

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Criptococosis diagnosticada en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio comprendido entre el 2009 y 2018: comparación de aspectos clínicos, de laboratorio y de estatus inmunológico, entre pacientes VIH positivos y VIH negativos.”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Infectología para optar al grado y título de Médico Especialista en Infectología

Alexander Romero Solano

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Costa Rica 2019

DEDICATORIA

A Dios, principal pilar de mi vida.

AGRADECIMIENTO

- A mi familia por su apoyo.
- A mis amigos.
- Al personal del Laboratorio y Archivo del Hospital San Juan de Dios.
- Tutor y lectores.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Infectología."



Dr. Jorge Damían Chaverri Murillo

Coordinador del Programa de Posgrado en Infectología



Dr. Manuel Ramírez Cardoza

Profesor Tutor



Dra. Milena Quesada Loria

Lectora



Dr. Mauricio Mora Díaz

Lector



Dr. Alexander Romero Solano

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
TABLA DE CONTENIDOS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABLAS.....	viii
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS.....	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVOS	4
MARCO TEÓRICO.....	5
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	46
.....	46
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....	47
ANEXOS	49
REFERENCIAS.....	53

RESUMEN

ANTECEDENTES: La criptococosis es una infección fúngica que está asociada a una importante morbimortalidad. Origina gran cantidad de síndromes clínicos, afectando cualquier órgano o sistema, siendo los más frecuentes la meningitis, cuadros diseminados, pulmonares, tejidos blandos y osteoarticulares. La mayoría de los casos se describen en población VIH, no obstante, en los últimos años se ha dado un aumento en población no VIH, fundamentalmente en pacientes con comorbilidades u condiciones inmunosupresoras. La mortalidad sigue siendo alta en regiones de bajos recursos, debido a limitaciones diagnósticas y terapéuticas.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo, realizado en el Hospital San Juan de Dios; incluye casos de criptococosis diagnosticados durante el decenio 2009-2018. Se buscó registros de cultivos positivos por *Cryptococcus spp.* en el laboratorio de micología del HSJD, obteniéndose 120 registros, de los cuales se tuvo acceso a la información de 119 expedientes, cuyos datos se emplearon durante la investigación. Para el análisis de datos se empleó estadística descriptiva, comparación de variables cualitativas por la prueba mid-p exacto y las cuantitativas por prueba t student. Para el análisis de sobrevida se empleó curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, y para la comparación de dichas curvas se usó la prueba de log-rank. El nivel de significancia estadística fue de 0.05.

RESULTADOS: El 64% de los casos de criptococosis se presentó en población VIH, mientras que el 36% restante es en población no VIH. La mayoría de los casos en pacientes VIH positivos corresponde a hombres jóvenes, mientras que en los no VIH son hombres de mayor edad. Los síndromes clínicos más frecuentes en el grupo VIH son los cuadros diseminados con afección meníngea y meníngea, mientras que en los no VIH son la meníngea y los cuadros diseminados sin afección meníngea. Las técnicas empleadas en el diagnóstico de la criptococosis muestran mayor sensibilidad en los VIH en comparación con los no VIH. En cuanto a la población VIH, la mayoría de los pacientes tenía un conteo de linfocitos CD4 menor a 50 células/mm³ al momento del diagnóstico de la micosis y en más del 70%, el diagnóstico del VIH era reciente o el diagnóstico fue al momento de la detección de la micosis. En aquellos casos con diagnóstico reciente de VIH, el promedio de tiempo de inicio de terapia antirretroviral es de 69 días después del diagnóstico de la criptococosis. La sobrevida a los 6 meses fue mayor en la población VIH en comparación con los no VIH, pero los casos con meningitis criptocócica, la sobrevida fue mayor en los no VIH.

CONCLUSIONES: El VIH continúa siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis, siendo el sexo masculino el más afectado. No existen diferencias significativas en el análisis de LCR entre población VIH y no VIH con diagnóstico de criptococosis meníngea. La determinación de tinta china y detección de antígenos es más sensible en la población VIH. La sobrevida en población VIH a los 6 meses es mayor que la población no VIH, a excepción de los casos con afección meníngea, donde esta tendencia se invierte.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cryptococcosis is a fungal infection that is associated with significant morbidity and mortality. It originates many clinical syndromes, affecting any organ or system, with meningitis, disseminated, pulmonary, soft and osteoarticular tissues being the most frequent. Most cases are described in HIV population, however, in recent years there has been an increase in non-HIV population, mainly in patients with comorbidities or immunosuppressive conditions. Mortality remains high in low-income regions, due to diagnostic and therapeutic limitations.

