

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias Médicas

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**"CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES INFECTADOS CON
VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA DE
LIMA PERIODO 2005 - 2007"**

TESIS

Presentada por:

Bach. Ebel Lorena Saavedra Ortiz

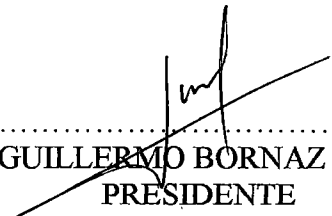
Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2008

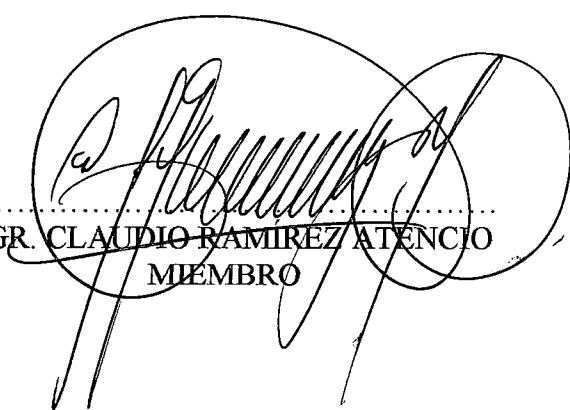
JURADOS



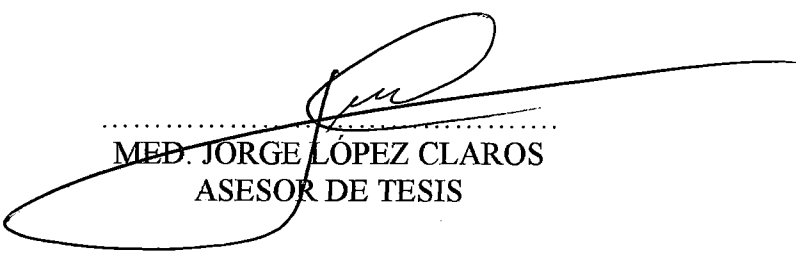
.....
DR. GUILLERMO BORNAZ ACOSTA
PRESIDENTE



.....
MED. SALVADOR MOARRI HOSS
MIEMBRO



.....
MGR. CLAUDIO RAMIREZ ATENCIO
MIEMBRO



.....
MED. JORGE LÓPEZ CLAROS
ASESOR DE TESIS

Registro N° 143-2008- FSCM Escuela: Medicina Humana

Bachiller: EBEL LORENA SAAVEDRA ORTIZ

Fecha de Sustentación: 01 de abril del 2008

Aprobado por: Unanimidad Nota: 16 (Dieciséis)

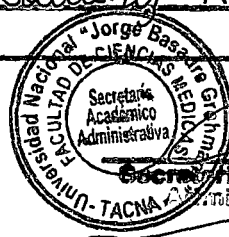
Calificativo: Bueno

Jurado: - Dr. Guillermo Bonnar Acosta

- Mg. Salvador Moani Hers

- Mg. Claudio Ramírez Atencio

Observaciones:



Secretaría Académico Administrativa

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Porque todo lo que soy es por Él y para Él.

A mi mamá: Porque su amor incondicional me anima a seguir adelante.

A mi papá: Por todo su apoyo y comprensión.

A mi familia: todos ustedes son un gran regalo de Dios, gracias por estar siempre conmigo.

A mis amigos con VIH: porque en todo tiempo están en mi corazón y su lucha por la vida me inspira.

Al Personal de Salud del Hospital Arzobispo Loayza: Por permitirme ser parte de su gran equipo.

CONTENIDO

| | Página |
|--|---------------|
| RESUMEN | |
| EL PROBLEMA | |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 3 |
| DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA | 3 |
| FORMULACIÓN DEL PROBLEMA | 5 |
| DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA | 6 |
| MARCO TEÓRICO | 7 |
| OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN | 37 |
| METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN | 39 |
| TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 39 |
| UNIDADES DE ESTUDIO | 39 |
| MÉTODO TÉCNICO INSTRUMENTAL | 41 |
| ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN | 42 |
| OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 43 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| RESULTADOS | 45 |
| DISCUSIÓN | 62 |
| CONCLUSIONES | 68 |
| RECOMENDACIONES | 70 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 71 |
| ANEXOS | |

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, en 39 pacientes diagnosticados de criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA, en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima, período 2005-2007. Se obtuvieron datos de historias clínicas y fichas del Programa Nacional para el Control de las ITS y VIH/SIDA de los pacientes diagnosticados de VIH y Criptococosis meníngea. La incidencia de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA fue 6,3%. El 85% fueron varones, siendo la mayor frecuencia entre 26 y 35 años de edad. 74,4% de los pacientes estudiados fueron diagnosticados de criptococosis meníngea antes del primer año de haber sido diagnosticados de VIH/SIDA. Los métodos diagnósticos utilizados fueron; examen directo ó Tinta China, por aglutinación de látex para criptococo y por cultivo en 36 (92,3%), 22 (56,4%) y 8 (20,5%) pacientes respectivamente. Las concentraciones ADA están elevadas en la mayoría de los pacientes, siendo positivo en 17 pacientes de los 29 en quienes se realizó este examen constituyendo el 58,6%. De los 31 pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA, 29 (93,6%) tienen valores de CD4 por debajo de 200 CD4/mm³, además podemos destacar que 75% tienen valores menores a 100 CD4/mm³. En el estudio del LCR, obtuvimos valores de la presión de apertura mayores a 20 cm. de H₂O (54,5%). La cantidad de proteínas fue superior

a 45 mg/dl en 83% de los pacientes y los valores de glucosa fueron inferiores a 50 mg/dl en 97% de los pacientes estudiados. Evaluando el aspecto del LCR, el 62,5%, de los pacientes presentaron un LCR transparente o “cristal de roca”. Los síntomas y signos predominantes fueron cefalea (95%), náuseas y vómitos (74,4%) y fiebre (23,1%). El número de pacientes que fallecieron por criptococosis meníngea, como causa principal de muerte, fueron 6; siendo la tasa de letalidad de 153,8 por cada 1 000 pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA.

Palabras claves: Criptococosis meníngea, VIH/SIDA.

EL PROBLEMA

1.1. INTRODUCCIÓN

Desde 1981 en que se reportaron los primeros casos de SIDA en el mundo, la epidemia ha ido creciendo, extendiéndose a todas las áreas del planeta donde inicialmente no fueron afectadas, constituyéndose en una pandemia responsable de muerte en todo el mundo. Hasta diciembre del 2007 el número total de las personas que viven con VIH o SIDA (PVVS) en el mundo son 33,2 millones; 2,1 millones de defunciones causadas por el SIDA y se produjeron sólo en ese año 2,5 millones de nuevas infecciones por el VIH, perteneciendo el 95% de ellas a los países de bajos y medianos ingresos (43).

La Epidemia en América Latina es básicamente de tipo concentrada, sin embargo existen características diversas al interior de la Región. En Brasil, por ejemplo, se está produciendo una mayor epidemia heterosexual, pero hay además tasas muy altas de infección entre hombres que tienen sexo con hombres y entre consumidores de drogas intravenosas. Los países andinos actualmente son los menos afectados, pero la incidencia es creciente. (14)

En el Perú el primer caso de SIDA fue descrito en 1983, desde entonces hasta Diciembre del 2007 el número acumulado de casos notificados a la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud es de 19 617 casos de SIDA y 28 115 infecciones por VIH.; esto hace un total de 47 732 casos notificados en los últimos 24 años desde que ingresó la epidemia en nuestro país. Así sabemos que la infección afecta a todo el país, el 68,2% de todos los casos se concentró en la ciudad de Lima y Callao, en tanto que el 31,8% restante se distribuyó en el resto del país, siendo las Regiones de la Costa y la Selva las más afectadas. Dentro de ellas, las ciudades con mayor incidencia de casos fueron Lima, Callao, Ica, Arequipa, Loreto, Ancash, La Libertad, Piura, Lambayeque, Junín, Tumbes y Tacna .(42)

El reconocimiento de las bases fisiopatológicas de la infección nos han permitido conocer mejor la Historia Natural de la Enfermedad, desde la Infección aguda, pasando por el periodo de infección asintomática hasta el desmoronamiento inmunológico severo o SIDA. Es aquí donde las infecciones oportunistas juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad, dentro de estas se encuentran la criptococosis meníngea, siendo esta reconocida como una de las infecciones oportunistas mas graves ya que presenta una importante morbi-mortalidad en los pacientes con SIDA. El periodo de supervivencia es menor de un

año en el 90,5% de los pacientes. (5,6) En el Perú (Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión) se encontró que la incidencia es 28,5%. (2)

Por ello, es de mucha importancia conocer la incidencia y otras características epidemiológicas de los pacientes con infección por criptococos asociado al SIDA en nuestro medio, y abordarlas de manera eficiente. Saber reconocerla y tratarla oportunamente, utilizando exámenes y medicamentos disponibles en la realidad local es una necesidad, pues el retraso del tratamiento dentro del contexto de inmunosupresión del individuo lleva a graves secuelas y potencialmente a la muerte (10).

1.2. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.2.1. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

Se considera que la infección por VIH-SIDA, que comenzó como un cuadro que sólo afectaba población homosexual de Estados Unidos pronto se diseminó por todo el mundo.

Perú no está exento de esta epidemia, los embates de esta dolencia se comienzan a sentir en 1983, mostrando que nuestro país fue uno de los primeros en sufrir las consecuencias de la misma.

Las complicaciones del sistema nervioso son comunes en los pacientes infectados por el VIH y ocurren como resultado de la inmunosupresión concomitante (infecciones oportunistas, tumores), al igual que como primera manifestación de la infección por el VIH o como un efecto adverso de la terapia (restauración inmunológica y toxicidad). Estas complicaciones contribuyen en gran medida en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. La infección por el VIH a menudo se complica con trastornos neurológicos en las fases tardías de la enfermedad siendo la infección producida por el *Cryptococcus neoformans* el trastorno neurológico mas grave en pacientes afectados de SIDA. La infección diseminada por dicho hongo fue incluida en la definición inicial del SIDA y se mantuvo en la revisión de 1987 y 1993.

Aunque la meningitis criptocócica ya era conocida como una infección oportunista en otros pacientes inmunodeprimidos, en los que causaba una alta mortalidad, su incidencia se ha visto aumentada de forma notoria a raíz de la epidemia de SIDA, siendo considerada en la actualidad como la meningitis fúngica más común en los EE.UU., a pesar de la experiencia acumulada en su tratamiento, continua siendo un reto por el alto numero de fracasos y recidivas, siendo la mortalidad entre 60 - 100% en nuestro medio (2), convirtiéndola en este momento en un problema nacional de salud.

Es nuestra preocupación en el presente trabajo, determinar la incidencia y otras características de esta infección que constituye una complicación frecuente asociada al SIDA con alto porcentaje de mortalidad.

1.2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

INTERROGANTE GENERAL

- ¿Cuáles son las características de la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima durante el periodo 2005-2007?

INTERROGANTES ESPECÍFICAS

1. ¿Cuál es la incidencia de criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA?
2. ¿Cuáles son las características epidemiológicas del grupo de estudio según edad, sexo y tiempo de diagnóstico de infección por VIH?
3. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos utilizados para determinar la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA?
4. ¿Cuáles son los valores del test de Adenosin Deaminasa (ADA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA?

5. ¿Cuáles son los valores de CD4 en pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA?
6. ¿Cuáles son las características del LCR; presión intracerebral, proteínas, glucosa, aspecto del LCR presión intracerebral en pacientes con criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA?
7. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más importantes en pacientes con criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA?
8. ¿Cuál es la letalidad por criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA?

1.2.3. DESCRIPCIÓN EL PROBLEMA

a) Área de investigación

El estudio a realizar se encuentra ubicado en el campo de la Infectología, se realizó en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima, siendo el segundo hospital a nivel nacional con mayor afluencia de pacientes con VIH/SIDA, y es parte importante de la estrategia sanitaria nacional del control y prevención del ITS, VIH/SIDA.

AREA GENERAL: Ciencias de la Salud

AREA ESPECÍFICA: Medicina Humana

ESPECIALIDAD: Infectología

LÍNEA O TÓPICO: VIH/SIDA

MARCO TEÓRICO

2.1 SIDA

DEFINICIÓN:

Infección causada por el VIH-1 que origina una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde estado de portador asintomático hasta procesos debilitantes y fatales, relacionados con defectos de la inmunidad celular. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un grupo específico de enfermedades o condiciones que son indicativas de inmunodepresión severa relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que representa la expresión patológica final de la infección por este virus, un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus(10) aislado por primera vez en el Instituto Pasteur de París en 1983 que se caracteriza por su capacidad de infección a linfocitos CD4+ (linfotropismo) Este linfotropismo hace que la infección por VIH ocasione una agresión directa al sistema inmune y que tanto sus manifestaciones clínicas como su virulencia sean muy distintas a las de otras infecciones virales.

