS in the Hospital Viedma who studied with cryptococcal infection in the period between 2005 to 2014 approach to the analysis of the study was quantitative was performed. **Results:** 83% of patients with cryptococcal meningitis were enrolled with severe immunosuppression with CD4 counts below 100 mm<sup>3</sup>. The alteration of consciousness present in 50% of patients, headache in 23%, meningeal signs by 20%. The review cyto chemical cerebrospinal fluid (CSF) emphasizes the low cellularity only 40% of the total.

**Keywords:** HIV-AIDS, meningoencephalitis, cryptococcosis coinfection, amphotericin.

La criptococosis es una enfermedad micótica, oportunista, grave causada por un hongo levaduriforme y encapsulado denominado *Cryptococcus neoformans*. Sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans variedad neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans variedad gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre<sup>1</sup>.

La meningitis criptocócica afecta a pacientes inmunocomprometidos<sup>2</sup> y entre los factores de riesgo se encuentran: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), neoplasias como linfomas y diabetes.

Esta afección se presenta en cinco por cada millón de personas<sup>3</sup>. En Bolivia no existen estudios previos sobre la incidencia y prevalencia de esta patología que afecta particularmente a pacientes con inmunosupresión severa.

De los pacientes con SIDA, alrededor de entre 5 al 10% se infectan con *Cryptococcus*, de éstos el 90% desarrollan meningitis por *Cryptococcus*<sup>1</sup> particularmente cuando el recuento de CD4 es menor a 100 células/mm<sup>3</sup><sup>19</sup>. Es más frecuente en varones que en mujeres con una relación de 4:1, tal vez debido

a la mayor exposición de los hombres a este microorganismo.

Este hongo genera la infección oportunista de inicio en más de 50% de todos los enfermos con SIDA<sup>4</sup>.

Mueve a la preocupación que los pacientes con HIV-SIDA y criptococosis meningea presenten una tasa de mortalidad del 6 al 25% durante las dos primeras semanas de tratamiento y del 40 al 70% a los 12 meses<sup>17</sup>. En pacientes HIV negativos sin enfermedades subyacentes, el tratamiento adecuado cura casi la totalidad de los casos; sin tratamiento la mortalidad es de un 100%<sup>18</sup>.

Las forma clínica de presentación generalmente tiene una evolución subaguda o crónicas se caracteriza por cefalea, fiebre y malestar general, posteriormente puede observarse síndrome de hipertensión endocraneana, edema de papila, diplopía, náuseas, vómitos. Al evolucionar la enfermedad presenta rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello. En individuos inmunocompetentes la infección es autolimitada y poco sintomática<sup>1</sup>.

Respecto al agente etiológico *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme que se reproduce por medio de yevas y puede crecer a 37°C, e hidroliza la urea en el medio de agar de Christensen<sup>5</sup>. Para el diagnóstico actualmente se dispone de sondas moleculares de DNA para la hibridación con el RNA de la levadura el cual es un método sensible y específico, y a futuro podría reemplazar a los de identifica-

<sup>1</sup>Hospital Clínico Viedma; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba-Bolivia.

<sup>a</sup>Medica infectologa

<sup>b</sup>Residente III de Medicina Interna

\*Correspondencia a: Rosario Castro

Correo electrónico: rossycastrostoto@hotmail.com

Recibido el 1 de septiembre de 2014. Aceptado el 22 septiembre de 2014

ción bioquímica<sup>6</sup>. La prueba de aglutinación del látex permite reconocer la presencia del antígeno capsular en el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>7</sup>, y cuando se puede obtener material de biopsias la criptococosis se diagnostica por histopatología, el cultivo de LCR es positivo en 90% de los casos<sup>1</sup>.

La punción lumbar (PL) debe realizarse para el diagnóstico definitivo de criptococosis<sup>9</sup>. El examen directo (LCR) con tinta china permiten concluir el diagnóstico en la mayoría de los casos<sup>10</sup>.

Las células del líquido cefalorraquídeo (LCR) están característicamente bajas en las infecciones asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (0-50 células/mm<sup>3</sup>)<sup>11-12</sup> y en pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) están elevadas a 20-200 células/mm<sup>3</sup><sup>13</sup>.