METHODS: Retrospective study, conducted at the San Juan de Dios Hospital; It includes cases of cryptococcosis diagnosed during the 2009-2018 decade. Records of positive cultures were searched for *Cryptococcus* spp. in the mycology laboratory of the HSJD, obtaining 120 records, of which we had access to the information of 119 files, whose data were used during the investigation. For the data analysis descriptive statistics were used, comparison of qualitative variables by the exact mid-p test and the quantitative variables by t-student test. Kaplan-Meier survival curves were used for the survival analysis, and the log-rank test was used to compare these curves. The level of statistical significance was 0.05.

RESULTS: 64% of cases of cryptococcosis occurred in the HIV population, while the remaining 36% is in the non-HIV population. Most cases in HIV positive patients correspond to young men, while in non-HIV patients they are older men. The most frequent clinical syndromes in the HIV group are disseminated cases with meningeal and meningeal conditions, while non-HIV patients are meningeal and disseminated cases without meningeal involvement. The techniques used in the diagnosis of cryptococcosis show greater sensitivity in HIV compared to non-HIV. As for the HIV population, the majority of patients had a CD4 lymphocyte count less than 50 cells / mm³ at the time of diagnosis of mycosis and in more than 70%, the diagnosis of HIV was recent, or the diagnosis was at the time of Mycosis detection. In those cases, with a recent diagnosis of HIV, the average time to start antiretroviral therapy is 69 days after the diagnosis of cryptococcosis. Survival at 6 months was higher in the HIV population compared to non-HIV, but cases with cryptococcal meningitis, survival was higher in non-HIV.

CONCLUSIONS: HIV continues to be the main risk factor for the development of this mycosis, with the male sex being the most affected. There are no significant differences in the CSF analysis between HIV and non-HIV population diagnosed with meningeal cryptococcosis. The determination of Chinese ink and antigen detection is more sensitive in the HIV population. Survival in the HIV population at 6 months is greater than the non-HIV population, except for cases with meningeal disease, where this trend is reversed.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de los casos de criptococosis en los grupos VIH/no VIH según síndrome clínico, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Tabla 2: Distribución de casos de criptococosis en población no VIH según especie, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Tabla 4: Distribución de los casos de criptococosis según conteo de linfocitos T CD4 y Carga Viral por VIH en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 5: Comparación según seroestatus VIH/no VIH de las características bioquímicas y presión de entrada de LCR en pacientes con criptococosis meníngea diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 6: Distribución de casos de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según determinación de tinta china en LCR.

Tabla 7: Determinación del antígeno por criptococo en sangre en pacientes con diagnóstico de criptococosis en el hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 8: Tiempos de inicio de TARV posterior al diagnóstico de criptococosis en pacientes VIH positivos, en el San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Tabla 9: Distribución de casos de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH.

Tabla 10: Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH

Tabla 11: Comorbilidades de los pacientes no VIH con criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 12: Distribución de casos de criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según TARV previa.

Tabla 13: Sobrevida de los pacientes con diagnóstico de criptococosis a las 30, 90 y 180 días del diagnóstico de la criptococosis en los pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 14: Sobrevida de los pacientes con meningitis criptocócica a las 30, 90 y 180 días del diagnóstico de la criptococosis en los pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Tabla 15: Sobrevida de los pacientes con criptococosis según el conteo de CD4 a los 90 del diagnóstico en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de casos nuevos de criptococosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH.

Gráfico 2: Casos de criptococosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH

Gráfico 3: Casos de criptococosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios según sexo, durante el decenio 2009-2018.

Gráfico 4: Distribución de los casos de criptococosis del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018, según seroestatus VIH/no VIH y sexo.

Gráfico 5: Distribución de los casos de criptococosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según grupo etario y seroestatus VIH/no VIH

Gráfica 6: Comorbilidades de los pacientes no VIH con criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Gráfico 7: Distribución de casos de criptococosis diagnosticada en el HSJD durante el decenio 2009-2018 según TARV previa.

Gráfico 8: Comparación de la sobrevida a los 30, 90 días y 6 meses de los pacientes con criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH.

Gráfico 9: Sobrevida de los pacientes con meningitis criptocócica a los 30 días, 90 días y 6 meses según estatus VIH/no VIH en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Gráfico 10: Sobrevida de los pacientes con criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según conteos de CD4.

Gráfico 11: Casos de criptococosis diagnosticados en el HSJD durante el decenio 2009-2018 según cuadro clínico.

Gráfico 12: Casos de criptococosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según sitio de aislamiento fúngico

LISTA DE ABREVIATURAS

HSJD: Hospital San Juan de Dios.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

C. neoformans: *Cryptococcus neoformans*.

C. laurentii: *Cryptococcus laurentii*.

C. albidus: *Cryptococcus albidus*.

C. gatti: *Cryptococcus gatti*.

CDC: Control Disease Center.