El VIH, es además de un virus linfotrofo, un lentivirus y como tal dispone de la capacidad de infectar células tisulares de estirpe macrofágica (28). Esta combinación de ambos tropismos, linfocítico y monocítico, puede originar por una parte, daño inmunológico profundo que tiene como consecuencia la aparición de infecciones oportunistas que conllevan a la muerte del enfermo y por otra, a alteraciones neurológicas que pueden ser en determinados casos especialmente graves.

EPIDEMIOLOGÍA.

Epidemiológicamente, es una enfermedad infecciosa, transmitida por vía sexual, (homo o heterosexual), parenteral y vertical (madre-hijo) de susceptibilidad universal y cuyo reservorio es la especie humana.

Aislado por primera vez el VIH en 1983, su origen probable se sitúa a finales del primero tercio del siglo XX, en África, por la transmisión de dos virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) de primates a la población humana (20). Desde África Central, de donde se conocen casos de SIDA en los años cincuenta (21), se ha difundido a todo el mundo y aunque se propagó en el mundo desarrollado en la década de los 70, cuando aún no era conocido, el primer caso se describe en Estados Unidos en 1981 (43), extendiéndose posteriormente en los cinco continentes, y constituyendo una Pandemia altamente letal.

Dicha Pandemia, que afecta de manera distinta a los cinco continentes, tiene características cambiantes, importantes condicionantes culturales y socioeconómicos y, atendiendo a su mecanismo de transmisión predominante en cuanto al número de personas afectadas en todo el mundo, puede decirse que es una enfermedad de transmisión sexual.

ETIOPATOGENIA.

En 1983, se consiguió aislar un Lentivirus, género no oncogénico del retrovirus, denominado posteriormente VIH, como agente responsable del SIDA en el hombre. Se denominó VIH-1, responsable de la mayor parte de casos de infección VIH en el mundo, para diferenciarlo del otro tipo, identificado en 1986, el VIH-2, confinado básicamente al África Occidental, con menor transmisibilidad y mayor latencia clínica. Debido a su variabilidad genética, el VIH-1 se clasifica en 3 grandes grupos: el M (Main, principal), el O (Outlier), y el N, identificado en Camerún. El grupo M ha sido dividido en 11 subtipos (A-K) con distribución geográfica distinta, siendo el O y el N de baja prevalencia, encontrándose mayoritariamente en África Central (20).

El VIH es una partícula esférica de unos 110 nm. de diámetro, compuesta de dos partes, una envoltura, bicapa lipídica, procedente de la célula huésped y una zona interior. En la envoltura destacan dos glicoproteínas, la glicoproteína de

superficie (gp 120) y la transmembrana (gp 41). En la zona interior y formando una especie de cubierta, se encuentra la proteína denominada matriz (p17) y más hacia dentro está la cápside, formada por la proteína p24. En su interior está el material genético, compuesto por dos copias de RNA y las enzimas del virus retrotranscriptasa (RT), proteasa e integrasa. El genoma del VIH presenta los tres genes característicos de los Retrovirus, denominados gag (codifican proteínas del interior), pol (enzimas) y env (envoltura) y genes accesorios para proteínas reguladoras (14). El VIH tiene un doble tropismo, por células tisulares de estirpe macrofágica y por linfocitos CD4+. Posee una gran variabilidad genética y muestra distintos grados de crecimiento con el organismo.

El ciclo replicativo del VIH muestra siete etapas (49):

- 1) Entrada en la célula, merced a la existencia de receptores en la superficie celular, el principal y común a todas las cepas, denominado CD4+ y los “correceptores”, CCR5 y CXCR4. El primero une las quimiocinas RANTES MIP-1 α y MIP-1 β . El segundo, SDF-1.
- 2) Síntesis del DNA proviral, gracias a la acción de la RT.
- 3) Integración con el genoma de la célula huésped.
- 4) Síntesis y procesamiento del RNA.
- 5) Traducción.
- 6) Ensamblaje y salida del virus de la célula y
- 7) Maduración.

La fisiopatología de la infección VIH es un proceso muy complejo con mecanismos patogénicos distintos, no bien comprendidos en su totalidad.

La característica más importante de la infección VIH es la destrucción del sistema inmune, secundaria a la alteración sobre los linfocitos CD4+. Además, se originan una serie de manifestaciones neurológicas, posiblemente por infección por el VIH de células macrofágicas en el sistema nervioso central y aparición de ciertos tumores. Los mecanismos de inmunodepresión del VIH se basan en destrucción de los CD4+ por efecto citopático directo, y otros mecanismos indirectos de destrucción de CD4+, mediante mecanismos inmunes y autoinmunes o por apoptosis. Existe también bloqueo de la activación y proliferación de CD4+.

Los pacientes con infección VIH presentan una respuesta inmune humoral y celular. Se produce una intensa respuesta de anticuerpos frente a casi todas las proteínas estructurales y reguladoras del virus, aunque la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante “in vivo” es escasa.

Aparece también actividad celular citotóxica con linfocitos CD8+, sobre todo en la primoinfección y en la reconstrucción inmune tras tratamiento antirretroviral, respuesta CD4+ específica, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y actividad citotóxica natural (NK) frente al VIH. (30)

A pesar de todo lo anterior, el VIH elabora una serie de mecanismos que le permite “escapar” del sistema inmune, fundamentalmente la posibilidad de entrar en fase de latencia cuando infecta sus células diana y la capacidad de generar una gran variabilidad genética. Además el VIH infecta in vivo células de estirpe mononuclear-fagocítica como microglia cerebral (reservorio en el SNC), células de Langerhans y células dendríticas submucosas. La infección por VIH después del inoculo por vía sexual vaginal o rectal, es un proceso muy rápido (horas en células linfoides de la submucosa vaginal y 7 días en ganglios sistémicos), posiblemente antes que la respuesta inmune específica se desencadene. (19, 30)

HISTORIA NATURAL. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La infección por el VIH es un proceso dinámico y evolutivo, comportándose como un proceso crónico en el cual la mayoría de las manifestaciones clínicas son expresión del deterioro del sistema inmune. La medición en plasma de los niveles de RNA-VIH en cop/ml es expresión de la replicación viral, mientras que la cifra plasmática de linfocitos CD4+ anuncia la intensidad del daño al sistema inmune, con una disminución anual promedio de 40-80 linfocitos CD4+/mm³.

En la historia natural de la Infección pueden distinguirse tres fases:

1) Primoinfección:

Tras el contacto con el VIH se produce un “periodo ventana” de 4-12 semanas, no detectándose anticuerpos específicos frente al VIH, a pesar de existir una viremia muy elevada, pero sí actividad celular citotóxica como respuesta más precoz e importante. Este periodo es asintomático, en cerca de la mitad de los casos, o se manifiesta con un cuadro similar a la mononucleosis. (48) Posteriormente se produce un control de la replicación viral, como expresión del equilibrio entre la virulencia de la cepa infectante y la respuesta antiviral, siendo la carga viral basal tras la primoinfección, un dato de gran valor pronóstico para el futuro. (35)

2) Fase intermedia o crónica de la infección:

En este periodo, de varios años de duración, en el que la persona infectada es portadora asintomática (período de “latencia clínica”, aunque no virológica), los niveles plasmáticos de VIH alcanzan una meseta y permanecen relativamente constantes, expresando un equilibrio entre la tasa de producción y el aclaramiento viral. La tasa de replicación puede observarse por el nivel plasmático de RNA-

VIH en cop/ml, correlacionándose bien con el nivel de RNA-VIH en ganglios linfáticos, el número de células infectadas, la tasa anual de pérdida de CD4+ y, finalmente, la tasa de progresión de la enfermedad. Estudios clásicos estimaron la mediana de progresión al estadio más avanzado, esto es el SIDA, desde la seroconversión, en 10 años. (20)

3) Fase avanzada de la infección:

En cualquier caso, la incapacidad progresiva del sistema inmune, incapaz de erradicar el virus, permite una situación de desequilibrio expresada por elevación de la carga viral y caída de linfocitos CD4+. Esto permite llegar al periodo de enfermedad clínicamente aparente, con aparición de enfermedades infecciosas y determinadas neoplasias, que se describirían más adelante. La enfermedad neurológica y, una neoplasia, el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, no están ligados únicamente al déficit inmune. (41) Algunos trastornos clínicos podrían deberse al propio VIH y van desde la retinopatía por VIH hasta una forma de miocardiopatía, aunque otros, como las hemocitopenias, son multifactoriales (50).

Las infecciones oportunistas son la primera causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA. Presentan una serie de características comunes (19), como que el riesgo de presentar la mayoría de dichas infecciones

está incrementado cuando los linfocitos CD4+ son inferiores a 200/mm³., presentando algunas variaciones en las mismas tras la introducción generalizada de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), como son una disminución en su incidencia y el control de algunas I.O. sin tratamiento específico (23).

Cuando el paciente llega a la etapa más avanzada y cumple criterios de SIDA la probabilidad de sobrevivir a los 3 años no era superior al 15-30%.(7) En la actualidad y merced a los nuevos tratamientos, las expectativas han mejorado espectacularmente. En la era actual del TARGA, las manifestaciones clínicas predominantes son las complicaciones hepáticas de los pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y C, la presencia de ciertos tumores (linfomas asociados al SIDA, y cáncer de cervix), la toxicidad de los antirretrovirales (hepatotoxicidad y síndrome de lipodistrofia) y el denominado síndrome de reconstitución inmune. (12)

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH. CRITERIOS DE SIDA.

En la actualidad se agrupan los pacientes con infección VIH según la clasificación de la infección por el VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años propuesta por los CDC en Enero de 1993. (25)

Clasificación mixta (clínica e inmunológica) de los pacientes en VIH/ SIDA

| Categorías clínicas | | | |
|--------------------------------------|----|----|----|
| Categorías inmunológicas | A | B | C |
| 1 - ≥ 500 CD4 ó CD4 ≥ 29 % | A1 | B1 | C1 |
| 2 - 200 – 499 CD4 ó CD4 14 – 28 % | A2 | B2 | C2 |
| 3 - < 200 CD4 ó CD4 < 14 % | A3 | B3 | C3 |

CATEGORÍAS CLÍNICAS

Categoría A: Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP)

Categoría B: Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Como ejemplo podemos tener las siguientes patologías:

- 1) Angiomatosis bacilar
- 2) Candidiasis oral (muguet)
- 3) Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento

- 4) Displasia cervical o carcinoma in situ
- 5) Temperatura superior de 38, 5° C o diarrea más de un mes
- 6) Leucoplasia oral vellosa
- 7) Herpes zhöster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)
- 8) Púrpura trombocitopénica idiopática
- 9) Listeriosis
- 10) Enfermedad inflamatoria pélvica
- 11) Neuropatía periférica.

Categoría C: - Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que pueda explicarla:

- 1) Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
- 2) Candidiasis esofágica.
- 3) Coccidioidomicosis diseminada.
- 4) Criptococosis extrapulmonar.
- 5) Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
- 6) Infección por citomegalovirus (CMV) (no hígado, bazo o ganglios).
- 7) Retinitis por CMV.

- 8) Encefalopatía por VIH.
 - 9) Infección por VHS, con úlcera, bronquitis, esofagitis o neumonitis.
 - 10) Histoplasmosis diseminada.
 - 11) Isosporidiasis crónica de más de un mes.
 - 12) Sarcoma de Kaposi.
 - 13) Linfoma de Burkitt o equivalente.
 - 14) Linfoma inmunoblástico o equivalente.
 - 15) Linfoma cerebral primario.
 - 16) Infección por *M.avium-intracellulare* o *M.Kansasii* diseminada o extrapulmonar.
 - 17) Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
 - 18) Infección por otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
 - 19) Neumonía por *P.carinii*.
 - 20) Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
 - 21) Sepsis recurrente por *Salmonella typhi*.
 - 22) Toxoplasmosis cerebral.
 - 23) Wasting syndrome.
 - 24) Carcinoma de cérvix invasivo.*
 - 25) Tuberculosis pulmonar.*
 - 26) Neumonía bacteriana recurrente.*
- * Categorías clínicas incorporadas en 1993.

Los pacientes de la clasificación de la infección por VIH incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH se establece detectando el propio virus o alguno de sus componentes (Métodos directos) y también identificando los anticuerpos anti-VIH producidos durante la infección (Métodos Indirectos). Dichos métodos son en la actualidad muy sensibles y específicos y se resumen a continuación:

A) MÉTODOS INDIRECTOS (Detección de anticuerpos específicos).

- Pruebas de screening: ELISA, Aglutinación, dot-blot.
- Pruebas de confirmación: WB, inmunofluorescencia indirecta (IFI), radioinmunoprecipitación (RIPA), inmunoanálisis de tipo lineal (LIA).

B) MÉTODOS DIRECTOS

- Antigenemia P24.
- Cultivo viral
- Detección de Ácidos Nucleicos: PCR y Carga Viral.