En el tratamiento para la criptococosis meníngea debemos considerar la diferencia entre los pacientes VIH positivos y pacientes sin infección por VIH<sup>14-15</sup>. Para los pacientes VIH positivos se instaura un régimen de inducción y consolidación consistente en anfotericina B, dexocicolato de 0,7 a 1,0 mg/kg/día por EV, además de fluocitosina a 100 mg/kg/día por VO en cuatro dosis divididas, durante dos semanas, a continuación iniciar la consolidación con fluconazol a 400 mg (6 mg/kg/día) VO durante un mínimo de 8 semanas. La terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día, mayor a 1 año.

Como régimen alternativo de inducción y consolidación se tiene la anfotericina B, el dexocicolato a 0,7 mg/kg/día por vía EV y fluconazol a 800 mg/día por VO durante dos semanas, a continuación iniciar la consolidación de fluconazol a 800 mg/día por VO durante un mínimo de 8 semanas<sup>2</sup>. La terapia de mantenimiento con fluconazol a 200 mg/día mayor a 1 año (AI)<sup>2</sup>.

En pacientes VIH negativo el esquema consiste en anfotericina B y dexocicolato a 0,7-1,0 mg/kg/día por vía EV, además de fluocitosina a 100 mg/kg/día por VO en 4 dosis

divididas, durante 4 semanas, a continuación iniciar la consolidación con fluconazol a 400 mg/día por VO durante 8 semanas. La terapia de mantenimiento comprende fluconazol a 200 mg/día durante 6 a 12 meses.

La criptococosis meníngea es la infección micótica que afecta con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. Un diagnóstico clínico y laboratorio de esta infección, permitiría un tratamiento oportuno lo que disminuiría la mortalidad en esta coinfección. Por lo que surge el interés de conocer la prevalencia de la criptococosis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el Hospital Clínico Viedma (HCV) de Cochabamba, Bolivia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el que se revisaron los historiales médicos de 469 pacientes con infección por VIH – SIDA, hospitalizados en la unidad de Infectología del HCV de la ciudad de Cochabamba, Bolivia, de los cuales se encontraron 31 pacientes con HIV-SIDA y criptococosis meníngea, diagnosticado por examen directo con tinción de tinta china, que recibieron tratamiento con anfotericina B, en el período comprendido entre septiembre 2 005 a julio 2 014.

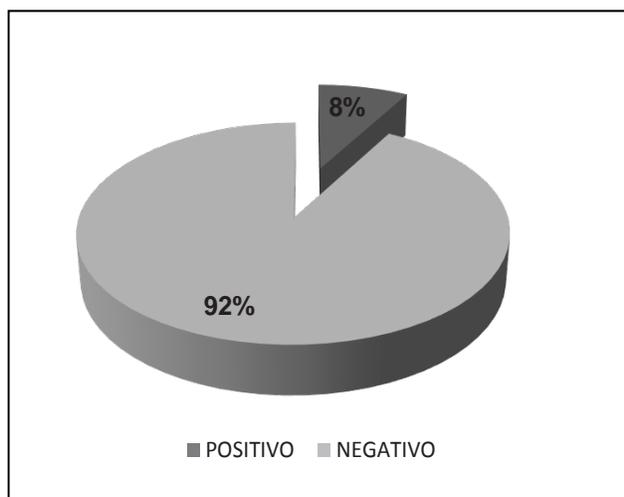
Se excluyeron expedientes clínicos incompletos y pacientes con SIDA sin compromiso neurológico.

El análisis estadístico se realizó con el programa excel®.

## Resultado

Del total de pacientes que cursaron con SIDA (N: 469 pacientes), el 7% (31 pacientes) con criptococosis meníngea; de estos 83% corresponden al sexo masculino y 17% al sexo femenino. (Fig. 1). El 50% presentaron alteración de conciencia; 23% cefalea; 20% signos meníngeos y 7% fueron asintomáticos (Fig. 2).