VIH: Virus de inmunodeficiencia Humana.

SNC: Sistema Nervioso Central

CD4: Linfocitos CD4.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

SIRI: Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica.

TARV: Terapia antirretroviral

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

H:M: Hombre:Mujer

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS

¿Cuáles son las principales diferencias clínicas, de laboratorio y de estado inmunológico de los pacientes VIH positivos comparados con los VIH negativos, diagnosticados con criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio comprendido entre el 2009 y 2018?

Hipótesis descriptivas

Hipótesis general

Se espera similitud de los resultados de la presente investigación con lo descrito en la literatura en relación con las diferencias de la criptococosis en la población VIH y no VIH en cuanto a características demográficas, métodos diagnósticos de laboratorio, perfiles de LCR y sobrevida a los 30, 90 días y 180 días, en pacientes del Hospital San Juan de Dios con el diagnóstico de dicha micosis en el decenio comprendido entre el 2009 y el 2018.

Hipótesis específicas

- Se espera que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de criptococosis sean VIH positivos, con el restante de casos no VIH con comorbilidades tales como múltiples patologías crónicas, trasplantados, patologías reumatológicas, neoplasias hematológicas u otras patologías o condiciones inmunosupresoras.
- Se espera que la mayoría de los pacientes con criptococosis sean hombres jóvenes en el caso de la población VIH, mientras que en el grupo no VIH la mayoría sean hombres de mayor edad.
- Se espera que las pruebas diagnósticas en la detección de criptococosis sean más sensibles en los pacientes VIH en comparación con la contraparte no VIH.
- Se espera que la sobrevida de los pacientes con criptococosis a los 30 días, 90 días y 180 días sea mayor en la población VIH en comparación a la población no VIH.

JUSTIFICACIÓN

La criptococosis es una importante infección fúngica, la cual se estima que causa cerca de 1 millón de casos y 625 000 muertes por año a nivel mundial, debido principalmente a infecciones del sistema nervioso central. La gran mayoría de casos a nivel mundial, son producidos por *Cryptococcus neoformans*, en comparación con el más geográficamente restringido *Cryptococcus gattii*.

Si bien es cierto, la mayor parte de los casos es a menudo asociado con la infección por HIV, en muchas partes del mundo, en especial en los países desarrollados, un grupo importante de los casos se han descrito en pacientes no infectados por el HIV, como por ejemplo aquellos con inmunodeficiencias primarias o secundarias u otras comorbilidades de fondo.

El surgimiento en los últimos años de tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores, ha permitido el aumento de la sobrevivencia de pacientes con patologías que en épocas anteriores eran diagnóstico de muerte. Pacientes con cardiopatías refractarias a tratamiento médico, nefropatías en estado terminal, patologías pulmonares estructurales o pacientes con hepatopatías avanzadas, pueden someterse a trasplantes de órgano sólido. En esta misma línea, pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas o enfermedades reumatológicas, cuentan ahora con herramientas de tratamiento inmunosupresor y tratamientos biológicos que permiten mantener controlada su enfermedad.

Estos grupos guardan en común, una alteración del estatus inmunológico del paciente, que si bien es cierto permite mantener controlada su enfermedad de fondo o previene el rechazo del trasplante, los condicionan a un altísimo riesgo de infecciones por gérmenes oportunistas. Dentro de este grupo de gérmenes oportunistas, los hongos juegan un papel preponderante, siendo en nuestro medio la criptococosis una patología que merece atención especial.

Posterior al surgimiento de la infección por VIH/SIDA, se dio un repunte de los casos por criptococosis, patología poco prevalente en pacientes inmunocompetentes. No obstante, gracias a la terapia antirretroviral de alta actividad (TARV), actualmente estas infecciones oportunistas se limitan a los pacientes que desconocen su seroestatus, las cuales están sin TARV o que lo han abandonado. De hecho, la meningitis por *criptococcus* es la principal causa de meningitis en los adultos en áreas de alta prevalencia de infección por VIH.

Actualmente se cuenta con grandes herramientas útiles en el diagnóstico de este tipo de infección fúngica invasiva: técnicas moleculares, mejores medios de cultivo, detección de antígenos en sangre y LCR, detección en medios histológicos, lo que ha permitido al clínico llegar al diagnóstico certero.

No obstante, a pesar de esto, son pocos los estudios que han reportado comparativamente las características referentes a manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y supervivencia de los pacientes con criptococosis, según el seroestatus de infección por VIH.