El método de screening más utilizado es el enzimoimmunoanálisis (ELISA). Tiene una sensibilidad y especificidad superior al 99%, aunque puede presentar falsos positivos, en múltiparas, sujetos recientemente vacunados y en enfermedades autoinmunes. Los falsos negativos, aparecen muy al principio de la enfermedad o en fases muy avanzadas. (5)

Las pruebas de aglutinación (con látex, gelatina o hematíes sensibilizados) y las de inmunoadherencia (dot-blot) son pruebas de detección rápida, existiendo la posibilidad de detectar anticuerpos anti-VIH en saliva u orina y un sistema para realizar la prueba en el domicilio del paciente (Home Acces) con buena sensibilidad y especificidad. (6)

La prueba de confirmación más empleada es el Western Blot (WB), que permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos. Según la OMS la positividad en el WB, requiere la presencia de al menos dos bandas de la envoltura (mayor especificidad); la negatividad, resulta de la ausencia de bandas, y los patrones restantes se consideran indeterminados. (1) Otras metodologías de confirmación, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA) o el inmunoanálisis de tipo lineal (LIA), se utilizan con menor frecuencia.

La seropositividad frente al VIH se define mediante la reactividad repetida de las pruebas de screening, más la positividad de algún test de confirmación.

La detección del material genético del virus mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) descubre RNA de la particular viral y DNA en forma proviral. La PCR puede usarse para diagnóstico de infección por VIH en niños recién nacidos de madres seropositivas y en personas con patrón serológico indeterminado. (37) Se han desarrollado técnicas que permiten cuantificar el nivel del virus presente en el plasma, suero o incluso tejidos, denominados de carga viral. En la actualidad se utilizan sobre todo tres métodos comerciales para medir la carga viral en plasma: HIVRNA PCR (Roche), branched chain DNA o b-DNA (Chiron) y NÁSBA (Organon Teknika). Las técnicas de tercera generación o ultrasensibles, permiten detectar desde 50-40 RNA-VIH cop/ml. La carga viral es un predictor de evolución a SIDA, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+. (36) El uso clínico de la misma sirve para marcar el inicio del tratamiento y la monitorización del mismo. El objetivo de la terapia consiste en disminuir la replicación lo más posible (“viremia indetectable”) y el mayor tiempo posible, teniendo en cuenta, no obstante, que una carga indetectable no significa supresión completa de la replicación en el organismo. En la actualidad se utilizan métodos directos para el diagnóstico precoz de la infección en niños recién nacidos. Puede utilizarse antigenemia P24, cultivo viral, PCR y carga viral, que objetivará una elevada viremia. La PCR es muy sensible, con una especificidad del 30-50% en las primeras semanas y del 95-100% tras el primer mes. (37)

Como conclusión, puede decirse por tanto, que el diagnóstico de la infección por VIH se realiza por el laboratorio, mediante la demostración de la seropositividad al VIH, el hallazgo del antígeno P24, un cultivo positivo y el diagnóstico genético (PCR) o la carga viral.

PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

Como se ha descrito anteriormente, distintos estudios clásicos cifran en 10 años el tiempo que la mitad de los individuos tardan en progresar a SIDA desde la primoinfección. No obstante, el estudio prospectivo de diversas cohortes observa que entre un 5% y un 15% no presentan enfermedad clínica durante largo tiempo (más de 10 años, por lo general) e incluso sus niveles de CD4+ permanecían estables. (8) Existen amplias variaciones individuales y la progresión puede ser más rápida, si la primoinfección fue sintomática (44) o si tras la misma, los niveles de linfocitos CD4+ fueron más bajos o la viremia más alta. Diversos cofactores ambientales, como coinfecciones por otros agentes, tóxicos o agentes físicos, así como factores dependientes del propio huésped o del virus, pueden influenciar la rapidez de la progresión de la infección por VIH. Tras numerosas comunicaciones al respecto, puede concluirse que sólo algunos factores pueden modificar el curso natural de la enfermedad. Determinados HLA del huésped una mayor edad o el perfil de quimoquinas y receptores celulares pueden facilitar la infección.

Los mejores predictores de laboratorio que anuncian la progresión de la enfermedad, son los niveles plasmáticos de carga viral y de linfocitos CD4+ (36) y desde hace varios años marcan la orientación terapéutica individualizadamente.

Una mayor carga viral, sobre todo superiores a 30 000-100 000 RNA-VIH cop/ml, constituye el mejor y más precoz marcador pronóstico de progresión.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH.

El enfoque terapéutico de la infección por VIH, para que sea global, incluye medidas preventivas, la atención a los aspectos sociales de la enfermedad, el apoyo psicológico y el tratamiento farmacológico. En este último apartado diferenciaríamos la administración de vacunas, aún en fase experimental, el correcto abordaje de las I.O., realizando profilaxis y tratamiento precoz, la administración de fármacos inmunomoduladores y la terapia antirretroviral. (29)

Los objetivos de la terapia antirretroviral son, y muy fundamentalmente, suprimir al máximo y por el mayor tiempo posible la carga viral, restaurar y/o preservar la función inmune, mejorar la calidad de vida y finalmente, por tanto reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con la infección por VIH.

La situación clínica del paciente, el grado de inmunodeficiencia existente, determinado por los niveles en sangre periférica de linfocitos CD4+ y el riesgo de progresión de la enfermedad basado en los niveles de carga viral plasmática y el

conteo de linfocitos CD4+, son los parámetros en los que se basará el clínico para monitorizar el tratamiento. El objetivo de conseguir niveles “indetectables”, es decir, por debajo de 50 cop/ml, se asocia con la más completa y perdurable inhibición de la replicación viral. Otros predictores de éxito son bajas viremias y altos niveles de CD4+ en situación basal, descenso rápido de la viremia y estricta adherencia al régimen terapéutico. (34)

Es controvertido el momento de iniciar tratamiento antirretroviral en la infección crónica por VIH. Existen beneficios y riesgos relacionados tanto con un comienzo precoz de la terapia, como con un comienzo más tardío. En la actualidad la actitud es más conservadora y considera prioritariamente los riesgos de la terapia precoz, como la influencia de un tratamiento largo en la calidad de vida, la presencia de los efectos secundarios de los fármacos y la limitación de opciones futuras de tratamiento.

| Fármaco | Dosis habitual | Comentarios | Principales efectos secundarios |
|---|---------------------------------------|---|---|
| Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos | | | |
| Zidovudina (AZT) | 250 mg /12 h o 200 mg /8 h | Eficacia en la prevención de la transmisión vertical del VIH | Anemia, macrocitosis, neutropenia, miopatía |
| Didanosina (ddl) | 200 mg (125 mg si peso < 60 Kg) /12 h | Debe tomarse con amortiguador del pH gástrico | Pancreatitis, neuropatía periférica |
| Zalcitabina (ddC) | 0,75 mg /8 h | - | Neuropatía periférica, úlceras orales |
| Estavudina (d4T) | 40 mg (30 mg si peso < 60 Kg) /12 h | - | Neuropatía periférica |
| Lamivudina (3TC) | 150 mg /12 h | El mejor tolerado del grupo | Escasos |
| Abacavir | 300 mg /12 h | El más potente del grupo | Reacción de hipersensibilidad |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos * | | | |
| Nevirapina | 200 mg /12 h | Rápido desarrollo de resistencias | Erupciones cutáneas |
| Delavirdina | 400 mg /8 h | Rápido desarrollo de resistencias | Erupciones cutáneas |
| Efavirenz | 600 mg /día | El más potente del grupo | Erupciones cutáneas, confusión, mareo |
| Inhibidores de la proteasa * | | | |
| Saquinavir | 600 mg /8 h | Escasa biodisponibilidad | Diarrea, náuseas, cefalea |
| Ritonavir | 600 mg /12 h | El más potente y el que presenta más interacciones medicamentosas | Frecuentes. Vómitos, diarrea, parestesias, hipertrigliceridemia, etc. |
| Indinavir | 800 mg /8 h | - | Hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis |
| Nelfinavir | 750 mg /8 h | - | Diarrea |
| Amprenavir | 1200 mg /12 horas | - | Diarrea, vómitos |

* Los fármacos de estos grupos, sobre todo los inhibidores de la proteasa, pueden presentar importantes interacciones con otros medicamentos.

2.2 CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA

DEFINICIÓN

Es la infección subaguda o crónica del sistema nervioso central ocasionada por el *Cryptococcus neoformans*. En la forma diseminada, la entidad tiene marcado tropismo por el sistema nervioso central y más del 50% de los casos informados tiene afección de este sistema. (4)

EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis debida a *C. neoformans* var. *neoformans* es una complicación habitual de la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), habiendo aparecido en 6,2% de los 274 150 casos de sida comunicados al Center for Diseases Control and Prevention hasta septiembre de 1993.(51)

Los pacientes sometidos al trasplante de un órgano sólido o a un tratamiento con glucocorticoides, y quienes padecen sarcoidosis, también están más expuestos a las infecciones por *C. neoformans* var. *neoformans*. Casi todas las infecciones están causadas por el serotipo A, aunque el serotipo D aparece en 20%

de los casos diagnosticados en Europa Occidental. La criptococcosis es una micosis de distribución geográfica universal, aunque la frecuencia de casos clínicos es mayor en África y América. (16)

Este microorganismo se encuentra en la tierra y la infección se produce por vía inhalatoria. Existen cuatro serotipos A,B,C,D. los serotipos A y D corresponden a la variedad neoformans, los B y C a la variedad gatti. (26)

La variedad neoformans vive en excrementos y nidos de palomas. Estos sustratos constituyen una habitad ideal, por su alto contenido en creatinina y nitrógeno y su concentración salina adecuada. En ellos se han encontrado formas viables de este hongo durante más de dos años. La luz solar destruye estos microorganismos. (15,26)

La variedad gatti solo ha sido reconocida en zonas tropicales o subtropicales de Australia, Asia, sur de California y América del Sur. Su hábitat esta relacionado con árboles del genero Eucaliptos, en cuya corteza y frutos se encuentra, así como en la tierra vecina a estos árboles. (15)

Con respecto a criptococosis (variedad neoformans) ligada al SIDA ocupa el cuarto lugar dentro de las enfermedades infecciosas graves en orden de frecuencia en Estados Unidos y Europa. En los países en desarrollo la incidencia de criptococosis ligada al SIDA es mayor, así en África central es, junto con la

Tuberculosis, la infección más común. Se calcula que el 3 al 5% de los enfermos con SIDA padecen criptococosis en Europa, esta proporción se eleva al 6 al 10% en los EE.UU. y Brasil y es alrededor de un 20% en el África Central. (11) En Perú, si bien no existen cifras oficiales, la frecuencia de Criptococosis en enfermos HIV+ rondaría en un 10% según un trabajo de investigación realizado 21 pacientes fallecidos con infección por VIH estadio SIDA en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM). (2)

Las formas progresivas de criptococosis, que afecta los distintos órganos de la economía entre ellos el Sistema Nervioso Central, están ligados o no a factores favorables que alteran los mecanismos defensivos. (24,31)

La Criptococosis en este grupo de pacientes se presenta cuando los recuentos de CD4 son inferiores a 200/mm³, aunque datos mas recientes indicarían que los niveles de CD4 que predisponen a la aparición de esta infección son de 50/mm³.

Como sucede con otras infecciones oportunistas la incidencia de criptococosis ha disminuido a medida que se instalo la terapia antirretroviral. (46)

ETIOPATOGENIA

El *Cryptococcus neoformans* se presenta como un hongo unicelular, esférico con una pared de doble contorno y un solo brote. Suele estar rodeado por una cápsula cuyo espesor a veces supera al diámetro de la levadura. (31)

Rhoda Benham en 1935, fue la primera persona en dividir las dos variedades del *Cryptococcus neoformans*. Evans en 1949, estableció que podían distinguirse tres serotipos a los que denominó A, B, C, y que los antígenos que determinaban estos serotipos estaban asociados con la cápsula polisacárida del hongo. Walter en 1966, y Wilson en 1968, siguiendo el mismo procedimiento de Evans, describieron un cuarto serotipo el cual denominaron serotipo D. Kown-Chung y cols, encontraron que los tipos A y D eran similares entre sí, pero a la vez diferentes de los serotipos B y C esto llevó a que se reclasificaran las especies de *Cryptococcus neoformans* en dos variedades: *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* para los serotipos A y D, y *Cryptococcus neoformans* variedad *gatti* para los serotipos B y C. Precisamente la cápsula es el elemento distintivo de mayor importancia. (15, 31, 47)

La infección se contrae al inhalar el hongo y pasar éste a los pulmones. La infección pulmonar suele desaparecer espontáneamente y a menudo es

asintomática. La diseminación hematológica silenciosa permite que el hongo aparezca en el cerebro y forme racimos de criptococos en las meninges, las áreas perivasculares de la sustancia gris cortical, en los ganglios basales y, en menor grado, en otras zonas del sistema nervioso central, la respuesta inflamatoria es extremadamente variable: en pacientes inmunodeprimidos los hongos no despiertan la reacción inflamatoria, y las masas de levaduras gelatinosas crecen en quistes pequeños dentro de la sustancia gris; completamente ocupadas por levaduras capsuladas, las que se encuentran rodeadas por unos pocos macrófagos y células linfocitarias son las lesiones clásicas “en pompas de jabón”, como si fuese un medio de cultivo enriquecido.