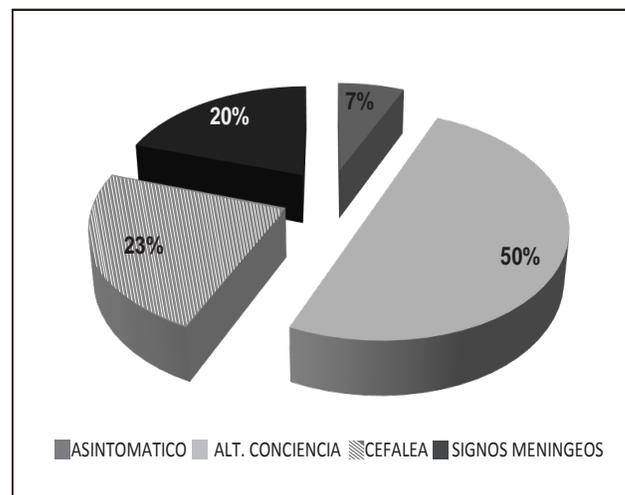
En relación al recuento de CD4, 53% cursaron con un CD4 menor a 50/mm<sup>3</sup>, 30% entre 50 y 100/mm<sup>3</sup>; y 17% con un CD4 mayor a 100/mm<sup>3</sup> (Fig. 3).



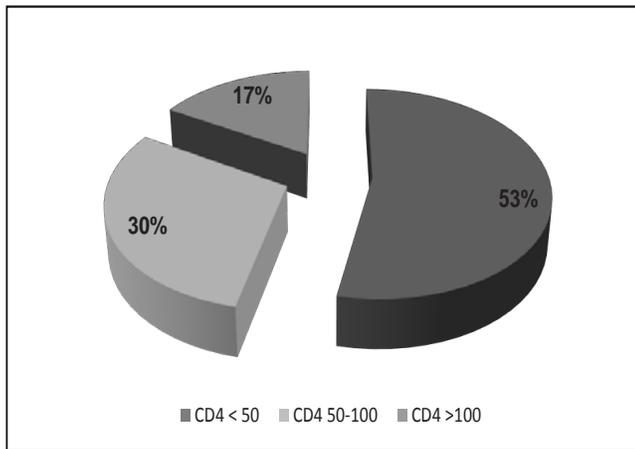
P: De los 469 pacientes con infección por VIH-SIDA solo el 8% presentaron criptococosis meníngea.

N: 438 pacientes con infección por VIH-SIDA no presentaron criptococosis meníngea.

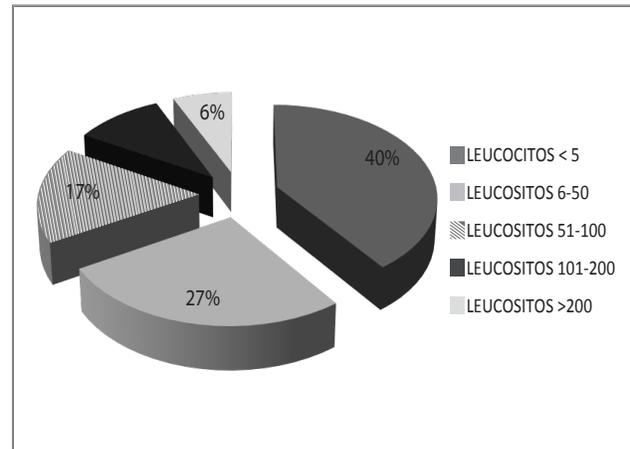
**Figura 1.** Pacientes con infección por VIH-SIDA que presentaron *Criptococosis* meníngea



**Figura 2.** Clínica en pacientes con infección por VIH-SIDA y *Criptococosis* meníngea



**Figura 3.** Valor de CD4 en pacientes con infección por VIH-SIDA y Criptococis meningea



**Figura 4.** Recuento de leucocitos en líquido ceforraquídeo de pacientes con VIH-SIDA y criptococis meningea.

El estudio citoquímico del LCR respecto al recuento de leucocitos mostró un 40% con recuento menor de 5 leucocitos/mm<sup>3</sup>; 27% entre 6 a 50 leucocitos/mm<sup>3</sup>; 17% de 51 a 100 leucocitos/mm<sup>3</sup>; 10% de 101 a 200 leucocitos/mm<sup>3</sup> y 6% mayor a 200 leucocitos/mm<sup>3</sup> (Fig. 4).