Lo que se busca con la presente investigación, es hacer una comparación entre las principales características clínicas y de laboratorio de los pacientes con criptococosis, en el entendido de que en los últimos años es cada vez más frecuente la presencia de este tipo de infección oportunista en pacientes no VIH. A partir de estos datos, se tendrá una base que permita reconocer todos aquellos factores de riesgo y pronóstico que afectan a estos pacientes, los cuales permitan tomar decisiones acertadas tempranas en relación con la sospecha clínica oportuna, diagnóstico e inicio de tratamiento. Al final, todos estos datos, se espera que tengan un impacto positivo en el seguimiento de futuros pacientes con el diagnóstico de esta infección.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar las características clínicas, demográficas, de laboratorio y factores pronósticos, entre los pacientes VIH positivos y VIH negativos con diagnóstico de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio comprendido entre 2009 y 2018.

Objetivos específicos

- a- Describir de manera comparativa, las características clínicas y demográficas de los pacientes con criptococosis, de acuerdo con el estatus serológico VIH/no VIH.
- b- Comparar el perfil de análisis de LCR y los hallazgos de laboratorio en pacientes con criptococosis meníngea, según su estatus por infección por HIV.
- c- Establecer de manera comparativa la sobrevida a los 30, 90 y 180 días posteriores al diagnóstico, de los pacientes con criptococosis, dependiendo de si son VIH positivos o negativos.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

El criptococo es un género fúngico ampliamente distribuido en la naturaleza, con cerca de más de 30 especies. En este género hay algunas especies que condicionan enfermedad en los humanos, dentro de los cuales los más frecuentes son *C. neoformans* y *C. gatti*.¹ El *C. neoformans* fue descrito como un patógeno humano en 1894, no obstante, los casos publicados hasta finales de la década de los setenta fueron limitados; es con la epidemia de VIH que la incidencia de infección criptocócica incrementa dramáticamente, de allí que la mayor parte del conocimiento sobre el microorganismo, se ha dado en este periodo y en esa población en particular.²

Métodos moleculares de identificación han permitido hacer una clasificación de las especies patogénicas de criptococos en divisiones genéticas y moleculares mejor definidas. Dentro de esta división se ha propuesto: *C. neoformans variante grubii* (serotipo A) con tres genotipos (VNI, VNII, VNB); *C. neoformans variante neoformans* (serotipo D o VNIV) y otras 5 especies que son *C. gatti*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogatti*, *C. tetragatti* y *C. decagatti*.¹

Se estima que cerca del 95% de las infecciones criptocócicas son causadas por *C. neoformans* (Serotipo A), mientras que el restante de los casos es generada por el serotipo D o *C. gatti*. La distribución geográfica indica que el serotipo A es encontrado alrededor del mundo, mientras el serotipo D es observado en países europeos, en tanto que *C. gatti* ha sido históricamente restringido geográficamente a áreas tropicales y subtropicales.¹

C. neoformans es encontrado en asociación con excretas de ciertas aves tales como las palomas o carroñeros, así como una gran variedad de especies de árboles. *C. gatti* es comúnmente asociado con gran cantidad de árboles de eucalipto en regiones tropicales y subtropicales.¹

Epidemiología

A nivel mundial, la enfermedad por criptococo continúa siendo un reto fundamentalmente para los países en vías de desarrollo.² Estimaciones de la CDC, indican que la incidencia de criptococosis meníngea es cercana a un millón de casos anuales, con al menos 100 000 y quizás 500 000 muertes sólo en África Subsahariana.³ Incluso en la era de la terapia antirretroviral de alta

actividad, continúa siendo problemática con estimaciones de 2-7 casos de criptococosis meníngea por 1000 personas con VIH y con tasas de mortalidad que rondan entre el 12-25%.²

En Europa y Norte América, los números de casos de criptococosis han caído dramáticamente después de la introducción de la TARV, con reducción en las hospitalizaciones en cerca de un 50%. Por otra parte, en el sur de África, la incidencia ha presentado una reducción modesta desde el pico entre el 2005 y el 2009.³

En países con ingresos bajos y medios, la meningitis criptocócica es un problema significativo en receptores de trasplante y defectos en la inmunidad celular, con altas tasas de muerte a pesar de las terapias. Pacientes que reciben terapia con esteroides, enfermedades crónicas del hígado, riñón, pulmón, malignidad, receptores de órgano sólido, sarcoidosis, desordenes autoinmunitarios o neoplasias hematológicas, están en riesgo de esta patología; por otra parte, los receptores de células madre típicamente no asocian un aumento del riesgo debido a uso extendido de profilaxis con antifúngicos en este grupo.³