En pacientes inmunocompetentes las levaduras forman granulomas con presencia de macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño, puede haber también neutrófilos y supuración, así como una rara arteritis granulomatosa del polígono de Willis. (51)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y rara vez es fulminante, ya que el tiempo medio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la

enfermedad suele ser de 30 días, condicionado generalmente por la inespecificidad de los síntomas iniciales, lo cual lo hace indistinguible de otras infecciones (3)

La mayoría de los pacientes tienen una meningoencefalitis en el momento del diagnóstico, esta forma de la infección es siempre mortal si no se trata correctamente; la muerte se produce en cualquier momento desde dos semanas a varios años después de iniciarse los síntomas. Las primeras manifestaciones son: cefalea, náusea, marcha titubeante, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa. La fiebre y la rigidez de nuca suelen ser leves o nulas.

Con menor frecuencia, la criptococcosis da uno, masa ocupante cerebral, con Síndrome de hipertensión endocraneana y signos de foco.

Estas masas cerebrales reciben el nombre de Criptococomas o Torulomas, y se observan más frecuentemente en inmunocompetentes. (40)

En un tercio de los casos hay edema de papila en el momento del diagnóstico mientras que en 25% se observa parálisis de los nervios craneales, siendo típica su asimetría, es raro que haya otros signos de lateralización. Al empeorar la infección aparece el coma cada vez más profundo y signos de compresión del tallo encefálico. En la necropsia se observa edema cerebral en los casos más agudos e hidrocefalia en los más crónicos. (9,55)

DIAGNÓSTICO.

La aparición de fiebre y cefalea en un paciente con sida o con factores de riesgo para la infección por el VIH obliga a sospechar criptococosis, toxoplasmosis o linfoma del sistema nervioso central.

En la criptococosis es raro que existan signos de lesión focal en la resonancia magnética, la mayoría de las lesiones ocupantes de espacio de la criptococosis cerebral aparecen en pacientes infectados por *C. neoformans* var. *gattii*, que también causa meningitis. En los pacientes sin sida, la meningitis debida a *C. neoformans* se parece a la que ocasionan *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, o las metástasis de algún cáncer y la punción lumbar es el único recurso para acceso al diagnóstico.

En más del 50% de las meningitis criptocócicas en pacientes con sida se observa un LCR con mínimas alteraciones o un LCR normal (en un 25% a 30% de los casos, el LCR puede ser normal al principio). El estudio del LCR muestra una presión de apertura superior a 20 cm H₂O en más del 70% de los pacientes, y suele presentar una leve hiperproteinorraquia, glucorraquia normal o algo baja, y una discreta pleocitosis, con predominio de mononucleares. El recuento de células en LCR inferior a 20/mm³ se ha asociado a un peor pronóstico. Las concentraciones de adenosín desaminasa (ADA) están elevadas en la mayoría de los pacientes con

criptococosis meníngea. (61) Un frotis del sedimento del líquido cefalorraquídeo (LCR) centrifugado y teñido con tinta china demuestra la levadura encapsulada en más de la mitad de los casos. (51)

En los pacientes sin sida, la concentración de glucosa en el LCR está disminuida en la mitad de los casos, los niveles de proteínas suelen ser altos, y es frecuente encontrar pleocitosis linfocítica. Las alteraciones del LCR son menos notorias en los pacientes con sida, aunque el frotis teñido con tinta china resulta positivo con más frecuencia. (27, 26, 51)

| Características del LCR en criptococosis meníngea | | |
|--|---|-------------------------|
| Datos de laboratorio | Porcentaje de pacientes en los cuales se observa | |
| | No-HIV | HIV-seropositivo |
| >+20 glóbulos blancos/mm ³ | 97 | 13 - 31 |
| < 60% de glucemia 75 | 75 | 17 - 65 |
| > 45 mg/dl proteínas | 90 | 35 - 61 |
| Tinta china positiva | 60 | 72 - 80 |
| Antígeno positivo | >90 | 91 - 99 |

En aproximadamente 90% de los pacientes con meningoencefalitis criptocócica, incluidos los que tienen un frotis del LCR positivo, se encuentran antígenos capsulares en el LCR o en el suero, detectables con la técnica de aglutinación de látex; existe también el inmunoanálisis enzimático del antígeno criptocócico. Los resultados falsos positivos que de vez en cuando dan las pruebas diagnósticas mencionadas hacen que el cultivo sea la prueba diagnóstica concluyente. *C. neoformans* se encuentra muchas veces en la orina de los pacientes con meningoencefalitis. El hongo se demuestra en la sangre en 10 a 30% de los casos y la criptococemia es más común en los pacientes con sida. (45)

El diagnóstico definitivo de la criptococosis requiere el aislamiento mediante cultivo de tejidos o líquidos corporales. En la afectación extraneural, las tinciones y los cultivos adecuados de los tejidos nos permiten diagnosticar la criptococosis. El 100% de los pacientes con meningitis tiene un cultivo de LCR positivo. Además, mientras que en los individuos sin VIH los hemocultivos para criptococosis son positivos sólo en una tercera parte, en los pacientes con infección por el VIH los hemocultivos son positivos en un 66% a 80% de los casos. La TAC suele ser normal o presentar una leve atrofia o hidrocefalia. Hasta en un 15% de los casos pueden observarse criptococomas. La RMN es más sensible para detectar lesiones como criptococomas, nódulos miliares múltiples, inflamación meníngea o hidrocefalia. Sin embargo, ninguna imagen es

patognomónica. Las lesiones cerebrales por criptococos son raras, por lo que ante la presencia de lesiones cerebrales ocupantes de espacio hay que considerar otras causas más frecuentes como toxoplasmosis, linfoma, tuberculosis o sífilis (53).

PRONÓSTICO.

En pacientes HIV positivos se observa una tasa de mortalidad del 6 al 25% durante las 2 primeras semanas de tratamiento y del 40 al 70% a los 12 meses.

Hay factores de mal pronóstico para Criptococosis meníngea asociada al SIDA, ellos son:

- Presión de apertura del LCR elevada.
- Dopajes de TNF alfa por encima de 50 pg/ml. (Éste es un indicador de mala evolución clínica).
- Alteración del estado de conciencia.
- Criptococosis extrameníngea
- Títulos elevados de antígeno en LCR y suero
- Examen microscópico de LCR positivo.
- Hemocultivos positivos
- Hipogluorraquia.
- Menos de 20 leucocitos/mm³ en LCR.

En pacientes HIV negativos sin enfermedades subyacentes, el tratamiento adecuado cura la casi totalidad de los casos. Sin tratamiento la mortalidad es del 100%. (15)

PROFILAXIS.

No se aconseja que todos los pacientes infectados por el VIH reciban profilaxis frente a la criptococosis. Algunos estudios han demostrado que la administración de fluconazol o itraconazol puede reducir la incidencia de la infección en pacientes con CD4 por debajo de 50/ul. Sin embargo, la aparición de resistencias, la escasa frecuencia de la criptococosis, los efectos adversos de la medicación y su utilidad en el tratamiento de otras micosis, hacen que no se recomiende rutinariamente la profilaxis primaria de la criptococosis. En caso de utilización de algún antifúngico el empleo de fluconazol a dosis de 100-200 mg puede ser una opción razonable para los pacientes con recuentos de CD4+ menores de 50 células/ul. (34)

En los pacientes que han sufrido la enfermedad la profilaxis secundaria, o prevención de las recurrencias, se mantiene con fluconazol a dosis de 200 mg/día de por vida. El itraconazol puede ser una alternativa aunque se considera que el fluconazol es más efectivo en la prevención de las recaídas.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar las características de la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo 2005-2007.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la incidencia de criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA.
2. Especificar las características epidemiológicas del grupo de estudio según edad, sexo y tiempo de diagnóstico de infección por VIH.
3. Identificar los métodos de diagnóstico utilizados para determinar la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA.

4. Establecer los valores del test de ADA en el LCR en pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA.
5. Establecer los valores de CD4 en pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA.
6. Tipificar las características del LCR; presión intracerebral, proteínas, glucosa, aspecto del LCR en pacientes con criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA.
7. Indicar las manifestaciones clínicas más importantes en pacientes con criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA.
8. Establecer la tasa de letalidad por criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo: es una investigación *no experimental* porque no se manipulan las variables del estudio y se observan los fenómenos tal y como se presentan en la realidad.

Diseño: se trata de un trabajo *exploratorio* porque nuestro tema ha sido poco abordado y pretende darnos una visión general del problema en nuestra realidad, *descriptivo* porque su preocupación primordial radica en describir algunas características fundamentales de la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA, *restrospectivo* porque la información utilizada fue obtenida antes de la planeación del estudio.

4.2. UNIDADES DE ESTUDIO

a. POBLACIÓN

La población esta constituida por pacientes con diagnostico de criptococosis meníngea e infección por VIH/SIDA en el hospital Arzobispo Loayza de Lima durante el periodo 2005 – 2007.

En el 2005: 11 pacientes

En el 2006: 16 pacientes

Total: 39 pacientes

En el 2007: 12 pacientes

b. MUESTRA

La muestra está constituida por la totalidad de pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea e infección por VIH/SIDA en el hospital Arzobispo Loayza de Lima durante el periodo 2005 – 2007, es decir 39 pacientes, 100% de la población estudiada.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

- Paciente con diagnóstico de VIH/SIDA mediante los métodos de ELISA y confirmada por Western blot o IFI en estadio SIDA según los criterios de la CDC de 1987 y la revisión de 1993.
- Paciente con diagnóstico de criptococosis meníngea por examen de tinta china y/o cultivo de LCR, y/o prueba de látex para criptococo en LCR o suero.
- Edad de 15 años a más.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

- Pacientes con criptococosis en otros órganos o sistemas diferentes a la infección meníngea.

- Pacientes con enfermedad del SNC concomitante a la meningitis por criptococo.

4.3. MÉTODO TÉCNICO INSTRUMENTAL

a. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se obtuvo la información revisando retrospectivamente la Historia Clínica de cada uno de los pacientes con infección VIH/SIDA e infección meníngea por criptococos, archivadas en el departamento de estadística del hospital Arzobispo Loayza y las fichas de registro de la estrategia sanitaria nacional del control y prevención de las ITS y VIH/SIDA en el servicio de Infectología durante el periodo 2005- 2007, por tal motivo se elaboró una ficha para la recolección de datos para facilitar un mejor análisis y ordenamiento de la información obtenida.

b. PROCESAMIENTO DE DATOS

La técnica utilizada para el análisis y procesamiento de datos fue la tabulación, para lo cual se utilizará el sistema estadístico electrónico “Analyse it” y el programa de computación EXCEL de Microsoft Office.

4.4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Luego del procesamiento de la información se procedió a contrastar los resultados obtenidos con los objetivos de la investigación para poder así realizar la discusión, formular conclusiones y sugerencias.

Para la presentación de los resultados se empleo gráficos en círculo o pastel, de barras e histogramas con la finalidad de facilitar su interpretación.

4.5. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

Variable 1. Criptococosis meníngea: Enfermedad del SNC de curso generalmente sub-agudo o crónico; es mas frecuente en personas debilitadas por enfermedades de base, ocurre mas frecuentemente en pacientes con SIDA.

El agente etiológico es el *C. neoformans* cuyo hábitat esta en el guano de paloma y en ciertos árboles.

Variable 2. Pacientes infectados con VIH/SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y es un síndrome que afecta a los humanos infectados por VIH (Virus de Inmunodeficiencia humana). Se dice que una persona padece sida cuando su organismo, debido a la inmunodepresión provocada por el VIH no es capaz de ofrecer una respuesta inmune adecuada contra las infecciones.