La concentración de proteínas aumentadas y glucosa disminuida en líquido ceforraquídeo se presenta en 83% del total de pacientes y solo 17% se encuentra en la normalidad.

Las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento con anfotericina B fueron: 53% hipokalemia, 20% nefrotoxicidad, 17% hepatotoxicidad y 10% no presentaron reacciones adversas.

La mortalidad fue 67% del total, correspondiendo solo a

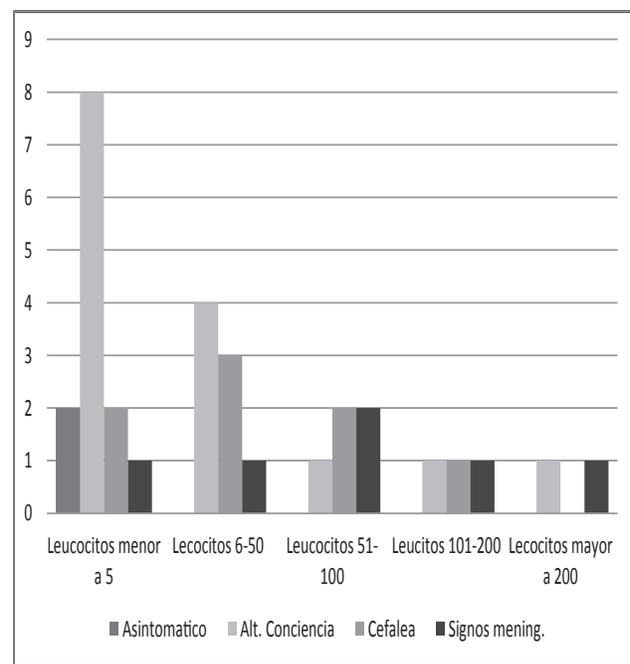
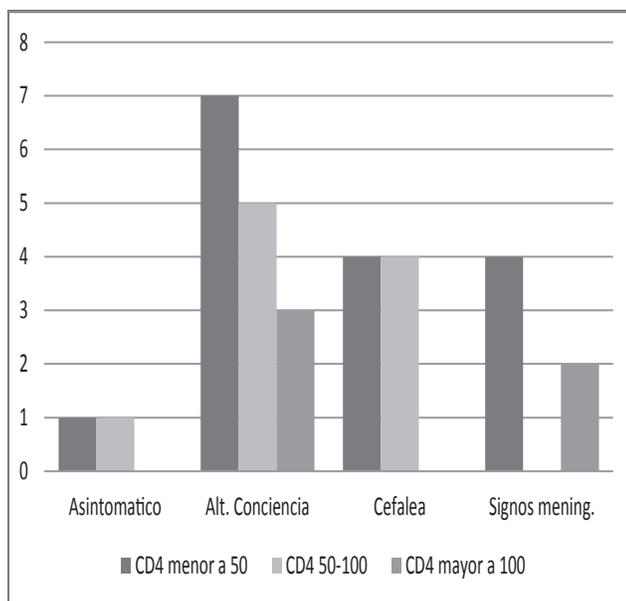
sobrevida del 33% del total de pacientes estudiados.

### Discusión

La criptococosis meningea es la infección micotica más frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en el Hospital Clínico Viedma, es responsable de 7% de infecciones oportunistas. Estos resultados coinciden con lo que menciona Vázquez Tsuji O y col<sup>1</sup>.

En el presente estudio se evidencio que esta infección se presenta en pacientes con inmunosupresión severa, generalmente con recuento de CD4 menor de 100/mm<sup>3</sup><sup>19</sup>.

Las manifestaciones clínica fueron variables, desde pacientes que presentaban fiebre como única manifestación hasta



**Figura 5-6.** Relación clínico-laboratorial en pacientes con infección por VIH-SIDA y criptococis meningea

diversos grados de afectación neurológica entre las más destacadas deterioro del sensorio, déficit motor. Respecto al diagnóstico el recuento celular de leucocitos en el LCR menor a 50/mm<sup>3</sup>, llama la atención de los pacientes asintomáticos con un recuento inferior a 5/mm<sup>3</sup>.