En una serie de 300 casos en pacientes no VIH en los Estados Unidos, cerca de un 30% no tenían una condición predisponente aparente. Distintos síndromes de inmunodeficiencias podrían explicar la patología en estos grupos definidos como huéspedes normales; dentro de estos la linfopenia idiopática por CD4+ es uno de los factores de riesgo mejor conocidos. Otros casos descritos como condicionantes son la proteinosis alveolar pulmonar y las mutaciones monogénicas, entre otras.³

En lo referente a Costa Rica, una publicación en el Hospital San Juan de Dios, indica que la incidencia de criptococosis muestra una tendencia al aumento en los cinco años incluidos en el estudio, lo cual es consistente con los reportes internacionales, que indican un aumento de la incidencia anual de criptococosis en los VIH, que va del 0.04 al 12% anual.⁴

Inmunidad y Patogenia

Diversos estudios genéticos se han enfocado en los determinantes de virulencia del hongo, dentro de los cuales se describen: la cápsula de polisacáridos, anclada por la pared celular del hongo; la formación de melanina, la cual es depositada en la pared celular y juega un importante rol de protección contra el estrés ambiental; habilidad para crecer en temperatura corporal del mamífero, esta es usada para generar enfermedad invasiva; enzimas de degradación, tales como ureasa y fofolipasa B, las cuales proporcionan supervivencia intracelular de la levadura, hidrólisis de las

membranas de las células del huésped para penetrar en los tejidos, inmunomodulación y potenciación de la diseminación del hongo del pulmón al cerebro.^{5,6}

La infección por criptococo ocurre principalmente por la inhalación del hongo de reservorios ambientales, aunque también se ha descrito de manera infrecuente la inoculación traumática de los tejidos o la entrada gastrointestinal. En el caso de la inhalación del hongo, este se deposita en los alveolos pulmonares, donde los macrófagos juegan un rol fundamental en la respuesta inmune. La respuesta del huésped a la infección por criptococo primariamente envuelve la respuesta de células T cooperadoras, resultando en una inflamación granulomatosa. En determinadas ocasiones las levaduras establecen una infección latente en ganglios linfáticos torácicos y granulomas pulmonares, esto condiciona que los individuos permanezcan como individuos asintomáticos por años; cuando se ve suprimida la inmunidad local, las levaduras pueden crecer y diseminarse, similar a la fisiopatología que es observada en los casos de reactivación de la tuberculosis o histoplasmosis.¹

Los mecanismos por medio de los cuales las levaduras alcanzan el sistema nervioso central (SNC) son, ya sea a través de la invasión directa de la barrera hematoencefálica vía transcitosis de las levaduras libres por medio de una serie de mecanismos entre la levadura y factores del huésped o por el transporte vía macrófagos dentro del SNC (mecanismo del caballo de Troya)^{1,6}

Manifestaciones Clínicas.

C. neoformans y *C. gatti* tienen una predilección por establecer una enfermedad clínica en los pulmones o el SNC. Otros sitios menos frecuentes son la piel, la próstata, los ojos, huesos y articulaciones, sin embargo, en pacientes severamente inmunocomprometidos puede diseminarse a cualquier órgano.^{1,7} Dentro de las características clínicas de los diferentes sitios de infección se encuentran:

Infección pulmonar.

Aquellos con una enfermedad pulmonar preexistente son más probables que tengan una infección pulmonar significativa, en comparación con aquellos VIH y trasplantados, es más probable que tengan una infección del SNC. El compromiso pulmonar ocurre en un 28-64% de los individuos VIH negativos comparado con menos del 5% de aquellos con infección por VIH. *Cryptococcus gatti* tiende a causar más enfermedad pulmonar y generalmente es visto en hospederos inmunocompetentes.

El espectro de infecciones pulmonares puede ir desde síntomas mínimos hasta cuadros con diferentes severidades. Cuando los síntomas están presentes, estos pueden ir desde tos seca, disnea, opresión torácica y fiebre, siendo la tos y la fiebre los más frecuentes. Pueden asociarse a neumonías, adenopatías hiliares o mediastinales que pueden ocasionar compresión de estructuras. Se han descrito masas granulomatosas (criptocomas), los cuales pueden confundirse con cáncer de pulmón. Otros hallazgos pueden ser nódulos calcificados múltiples o únicos, infiltrados pulmonares, derrame pleural o cavitaciones.^{1,7}

Sistema Nervioso Central

La meningitis o meningoencefalitis es la presentación más frecuente de la infección criptocócica invasiva en los pacientes con VIH. La meningitis criptocócica usualmente se presenta como un cuadro indolente de letargo, cambio de la personalidad, dificultades en la memoria y déficit cognitivo. Los síntomas meníngeos tales como cefalea, rigidez cervical y fotofobia ocurren en 25-33% de los pacientes. Puede documentarse papiledema o hemorragias retinianas peripapilares, debido a un incremento en la presión intracraneana. Disturbios visuales o ceguera puede ocurrir a causa de un incremento a la presión intracraneal, aracnoiditis adhesiva o invasión indirecta del nervio. Los criptocomas son infrecuentes en los pacientes con SIDA, pero pueden presentarse como una masa ocupante de espacio.⁸