4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | | | |
|--|---------------------------------|---|---|
| VARIABLES | SUB-VARIABLES | INDICADOR | ESCALA DE VALORES |
| Criptococosis meníngea | Método diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> - Tinta china (LCR) - Cultivo en LCR o hemocultivo - Aglutinación de látex (LCR o suero) | <p>+ ó -</p> <p>+ ó -</p> <p>+ ó -</p> |
| | Características del LCR | <ul style="list-style-type: none"> - ADA (LCR) - Presión de LCR - Glucosa - Proteínas - Aspecto | <p>+ ó -</p> <p>Valor en cm. de H₂O</p> <p>Numeral</p> <p>Numeral</p> <p>Turbio ó Transparente</p> |
| | Manifestaciones clínicas | <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Vómitos - Fiebre - Rigidez de nuca - Marcha titubeante - Confusión - Diplopía - Visión borrosa | <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> <p>Si/No</p> |

| Variables | Sub-variables | Indicador | Escala de valores |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Pacientes con VIH/SIDA | Edad | 20-25 | Si/No |
| | | 26-30 | Si/No |
| | | 31-35 | Si/No |
| | | 36-40 | Si/No |
| Pacientes con VIH/SIDA | Edad | 41-45 | Si/No |
| | | 46-50 | Si/No |
| | | 51-55 | Si/No |
| | | 56-60 | Si/No |
| Pacientes con VIH/SIDA | Sexo | Masculino Femenino | Si/No |
| | Tiempo de Enfermedad por VIH | Número de años con VIH | Numeral |
| | CD4 | CD4/mm3 | >200 100-200 <100 |

RESULTADOS

TABLA NRO.1

**INCIDENCIA DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES
INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO
LOAYZA, 2005 – 2007**

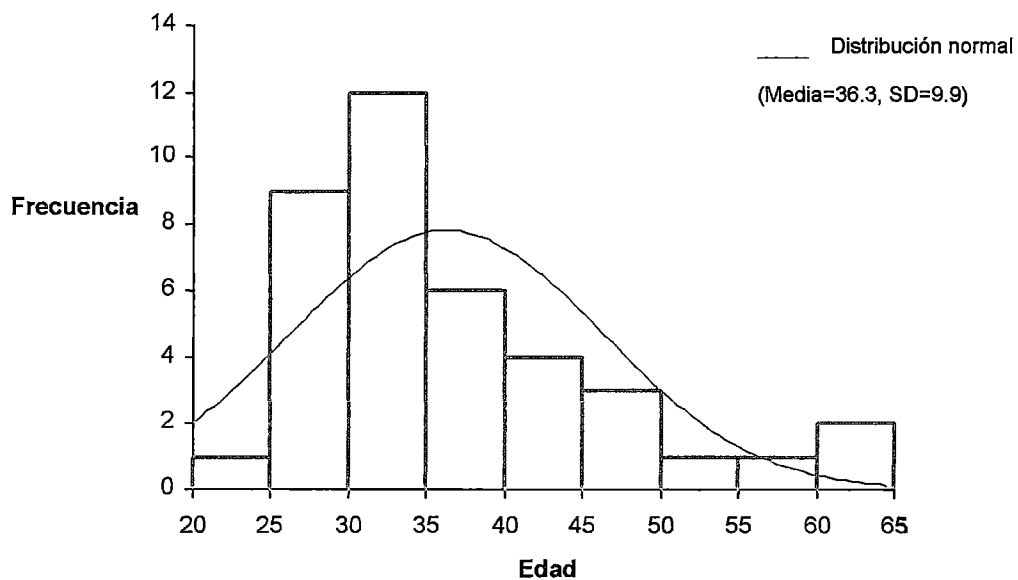
| | |
|---|------------|
| Total de casos diagnosticados con criptococosis meníngea | 39 |
| Total de casos diagnosticados con VIH/SIDA | 618 |

$$\text{Incidencia de criptococosis meníngea} = \frac{39}{618} \times 100\% = 6,3 \%$$

Se realizó un estudio retrospectivo en 39 pacientes con criptococosis meníngea y VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza, entre los años 2005 y 2007 que representaron 6,3 % del total de pacientes con infección por VIH/SIDA, según la fórmula de incidencia acumulada y los datos que se muestran en la tabla nro. 1.

GRÁFICO NRO. 1

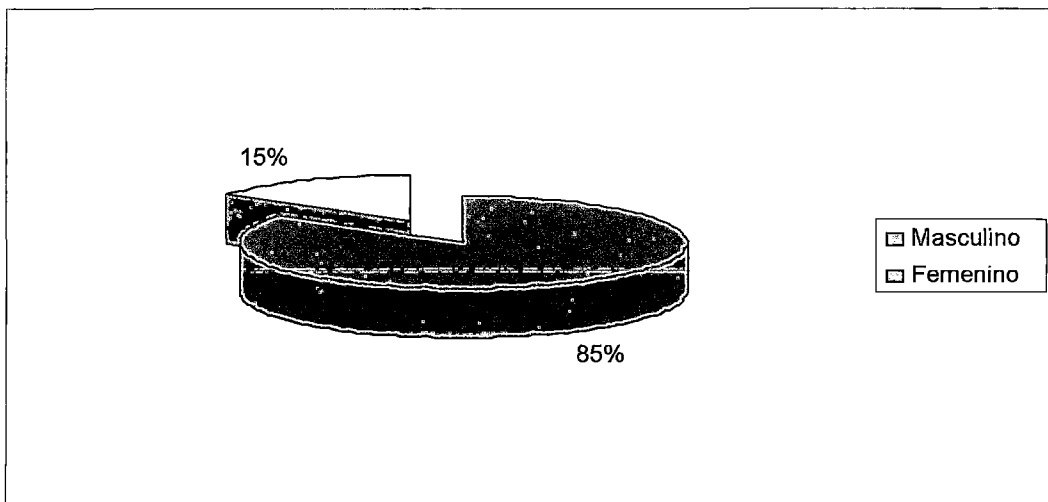
FRECUENCIA DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA SEGÚN EDAD



En el gráfico nro. 1, observamos la frecuencia de criptococosis meníngea en pacientes con VIH/SIDA según edad. Podemos destacar que de los 39 pacientes estudiados, el mayor número, 11 (28,21%), tenía entre 31-35 años de edad con una edad media de 36 años (límites 24 - 63 años)

GRÁFICO NRO. 2

FRECUENCIA DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA SEGÚN SEXO



En el gráfico nro. 2 vemos la predominancia del sexo masculino (33) sobre el femenino (6) con un porcentaje de 85% y 15% respectivamente.

TABLA NRO. 2

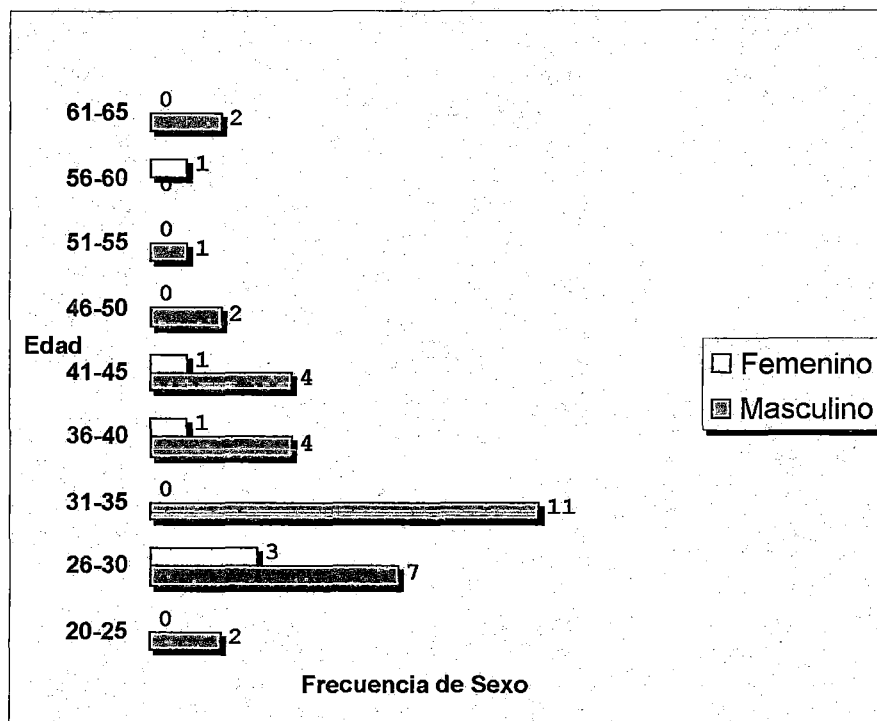
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE SEXO SEGÚN EDAD DE PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA DE LIMA, 2005-2007.

| Edad | Masculino | Femenino | Total |
|-------------|------------------|-----------------|--------------|
| 20-25 | 2 | 0 | 2 |
| 26-30 | 7 | 3 | 10 |
| 31-35 | 11 | 0 | 11 |
| 36-40 | 4 | 1 | 5 |
| 41-45 | 4 | 1 | 5 |
| 46-50 | 2 | 0 | 2 |
| 51-55 | 1 | 0 | 1 |
| 56-60 | 0 | 1 | 1 |
| 61-65 | 2 | 0 | 2 |

Relacionando el sexo según la edad de los pacientes estudiados, observamos que la frecuencia máxima corresponde al sexo masculino en el rango de edad 31-35 años, a diferencia del sexo femenino donde la máxima frecuencia se encuentra en el rango de edad 26-30 años como muestra la tabla nro. 2.

GRÁFICO NRO.3

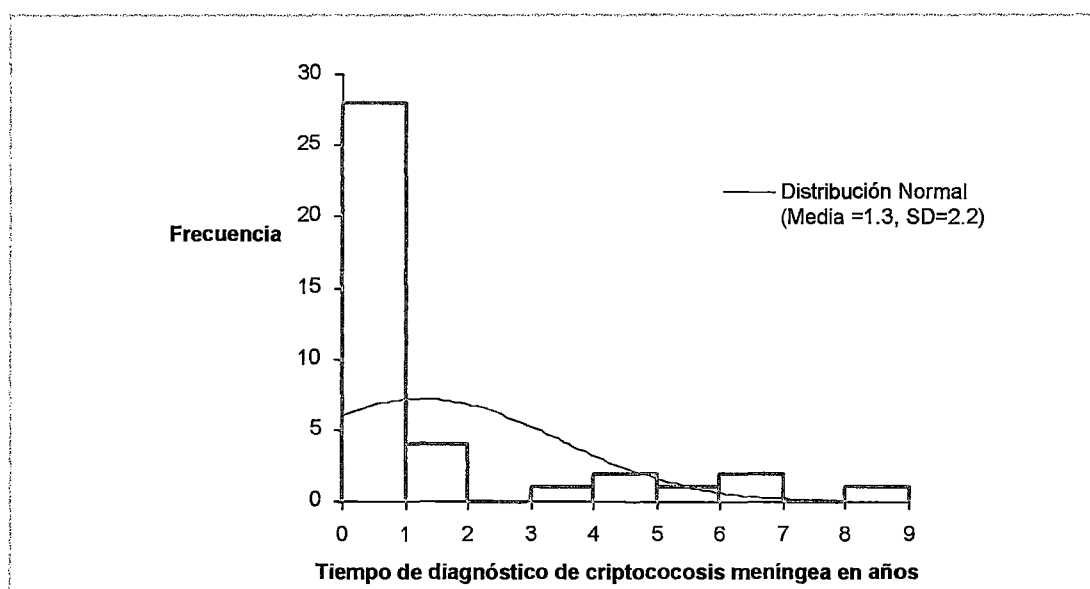
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE SEXO SEGÚN EDAD



En el gráfico nro. 3 observamos claramente la diferencia de frecuencia de criptococosis meníngea entre el sexo femenino y masculino, siendo más frecuente en éste último.

GRÁFICO NRO.4

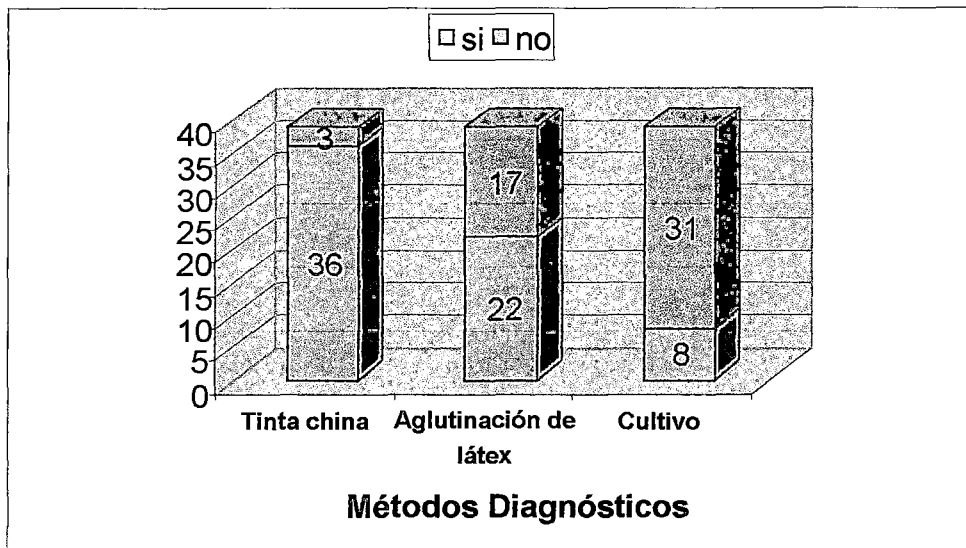
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DEL TIEMPO EN AÑOS DE DIAGNÓSTICO DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA DESDE EL DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA



En el gráfico nro. 3 observamos que la mayoría de pacientes fueron diagnosticados de criptococosis meníngea dentro del primer año de haber sido diagnosticados con VIH/SIDA, constituyendo el 74.4%, con una media de antigüedad de diagnóstico de VIH de 1,3 años (IC 95%).