La prevalencia de criptococosis meníngea podría ser más alta si consideramos que la sensibilidad de tinción tinta china para el diagnóstico de criptococosis es del 40 a 60%.

Como resultado de esta investigación surge la necesidad incorporar a la criptococosis en el diagnóstico diferencial de pacientes con compromiso neurológico especialmente en el grupo de individuos portadores de inmunodepresión particularmente pacientes con infección por VIH, pacientes trasplantados, uso crónico de corticoides, pacientes con colagenopatías además de pacientes tratados con fármacos inmunosupresores.

Es importante incorporar nuevas técnicas para el diagnóstico de patologías hasta ahora poco diagnosticadas en nuestro medio como la criptococosis meníngea. La tinción de tinta

china es una técnica sencilla, económica y debería realizarse rutinariamente especialmente en aquellas instituciones de salud en las que se atienden pacientes inmunodeprimidos.

Debe considerarse la incorporación otras técnicas para el diagnóstico de criptococosis como la aglutinación en Latex cuya sensibilidad es del 90% y puede realizarse en diferentes fluidos con lo que mejoraríamos nuestra capacidad de diagnóstico de esta patología. Además de cultivos micológicos

Debe realizarse la capacitación al personal de laboratorio en técnicas para el diagnóstico de esta patología cuya incidencia se encuentra en incremento.

Los laboratorios se constituyen fundamentales en el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasoras, el mejoramiento de los métodos y nuevas técnicas contribuirán no solo al diagnóstico además a la evaluación y estandarización de los métodos existentes.

**Conflictos de interés:** los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

## Referencias

- Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis: historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex.* 2005; 26: 18-28.
- 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. *Clinical infectious diseases.* 2010; 50(3): 291-322.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology.* Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1992; 34(6): 504.
- Staib F, Seibold M, Antweiler E, Fröhlich B, Weber S, Blisse A. The brown colour effect (BCE) of *Cryptococcus neoformans* in the diagnosis, control and epidemiology of *C. neoformans* infections in AIDS patients. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology.* 1987; 266(1): 167-77.
- Staib F, Seeliger H. A new selective medium for the isolation of *C. neoformans* from fecal material and from soil. *Annales de l'Institut Pasteur;* 1966; 1966. p. 792.
- Kwon-Chung K. A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia.* 1976: 942-6.
- Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *QJM.* 2000; 93(4): 245-51.
- Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV-related patients. *Medical Mycology.* 2005; 43(3): 245-51.
- Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Davila P, Pérez-Eliás M-J, Casado J-L, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2004; 23(6): 471-6.
- Bennett JE, Kwon-Chung K, HOWARD DH. Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *American journal of epidemiology.* 1977; 105(6): 582-6.
- Buchanan KL, Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging infectious diseases.* 1998; 4(1): 71-83.
- Bravo TC. Criptococosis en la era del SIDA. *Rev Mex Patol Clin.* 2003; 50(1): 33-40. péuticos. *RevMed IMSS (Mex)* 2006; 27:175-179.
- Barriga-Angulo G, Castillo-Torres N, Rojas-Molina LM. etiología de 2,121 casos confirmados bacteriológicamente. *Rev Mex Patol Clin.* 1998; 45(1): 67.
- López Martínez R. Las micosis en la época del sida (editorial). *Rev méd IMSS.* 2000; 38(6): 421-3.
- Botero JC, Muñoz JR, Molina SM. Criptococosis en una paciente inmunocompetente. Informe de un caso. *CES Medicina.* 2003; 17(1): 51-6.
- Samuelson J, Von Lichtenberg F. Enfermedades infecciosas. *Cotran RS, Kumar V, Collins T Robbins Patología Estructural y Funcional.* 2000; 6: 356.
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical infectious diseases.* 1995; 21(1): 28-36.
- Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *International journal of infectious diseases.* 2006; 10(1): 72-8.
- Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T Lymphocytes at Diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome—Defining and Other Human Immunodeficiency Virus—Related Illnesses. *Archives of Internal Medicine.* 1995; 155(14): 1537-42.