Infección en Piel

Las infecciones cutáneas son la tercera manifestación clínica más común de la criptococosis y los pacientes pueden presentar una variedad de lesiones en piel. La criptococosis cutánea primaria es rara y es usualmente asociada con lesión de piel y la inoculación directa de las levaduras, no obstante, la presencia de una lesión en piel usualmente es una marca de la presencia de una infección diseminada. Los receptores de órgano sólido que reciben tacrólimus parecen desarrollar más probablemente lesiones en piel, tejidos blandos e infecciones osteoarticulares.¹

Infección prostática

La próstata no es un sitio raro de infección criptocócica, pero usualmente es asintomática. Se han descrito casos de diseminación al torrente sanguíneo durante cirugías urológicas de la próstata. Este órgano sirve como un importante reservorio para recaída de la enfermedad en pacientes con una alta carga fúngica tisular.^{1,9}

Infeción ocular

Un poco más del 50% de los pacientes con neurocriptococosis presentan manifestaciones oftalmológicas, siendo la más frecuente el papiledema secundario a la meningitis. Se estima que sólo el 5% de las meningitis se asocian a afección intraocular, siendo infrecuente por tanto la coroiditis. Otras manifestaciones oculares menos frecuentes son granulomas en los párpados, iris, cámara anterior, limbo y conjuntiva. Se han descrito casos de vitritis que son muy raros y disminuciones importantes de la agudeza visual en relación con la infiltración directa del nervio óptico.⁹

Infeción en otros sitios del cuerpo

En las enfermedades diseminadas, el *C. neoformans* puede afectar esencialmente cualquier órgano, de hecho, la primera identificación de un espécimen clínico fue de un paciente con una osteomielitis tibial. El compromiso óseo usualmente se presenta como una lesión osteolítica circunscrita en cualquier hueso del cuerpo, usualmente descrito en las vértebras. En pacientes severamente inmunocomprometidos se ha descrito infiltración de la médula ósea. Otros casos también descritos son peritonitis fúngicas y casos de criptococuria.¹

Grupos de Riesgo para el desarrollo de Criptococosis

Como se mencionaba anteriormente, el *C. neoformans* es el responsable de cerca del 95% de los casos de infección, no obstante, los casos asociados a *C. gatti* han presentado un aumento recientemente. Si bien es cierto que cada especie tiene diferencias ecológicas particulares, los estudios han indicado que la presentación clínica, también muestra diferencias, teniendo el *C. gatti* una predilección por huéspedes inmunocompetentes.²

Es bien estudiada y conocida la relación entre la infección por VIH y la criptococosis y, de hecho, la mayor parte de los estudios y las investigaciones han surgido en estos grupos de población. Empero, hay una serie de situaciones en pacientes de otros grupos de riesgo que merecen ser citados, siendo estos grupos los siguientes:

Trasplante de órgano sólido

La criptococosis es la tercera infección fúngica más común en los receptores de trasplante de órgano sólido, detrás de *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, afectando del 0.5% al 2.8% de los receptores. Aproximadamente, un 7% de las infecciones fúngicas en este grupo son producidas por criptococo. Debido a las características neurotrópicas de la especie, la forma más común de presentación es la meningitis. Dentro de este grupo presenta una significativa mortalidad, siendo esta cercana al 20%.

10,11

Los pacientes pueden adquirir la infección debido a una exposición fúngica nueva, la reactivación de un foco latente u ocasionalmente adquirida del órgano donado. Usualmente representa una infección tardía, mientras que una infección en el periodo post-trasplante temprano es probablemente un reflejo de una infección derivada del donador o una infección preexistente no diagnosticada.²

La criptococosis pulmonar es una manifestación más común de la enfermedad en receptores de trasplante de órgano sólido que en los pacientes VIH positivos; de hecho, del 25 al 54% de los receptores de trasplante con criptococosis tienen compromiso pulmonar, con 6-33% de los casos limitados a los pulmones.¹¹ En contraste a esto, la meningitis por criptococo ocurre menos frecuentemente en trasplantados en contraposición con los VIH, donde representa cerca del 86% de los casos. La piel representa el tercer sitio en frecuencia de infección, representando más una infección diseminada que una infección primaria.²