GRÁFICO NRO. 5

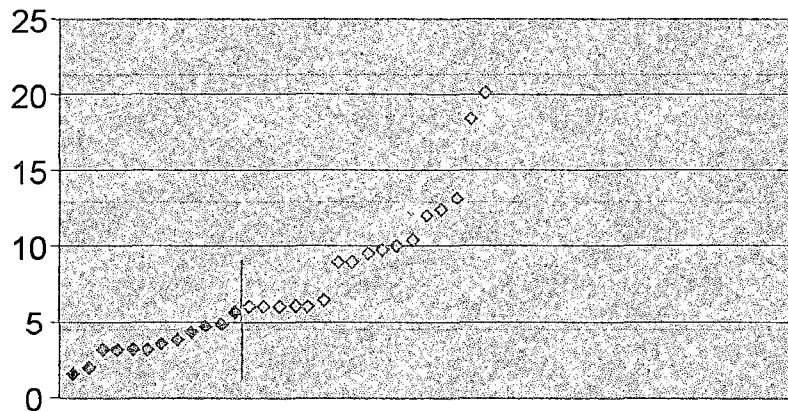
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS PARA DIAGNOSTICAR CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA



En todos los pacientes el diagnóstico de meningitis criptocócica se realizó por el hallazgo de criptococo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por examen directo (Tinta China) en 36 (92,3%), por aglutinación de látex para criptococo en 22 (56,4%), por cultivo en 8 (20,5%), por los 3 métodos en 5 (12,8%).

GRÁFICO NRO. 6

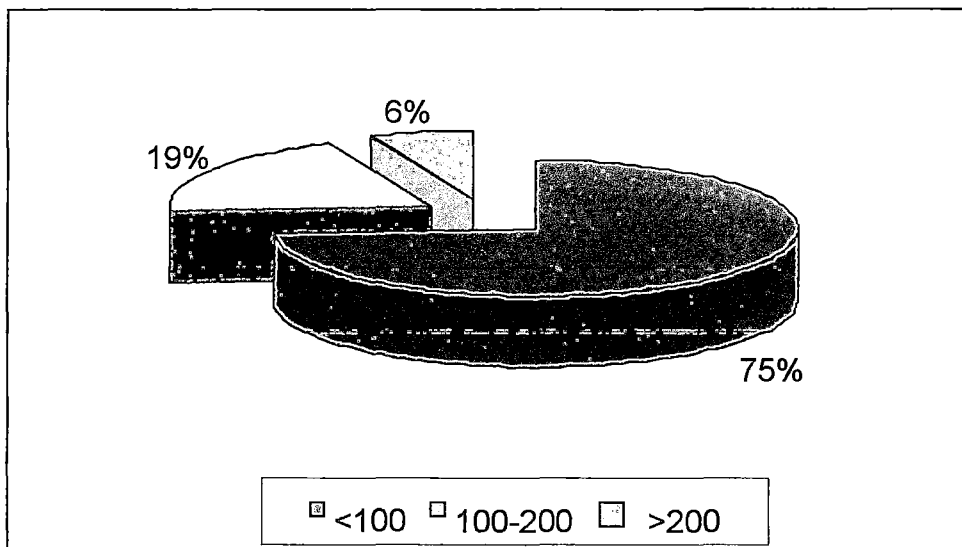
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS VALORES DEL TEST DE ADA EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA



En el gráfico nro. 6, observamos la frecuencia de valores del Test de ADA en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis por criptococo, el cual se realizó en 29 pacientes (74,4%), siendo positivo en 17 pacientes constituyendo el 58,6%.

GRÁFICO NRO. 7

VALORES DE CD4 EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA



En el gráfico nro.7, observamos los valores de CD4 en 31 pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA, 29 (93,6%) tienen valores por debajo de 200 CD4/mm³, además podemos destacar que 75% tienen valores menores a 100 CD4/mm³.

TABLA NRO. 3

**CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN
PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON
VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007**

| Presión de apertura | Proteínas | Glucosa | Aspecto |
|----------------------------|------------------|----------------|-----------------|
| 12 | 48 | 44 | cristal de roca |
| | 32,4 | 50 | cristal de roca |
| | 368 | 85 | turbio |
| 40 | 83,2 | 31 | turbio |
| | 37 | 44 | cristal de roca |
| 5 | 50 | 43 | turbio |
| 5 | 107 | 36 | cristal de roca |
| 65 | 54 | 27 | turbio |
| | 198 | 46 | turbio |
| 35 | 10 | 5 | cristal de roca |
| | 92 | 5 | turbio |
| | 127 | 29 | turbio |
| 45 | 75 | 25 | cristal de roca |
| 30 | | 24 | turbio |
| 25 | 210 | 29 | cristal de roca |
| 40 | 215 | 21 | cristal de roca |
| 37 | 26 | 49 | cristal de roca |
| 12 | 88 | 33 | cristal de roca |
| | 91 | 22 | cristal de roca |
| 32 | | | turbio |
| 0 | 53 | 47 | turbio |
| 8 | 115 | 27 | cristal de roca |
| 12 | 116 | 31 | cristal de roca |
| 22 | 97,6 | 24 | cristal de roca |
| 18 | | 39 | cristal de roca |
| | 57 | 35 | cristal de roca |
| | 41 | 38 | cristal de roca |
| 8 | 62 | 37 | cristal de roca |
| 50 | 140 | 14 | turbio |
| | 72 | 28 | cristal de roca |
| 8 | 107 | 46 | turbio |
| 25 | 329 | 25 | cristal de roca |

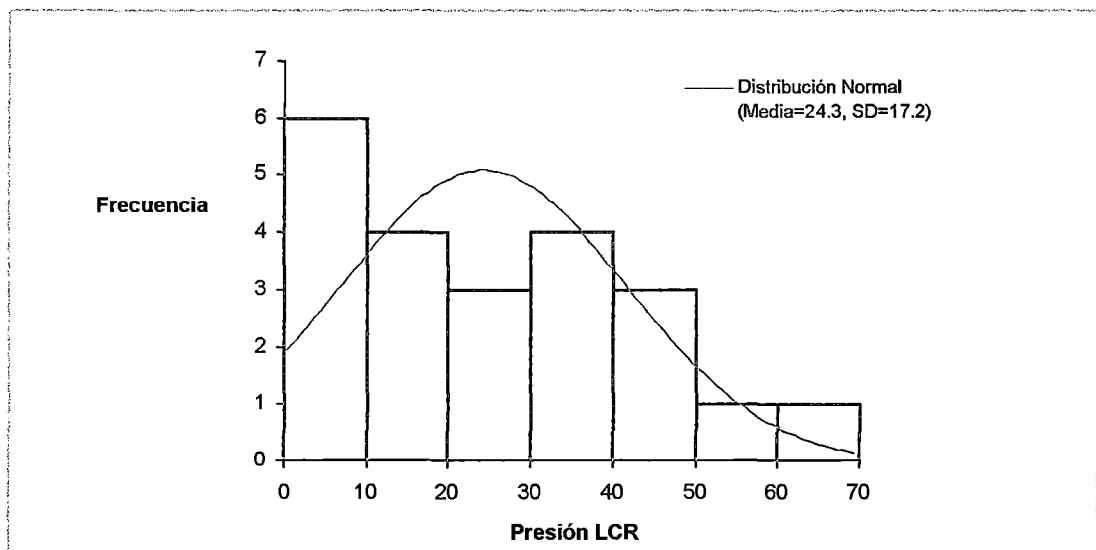
| SE REALIZÓ EL EXAMEN | PRESIÓN | PROTEÍNAS | GLUCOSA | ASPECTO |
|-----------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| SI | 22 | 29 | 31 | 32 |
| NO | 17 | 10 | 8 | 7 |

En la tabla nro. 3 observamos las características del líquido cefalorraquídeo. Dichos estudios se realizaron en la mayoría de los pacientes, siendo de ayuda para el diagnóstico confirmatorio de criptococosis meníngea en pacientes con VIH/SIDA.

La presión de apertura del LCR fue reportada en 22 pacientes (56,4%). Asimismo el análisis de LCR que incluye valores de proteínas, glucosa, y aspecto se realizó en 31 pacientes (80%).

GRÁFICO NRO. 8

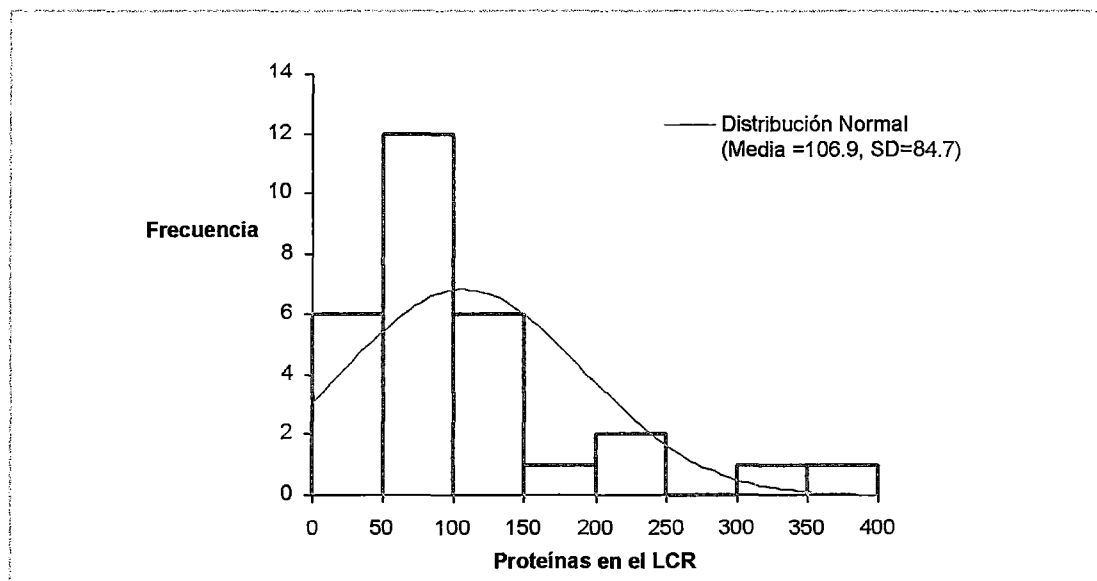
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LA PRESIÓN DE APERTURA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007



En el gráfico nro. 8 observamos los valores de la presión de apertura del LCR, obtenidos en 22 pacientes, por punción lumbar, cuyos valores están expresados en cm. de H₂O. Podemos destacar una media de 24,3 cm. de H₂O, 12 pacientes presentaron valores mayores a 20 cm. de H₂O siendo el rango normal de 5-20 cm. de H₂O.

GRÁFICO NRO. 9

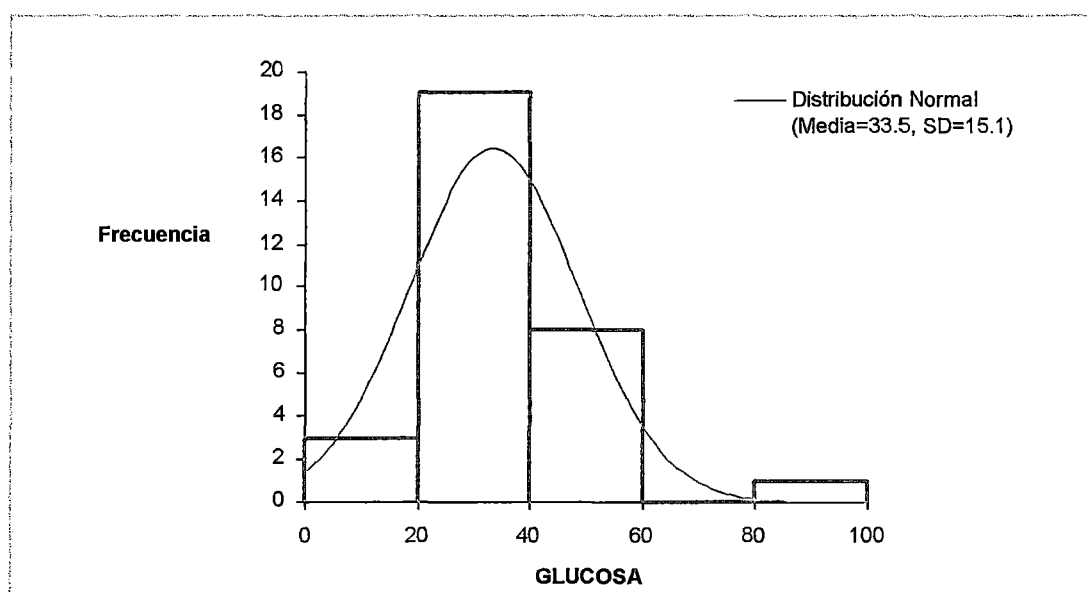
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS VALORES DE PROTEÍNAS EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007



En el gráfico nro. 9, podemos observar proteinorraquia superior a 45 mg/dl en 83% de los 29 pacientes con diagnóstico de meningitis por criptococo.