Pacientes no VIH/no trasplantados

Este grupo en particular experimenta peores resultados e inclusive un aumento en la mortalidad. En un estudio que comparaba los resultados en pacientes con criptococosis, se encontró que la mortalidad en el grupo no VIH no trasplantado fue dos veces mayor que su contraparte. La morbilidad, particularmente las secuelas neurológicas, también fueron prominentes en este grupo de población.²

En este grupo se pueden mencionar a los pacientes con patología reumatológica, dentro de los cuales las portadoras de lupus eritematoso sistémico representan un grupo significativo. En una revisión sistemática que describía las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con LES y meningitis criptocócica se encontró una prevalencia del 0.5%. Aquellos con una dosis equivalente de 30 mg/día o más de prednisona se asociaron a una mayor mortalidad. La tasa de fatalidad documentada fue del 38.2%.¹²

La malignidad y su tratamiento son otro de los grupos con alto riesgo de infección por criptococos. Los pacientes con linfomas son los que presentan un mayor riesgo, muy probablemente debido a la combinación de la respuesta inmune relacionada con el cáncer sumada a la depleción de células T secundarias a los agentes empleados para el tratamiento del linfoma. Los pacientes con neoplasias hematológicas es más probable que tengan formas agresivas de la enfermedad criptocócica, incluyendo meningitis y diseminación y tienen resultados fatales en comparación con las malignidades de órgano sólido. Muchas de las nuevas terapias del cáncer son específicas en la depleción de linfocitos, ante lo cual se espera el aumento en el riesgo de la criptococosis.¹³

A parte de la malignidad y las enfermedades autoinmunitarias, otros síndromes de inmunodeficiencias condicionan el riesgo para la enfermedad. Aquí se encuentran la linfocitopenia CD4+ idiopática, proteinosis alveolar, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de infección recurrente HiperIgE (Síndrome de Job), hepatopatías crónicas, sarcoidosis, entre otras comorbilidades que predisponen al desarrollo de estas infecciones oportunistas.³

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de criptococosis es hecho por el aislamiento del hongo de un espécimen clínico o por la detección directa del mismo por medio de tinta china de fluidos corporales. Otros métodos usados para el diagnóstico son la histopatología de tejidos infectados, métodos serológicos y métodos moleculares.^{1,14}

DetECCIÓN DE ANTÍGENOS

La detección de polisacáridos capsulares del hongo en suero o LCR ha estado disponible durante muchos años; ya sea por aglutinación látex o por ELISA, tienen una sensibilidad del 93-100% y una especificidad del 93-98%. Los falsos positivos son menos del 1% y es explicado por problemas técnicos u otras infecciones, como reacción cruzada con antígenos de especies de *Trichosporon*, mientras que los falsos negativos pueden darse en infecciones tempranas o en títulos muy altos, debido al efecto prozona. Un ensayo de flujo lateral ha sido empleado en los últimos años, siendo una herramienta útil en los entornos con recursos limitados.¹⁴

La prueba de antígenos polisacáridos tiene otros dos principios importantes; primero, un basal con altos títulos en suero o LCR tiene significancia pronóstica, ya que un alto título mayor a 1:1024 es asociado con una larga carga fúngica de levaduras y esto en LCR es un predictor de muerte durante la terapia antifúngica sistémica. Por otro lado, la cinética de eliminación del polisacárido en el huésped es no precisa, por lo cual debe tenerse en consideración a la hora de tomar decisiones terapéuticas.¹⁴

EXAMEN DIRECTO/TINTA CHINA

El método más rápido para el diagnóstico es el examen microscópico directo de las levaduras encapsuladas en una preparación de LCR con tinta china. La sensibilidad de este método depende de la carga fúngica y se reporta que es de 30 al 50% en los casos no relacionados con VIH y del 80% en los casos asociados a VIH. Los falsos positivos pueden resultar de linfocitos intactos, otras células y formas levaduriformes no viables.¹

CULTIVO

El criptococo puede ser cultivado de muestras biológicas, tales como LCR, esputo y tejidos en medios de cultivo de rutina. En los adultos VIH con meningitis criptocócica, los cultivos de sangre y LCR son positivos en un 90% y 70% de los pacientes respectivamente. Las colonias son observadas en platos de agar sangre, después de 48-72 horas. A pesar del rápido crecimiento de la mayoría, los cultivos deben incubarse por 4 semanas, en especial los pacientes recibiendo cobertura antifúngica.¹

Histopatología

El estudio patológico puede identificar el microorganismo de especímenes tisulares del pulmón, piel, médula ósea, cerebro y otros órganos. El estudio histopatológico de un extendido y citología de un LCR centrifugado es más sensitivo que el método de la tinta china.¹