GRÁFICO NRO. 10

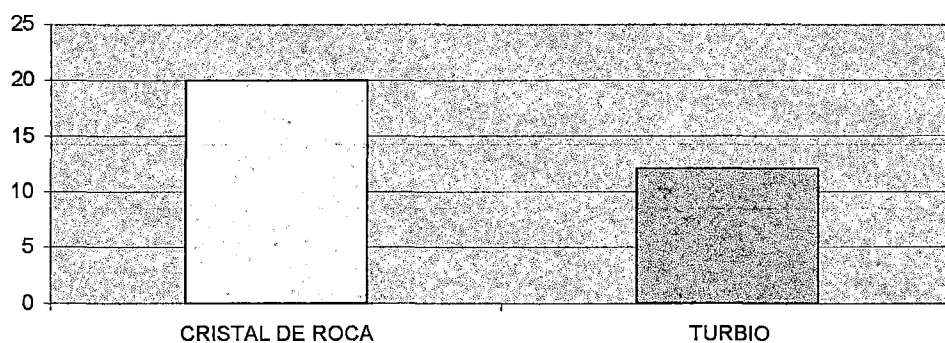
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE GLUCOSA EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007



En el gráfico nro. 10, observamos los valores de glucosa en el LCR inferiores a 50 mg/dl en 97% de los 31 pacientes que cuentan con dicho dato en su historia clínica.

GRÁFICO NRO. 11

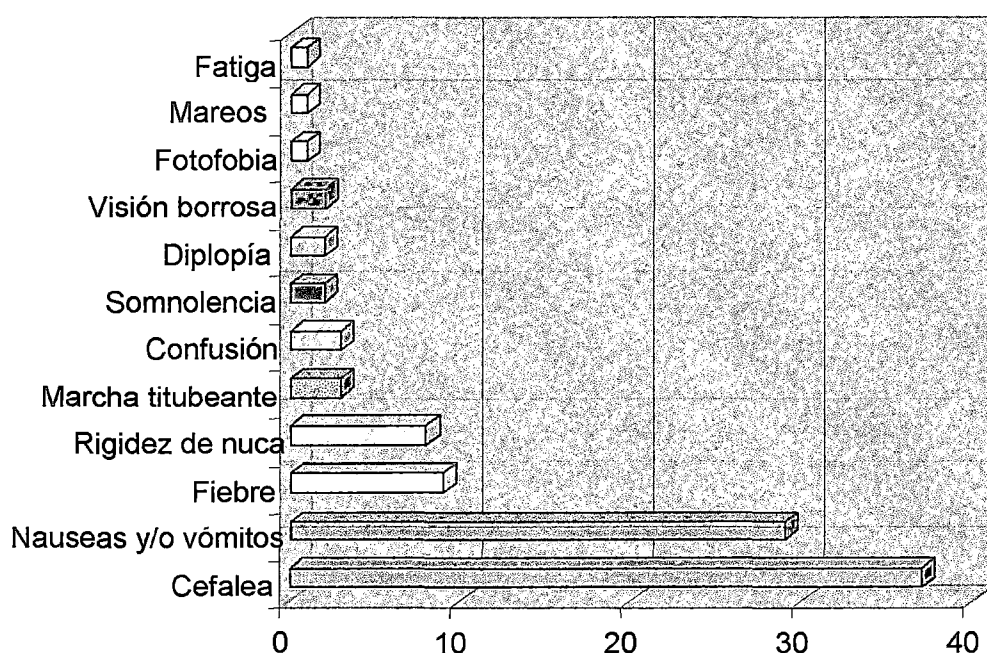
ASPECTO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007



Evaluando el aspecto del LCR en el gráfico nro. 10, vemos que la mayoría de los pacientes (62,5%), presentan un LCR transparente o cristal de roca a pesar de tener diagnóstico de criptococosis meníngea.

GRÁFICO NRO. 12

SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA-LIMA, 2005-2007



En el gráfico nro. 12 se observan las manifestaciones clínicas mas frecuentes en pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA, siendo la cefalea el síntoma mas frecuente 95%, nauseas y vómitos en el 74,4%, fiebre 23,1%, rigidez de nuca 20,5%, marcha titubeante y confusión con 7,7% cada uno, vemos somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, mareos y fatiga como los síntomas menos frecuentes.

TABLA NRO. 4

**LETALIDAD POR CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN
PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL
ARZOBISPO LOAYZA, 2005 – 2007**

| | |
|---|-----------|
| Total de fallecidos por criptococosis meníngea | 6 |
| Total de casos diagnosticados con criptococosis meníngea | 39 |

$$\text{Tasa de Letalidad} = \frac{6}{39} \times 1\,000 = 153,8$$

En la tabla nro. 4 podemos observar el número de pacientes que fallecieron por criptococosis meníngea como causa principal de muerte, siendo la tasa de letalidad de 153,8 por cada 1 000 pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea e infectados con VIH/SIDA durante el período 2005-2007.

DISCUSIÓN

La criptococosis meníngea había sido bien definida antes de la era del SIDA, planteándose una serie de factores de mal pronóstico, entre los que se incluía la presencia de una enfermedad maligna o de tratamiento esteroideo, una tinta china positiva y cultivos en LCR (2, 27).

La criptococosis meníngea, en el contexto de la infección por VIH, ha sido descrita como una infección oportunista de aparición tardía. Alrededor de 6 a 13% de todos los enfermos con sida son infectados por *Criptococos* y este hongo genera la infección oportunista de inicio en más de 50% de todos los enfermos con sida, así lo revela el Dr. Teodoro Carrada Bravo en la Revista mexicana de Patología Clínica el año 2003. (51, 57). Datos mas actuales son comunicados al Center for Diseases Control and Prevention hasta octubre del 2005, siendo la incidencia anual de 2-7 casos por 1 000 personas infectadas con VIH/SIDA.

En nuestro estudio la incidencia de la criptococosis meníngea en pacientes con SIDA fue 6,3%, encontrándose dentro de los rangos reportados anteriormente. A diferencia de otros trabajos, hemos observado que el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea, está entre los 31 - 35 años

(28,3%), ocupando el segundo lugar el grupo que oscila entre los 26-30 años (25,6%), lo cual visto en conjunto da 53.9%. Es así una enfermedad que ocasiona la muerte en un grupo de adultos jóvenes. (40)

De los 39 pacientes con infección por criptococo, 33 eran varones (85%) y 6 mujeres (15%), con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años (IC 95% 31-38). Cuando relacionamos el sexo y la edad de nuestra muestra, observamos que la mayor frecuencia se encuentra entre rangos de edades diferentes, así vemos que la mayor frecuencia del sexo masculino se encuentra en el rango de edad 31-35 años a diferencia de la mayor frecuencia del sexo femenino cuyas edades se encuentran en el rango 26-30 años.

Se obtuvo la fecha de diagnóstico de la infección por VIH de todos los pacientes de la muestra, y evidenciamos una media de antigüedad de diagnóstico de 1,3 años. Es importante recalcar que la infección meníngea por criptococos fue enfermedad definitoria de VIH/SIDA en 13 casos (33,3%), lo que quiere decir que en 1/3 de los casos, dicha infección hizo que los pacientes fueran diagnosticados de SIDA.

El cultivo y aislamiento del hongo se considera la prueba de oro; sin embargo, la demostración directa de levaduras encapsuladas en preparaciones

utilizando tinta china en el líquido cefalorraquídeo es suficiente para iniciar una terapia antifúngica específica. El examen directo con tinta china presenta una sensibilidad de 96,3% en los casos de sida según los datos publicados en el volumen 10 de la revista de la Asociación Colombiana de Infectología en el año 2006.

No obstante, la mejor opción para el diagnóstico de la micosis en términos de alta sensibilidad y rápida obtención de resultados, es la detección de antígenos polisacáridos de la cápsula (AgPC) mediante la prueba de aglutinación con partículas de látex en líquido cefalorraquídeo, suero u orina (3).

En un estudio retrospectivo en 21 pacientes fallecidos con meningitis por criptococo y SIDA entre enero de 1991 a diciembre de 1994 en el Hospital Nacional Dos de Mayo se identificó el criptococo en LCR por examen directo en 16 (76,2%), cultivo en 3 (14,2%) y por ambos métodos en 2 (9%) siendo similares a otros trabajos (2). En nuestro trabajo, se realizó el diagnóstico de criptococosis meníngea por estudio del LCR utilizando examen directo ó Tinta China en 36 (92,3%), por aglutinación de látex para criptococo en 22 (56,4%), por cultivo en 8 (20,5%), por los 3 métodos en 5 (12,8%).

Las concentraciones de adenosín desaminasa (ADA) están elevadas en la mayoría de los pacientes con criptococosis meníngea. (57)

Afirmación corroborada por nuestros hallazgos siendo positivo en 17 pacientes de los 29 en quienes se realizó este examen constituyendo el 58,6%.

La meningitis criptocócica ocurre en aquellos pacientes con SIDA que presentan compromiso inmunológico con una importante depresión en su inmunidad mediada por células. En un estudio realizado en Argentina, se estudiaron en forma retrospectiva 148 casos de pacientes con infección por VIH desde septiembre de 1996 hasta agosto de 1999 por L. S. Mónaco, F. Silva Nieto, E. Warley y M. R. Cervelli en el Hospital Diego Paroissien, se determinó que en casi la totalidad (90%) de los casos estudiados el valor de CD4+ fue menor que 200, salvo en 2 casos, 1 de los cuales podría explicarse como una falla en el diagnóstico, porque sólo se obtuvo resultado positivo de tinta china con cultivo negativo. 27). De manera similar, en nuestro trabajo obtuvimos valores de CD4 en 31 pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA, 29 (93,6%) tienen valores por debajo de 200 CD4/mm³, además podemos destacar que 75% tienen valores menores a 100 CD4/mm³, lo que nos indica un importante compromiso inmunológico en nuestra muestra.

El estudio del LCR es fundamental. Obtuvimos valores de la presión de apertura del LCR mayores a 20 cm. de H₂O en 12 pacientes siendo el rango normal de 5-20 cm. de H₂O. La cantidad de proteínas fue superior a 45 mg/dl en

83% de los pacientes y los valores de glucosa observados fueron inferiores a 50 mg/dl en 97% de los pacientes estudiados. Evaluando el aspecto del LCR, el 62,5%, de los pacientes presentaron un LCR transparente o “cristal de roca”.

A diferencia de la bibliografía que afirma que las alteraciones del LCR son menos notorias en los pacientes con sida, (Saag M.S. en el artículo titulado Cryptococcosis and other fungal infections, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis) (47), vemos claramente los cambios significativos en el LCR, reportados anteriormente.

La presentación clínica de meningitis criptocócica asociada al SIDA es de curso insidioso, destacándose la presencia de malestar general, fiebre, cefalea en un 80% de los casos, la ausencia de signos meníngeos en el 50%, siendo poco frecuente la focalización neurológica o las convulsiones (2, 40, 51), de forma similar en nuestros pacientes los síntomas y signos predominantes fueron cefalea (95%), náuseas, vómitos (74,4%) y fiebre (23,1%).

Sin tratamiento, la criptococosis es mortal. Con el tratamiento antifúngico actual el pronóstico de la criptococosis asociada al sida ha mejorado significativamente y la mortalidad durante la fase aguda se sitúa en torno al 6%-12% (57)

En la pimeros años de meningitis y SIDA se observó una mortalidad del 58%, que disminuyó a 17-37% en años posteriores, con un porcentaje elevado de fallecidos en las dos primeras semanas de tratamiento (2). Probablemente, el porcentaje de criptococosis meníngea y mortalidad elevados en el trabajo de Alejandro Fernández y cols., titulado Meningitis Criptocócica y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Nacional Dos de Mayo, se debió a varios factores: 1) La mayoría de pacientes acudían al hospital en estadio SIDA-terminal, 2) Abandono de tratamiento por el costo elevado, por no contar la mayoría con recursos 3) Demora en el inicio del tratamiento, también en relación a los anteriores puntos.

En nuestro estudio el número de pacientes que fallecieron por criptococosis meníngea, como causa principal de muerte, fueron 6; siendo la tasa de letalidad de 153,8 por cada 1 000 pacientes con criptococosis meníngea infectados con VIH/SIDA.

CONCLUSIONES

Primera:

La incidencia de criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA fue 6,3%, siendo una incidencia mediana y significativa, coincidiendo los estudios revisados y con los casos reportados al Center for Disease Control and Prevention.

Segunda:

Los adultos jóvenes (26-35 años de edad) de sexo masculino fueron los más afectados con esta enfermedad. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y la criptococosis fue menos de un año, cabe destacar que la criptococosis meníngea fue la enfermedad que condujo al diagnóstico de SIDA en un tercio de los pacientes estudiados.

Tercera:

En el diagnóstico de criptococosis meníngea, se utilizaron los métodos de tinta china, aglutinación de látex y cultivo, siendo el examen directo o tinta china el mayormente utilizado.

Cuarta:

Los valores del Test de ADA fueron positivos en el 58,6% de los pacientes, lo que indica una alta sensibilidad de este examen en criptococosis meníngea, y no solamente para el diagnóstico de Tuberculosis.

Quinta:

Los pacientes de nuestro estudio tuvieron un compromiso inmunológico muy importante según los valores muy bajos de CD4.

Sexta:

Las alteraciones del LCR fueron de particular importancia en nuestro trabajo ya que, a diferencia de lo descrito en la bibliografía que manifiesta cambios mínimos o discretos, mostraron cambios evidentes.

Sétima:

Las manifestaciones clínicas más importantes que presentaron nuestros pacientes fueron cefalea, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, confusión, y marcha titubeante.

Octava:

La criptococosis meníngea es una causa importante de muerte, confirmándose este dato en nuestro estudio con una letalidad de 15%.

Novena:

Se determinó las características de la criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA en nuestro medio, siendo muchas de ellas similares a estudios internacionales; cabe destacar que en ésta investigación el estudio del LCR y el conocimiento de las manifestaciones clínicas, fueron de gran importancia ya que permitió diagnosticar oportunamente a estos pacientes, y así disminuir la morbi-mortalidad por esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

1. Realizar más estudios sobre las características de las diferentes enfermedades oportunistas, causantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados con VIH, ya que nuestro país no se encuentra exento de esta pandemia.
2. Recomendamos mayor accesibilidad del personal de salud evaluado y calificado para la obtención de datos de estos pacientes en nuestra ciudad, que permitan conocer y mejorar el estado de salud de esta parte de nuestra población.
3. Crear una base de datos sobre la evolución de los pacientes con VIH en todos los hospitales y centros de Salud que cuenten con la estrategia sanitaria nacional del control y prevención de las ITS y VIH/SIDA, y así poder hacer seguimiento sobre el estado inmunológico de los pacientes con VIH/SIDA.
4. Informar y concientizar a la población sobre el avance de esta enfermedad y las alternativas de tratamiento que el Estado y otras instituciones otorgan para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) AIDS: Proposed WHO criteria for interpreting results form western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. Wkly Epidemiol Rev 1990; Vol. 37: 281-8.
- 2) Alejandro Fernández y colaboradores. Meningitis Criptococócica y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1996. Vol. 57. Número 4: 1-8.
- 3) Ángel González, Ángela María Tobón. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA 2006. Vol. 10 (4), : 279-288
- 4) Ángela Restrepo M., Jaime Robledo R. Fundamentos de medicina. Enfermedades infecciosas. Corporación para investigaciones Biológicas. Quinta edición. Medellín – Colombia. 1996: 257-263
- 5) Branson B. Rapid Test for HIV antibody. AIDS Reviews 2000; Vol 2: 76-83.
- 6) Brodie S, Sax P. Novel approaches to HIV antibody testing. AIDS Clin. Care 1997; Vol. 9: 1-10.

- 7) Buirra E, Gatell JM, Miro JM et al. Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. *Immune Defic. Syndr.* 1992; Vol. 5: 737-742
- 8) Cao Y, Qin L, Zhang L, Safit J, Ho D. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; Vol 332: 209-217
- 9) Cano-Domínguez C, Villarreal-Urenda C, Estrada-Aguilar JL, Gómez-Campos G, Ramírez-Cruz F. Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aspectos clínicos, paraclínicos y terapéuticos. *Rev. Med (Mex)* 1989; Vol. 27: 175-179.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons, 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Vol. 51: 1-46.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly rep.* 1999; Vol 8:1-27, 29-31.
- 12) De Simone J, Pomerantz R, Babinchack T. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; Vol 133: 447-54
- 13) Diccionario enciclopédico ilustrado de Medicina DORLAND, 25° Edición. Editorial Mc Graw – Hill Interamericana. España 1998.

- 14) Dr. Eduardo Ticona Chávez. Conocimientos actuales y retos en la infección VIH y el SIDA. Revista diagnóstico Vol. 44. Número 4. Oct-Dic05. Páginas 159-161.
- 15) Dra. Mónica Lylion Lema, Dr Luis Alberto Santos. Criptococcosis meníngea. Hospital Interzonal Dr. Prof. Luis Güemes Haedo. Asociación medica Argentina. 2005. Rev. 4.
- 16) Ellis D, Pfeiffer TJ. Ecology life cycle and infections propagule of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 1990; Vol 336: 923-925
- 17) Fransi Galiana, Luis. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico del SAP de Vigo Centro, SERGAS-Vigo. Guías Clínicas en Atención Primaria: VIH/SIDA. España Guías Clínicas 2002; Vol. 2 (17)
- 18) Gonda MA, Braun MJ, Clements JE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type III shares sequence homology with a family of pathogenic lentiviruses. Proc Natl Acad Sci 1986; Vol 83. Páginas 4007-4011 Kwon-Chung KJ; Sorrel TC; Dromer F. et al. Cryptococcosis clinical and biological aspects. Med Mycol 2000. Capítulo 38: 205-13.
- 19) Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto Salvador Pérez Cortés, Manuel Cayón Blanco y Begoña Esquitino del Río. Guía práctica. 2002. Capítulo 5. 85-93
- 20) Holguín A, Rodés B, Soriano V. Epidemiología molecular del VIH. Manual del Sida. (4ª edición). Barcelona. Permanyer 2001: 129-139.

- 21) Holguín A, Soriano V. Origen y evolución del virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin. Barcelona; 2000; Vol.115: 775-78.
- 22) Infecciones oportunistas pulmonares en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del instituto nacional de enfermedades respiratorias, 1991-2001 Rev Inst Nal Enf Resp Méx 2003; Vol. 16(1):6-10
- 23) Iribarren JA, Camino X, Arrizabalaga J, Rodríguez-Arondo F, VonWichmann MA. Impacto clínico y asistencial de los nuevos tratamientos antiretrovirales. Infección por VIH 1999. Madrid: Doyma; 1999; 169-198.
- 24) Jairo Lizarazu et al. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005, Revista Infectio 2006. Vol 10(4): 226-231.
- 25) Kenneth G. Castro, M.D. John W. Ward, M.D. et al. Revised classifications system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS 1992; Vol. 41: RR-17.
- 26) Kwong-Chung KJ. A new genus *Filobasidiella* the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. Mycology 1975; Vol 67: 1197-1200.

- 27) L. S. Mónaco y colaboradores. Criptococosis meníngea asociada al SIDA en el Hospital Diego Paroissien. Laboratorio Central, Sección Microbiología, Biblioteca virtual Buenos Aires, Argentina. Páginas 1-5.
- 28) Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Department of Medicine, University of California School of Medicine, Microbiol Mol Biol Revista. 1993 March; Vol. 57:183-289
- 29) López de Bernaldo de Quiros .Inmunoterapia en la infección por VIH. Infección por VIH 2000, Madrid: Doyma; 2001; Vol. 147-164.
- 30) Mark H. Beers, M.D. y Robert Berkow, M.D., Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El manual de Merck. décima edición española. Madrid 2003; 1320-1325.
- 31) Maria Teresa Baró Tomas. Tesis Doctoral Epidemiología de la criptococosis en España, Caracterización de los aislados de Criptococos Neoformans. Universidad autónoma de Barcelona. Barcelona, 2002.
- 32) Manifestaciones bucales e infecciones oportunistas mas frecuentes encontradas en 208 pacientes con infección por VIH/SIDA. Tovar Vilma Jefe del Servicio de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas "Dra. Elsa La Corte" (SAPEI). Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela 10/03/2002, Vol. 40. Número 3.

- 33) McNaghten, AD; Hanson, DL; Jones, JL; Dworkin, MS; Ward, JW. and the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. AIDS 1999. Capítulo 13: 1687-95
- 34) MED. José Bernardo Pérez Cuevas. Tesis Doctoral "Influencia del tratamiento antirretrovírico de Gran actividad en la incidencia de las Infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por VIH-1 y en la Mortalidad" Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina, Barcelona, Noviembre, 2001
- 35) Mellors J, Rinaldo C, Gupta P et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; Vol. 272: 1167-70.
- 36) Mellors J, Muñoz A, Giorgi J et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-1 infection. Intern Med 1997; Vol. 126: 946-54.
- 37) Mendoza C, Machuca A, Soriano V. Diagnostico y carga viral del VIH. Manual del SIDA (4ª edición). Barcelona 2001; 46-60.
- 38) Meyohas MC. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. Clin Infect Dis 1995; Vol. 21: 728-732.
- 39) Murakawa GJ. Cutaneous Cryptococcosis infections and AIDS: Report of 12 cases and review of the literature. Arch Dermatol 1996: Vol. 132: 545-553.

- 40) Negroni, R., Micosis asociadas al SIDA. Sida y enfermedades asociadas, 2º. Edición FUNDAI, 2001:305-310
- 41) Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of HIV-1 infection. American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1991; Vol. 41: 778-85.
- 42) Oficina General de Epidemiología Situación del VIH/SIDA en el Perú. Boletín Epidemiológico Diciembre 2006.
- 43) ONUSIDA/07.27S Situación de la epidemia de SIDA diciembre 2007. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007. (versión española, diciembre de 2007).
- 44) Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. Kaet PM, Krijnen P, Koot M et al.. AIDS 1993; 7: 51-57.
- 45) Powderly RW. Measurements of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: values in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1994; Vol. 18: 189-798.
- 46) S. Saag, Richard J. Graybill, Robert A. Larsen, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clinical Infectious Diseases 2000; Vol. 30:710–718.

- 47) Sande MA, Volverding PA S., Cryptococcosis and other fungal infections. The Medical Management Of. Aids; W.B. Saunders Company, 1997:327-341.
- 48) Soriano J, Tor J, Muga R et al. Primoinfección por el VIH: Aspectos clínicos y serológicos de siete casos. Med Clin .Barcelona 1990; Vol 94: 441-3.
- 49) Soriano V. González-Lahoz V. Estructura y ciclo de replicación del VIH. Retrovirus humanos. Manual del SIDA. 4ª edición. Barcelona, 2001; 1-22.
- 50) Soriano V, Nuñez M, Barreiro P, Valencia E. Manifestaciones clínicas por el propio VIH-1. Manual del SIDA (4ª edición). Barcelona: Permanyer 2001; 172-183
- 51) Teodoro Carrada Bravo. Criptococosis en la era del sida. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Irapuato. Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Mex Patol Clin, Enero - Marzo, 2003. Vol. 50, Núm. 1: 33-40.
- 52) Tesis Doctoral “La infección por mycobacterium avium – intracellulare asociada al sida en un hospital del área sur de madrid: estudio clínico y epidemiológico”. José Ramón Costa Pérez – Herrero, Madrid 2002.
- 53) Tien, R., Chu, P., Hesselink, J., Duberg, A., Wiley, C. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR finding in 29 cases. Ann J Roentgenol 1991; Vol. 156: 1245-1251.

- 54) Urbicio Pérez. Clínica, enfermedades oportunistas y comportamiento del VIH SIDA. XVIII Forum Nacional de Ciencias Médicas 2006. Revista 16.
- 55) White M. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. J Infect Dis. 1992; Vol. 165: 690-698.
- 56) <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihiogen.htm>
- 57) http://www.ttmed.com/sinsecc.cfm?http://www.ttmed.com/sida/texto_art_1ong.cfm?ID_dis=212&ID_Cou=20&ID_Art=1013&ComeCover=Y&ID_dis=212&ID_cou=20

ANEXOS

Ficha de recolección de datos

Nº de Historia clínica _____

Edad: _____

Edad de diagnóstico: _____

Sexo: _____

Nº de episodios de Criptococosis meníngea _____

Métodos diagnósticos de criptococis meníngea:

| | Le realizaron (si o no) | Resultado (+ o -) | Título |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------|
| Tinta china | | | |
| Cultivo de LCR o hemocultivo | | | |
| Aglutinación de látex en LCR o suero | | | |

Test de ADA:

Valor..... Positivo..... Negativo.....

(Según valores de referencia del laboratorio)

Líquido cefalorraquídeo

Presión de LCR: Valor.....cm. de H2O

Proteínas: valor.....mg./dl.

Glucosa: valor.....mg./dl.

Aspecto: valor.....mg./dl.

CD4..... /mm3

CVcop/ml

Signos y/o síntomas:

- | | |
|----------------------------|----------|
| 1. Cefalea.... | 8. |
| 2. Nauseas y/o vómitos.... | 9. |
| 3. Fiebre.... | 10. |
| 4. Rigidez de nuca.... | 11. |
| 5. Marcha titubeante.... | 12. |
| 6. Confusión.... | |
| 7. Visión borrosa.... | |

Murió: sí.... no....

Motivo de muerte: (diagnóstico final).....