Tratamiento

La terapia antifúngica de primera línea recomendada es basada en una estrategia de tres pasos, incluyendo la inducción, consolidación y mantenimiento. Las guías del 2010 de la IDSA para el manejo de la enfermedad diseminada colocan a la anfotericina B y la flucitosina como las elecciones de primera línea en la fase de inducción, (2 semanas en pacientes VIH y receptores de trasplante y 4 a 6 semanas en otros grupos). En los casos de enfermedad pulmonar limitada o enfermedades no diseminadas, el tratamiento se basa en la monoterapia de fluconazol.¹⁵

El personal médico debe evaluar por la presencia de complicaciones neurológicas (convulsiones, cefaleas persistentes, eventos cerebrovasculares, déficits neurológicos focales, manifestaciones oculares o manifestaciones auditivas), compromiso del parénquima, el grado de inmunosupresión, respuesta de los síntomas y esterilización de cultivos a las 2 semanas, antes de determinar cuál es la duración óptima de la terapia. La presencia de alguno de estos factores apoya una terapia de inducción más prolongada¹¹

En lugares del mundo donde no está disponible la flucitosina, la combinación de anfotericina B con fluconazol es todavía recomendado. En un estudio que incluía cerca de 143 pacientes infectados por VIH, aquellos con anfotericina B con fluconazol (800 mg/día) tuvieron mejores resultados a largo plazo que anfotericina B con fluconazol a 400 mg/día o anfotericina B sola. Pese a esto, en un estudio, el brazo de anfotericina + fluconazol tuvo un peor resultado, demostrando que la combinación no es recomendada en el tratamiento de inducción.¹⁵

Se ha recomendado el uso de fluconazol como monoterapia a dosis altas (1200 mg/día) por 10 a 12 semanas si la anfotericina o la flucitosina no están disponibles, no obstante, otros estudios han documentado que la monoterapia no es una opción adecuada, mostrando altas tasas de mortalidad en casos de meningitis.¹⁵

En el caso de la fase de consolidación, esta consiste en fluconazole de 400 a 800 mg/día por al menos 10 semanas, iniciándose típicamente 2 semanas después de la fase de inducción, pero la transición a la esta etapa debe estar basada en la respuesta individual del paciente a la terapia de inducción. Los huéspedes inmunocomprometidos convalecientes de una meningitis criptocócica reciente, permanecen en riesgo de enfermedad hasta que un nivel crítico de reconstitución inmunitaria es alcanzado; por esta razón, se brinda una etapa de mantenimiento, con fluconazole diario 200 mg al día para prevenir la recurrencia de la enfermedad.¹⁶

Otras terapias alternativas

En el caso de meningitis por criptococo, las guías de la IDSA recomiendan el uso de dexametasona a altas dosis en pacientes que tienen síndrome de reconstitución inmunológica con signos y síntomas del SNC severos, usando un curso de 2 a 6 semanas.¹¹

Estudios previos han sugerido que la sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, frecuentemente empleado como antidepresivo, tiene actividad fungicida contra *C. neoformans*, teniendo un efecto sinérgico con fluconazol en reducir la carga fúngica en el cerebro, riñón y bazo. Se ha asociado su uso con un aclaramiento más rápido del LCR, una menor incidencia del síndrome de reconstitución inmunológica y recaídas.¹¹

Cuando se realiza la punción lumbar, se debe obtener la presión de apertura, siendo el alivio de la presión de LCR recomendada cuando la presión es del al menos 25 cmH₂O con síntomas de incremento de la presión intracraneana. La meta del drenaje es obtener una reducción del 50% en la presión o una presión de 20 cmH₂O o menos. Las punciones lumbares terapéuticas han mostrado una reducción en la mortalidad entre los pacientes infectados con VIH y con meningitis criptocócica. En el caso de los pacientes con signos o síntomas de elevación de la presión intracraneana, la punción lumbar debería repetirse de manera diaria hasta que los síntomas se resuelvan o se normalice la presión de apertura. En algunos casos, drenajes ventriculares temporales externos o derivaciones ventrículo peritoneales definitivos son necesarios para mantener un adecuado control a largo plazo de la presión intracraneana.¹¹

Persistencias o recaídas¹¹

La persistencia se define como cultivos positivos persistentemente en LCR después de 4 semanas de terapia adecuada. La recaída es la recurrencia de los síntomas o cultivos positivos de LCR después de 4 semanas de terapia adecuada. Se estima que las tasas de recaída en la población no VIH rondan 15 a 25%. La terapia de mantenimiento con fluconazol reduce el riesgo de recaída entre los receptores de órgano sólido a 1.3%.

La mayor parte de las recaídas son debidas a inadecuadas dosis o duración durante la inducción a la terapia de mantenimiento o a la no adherencia. Dentro de los diagnósticos diferenciales entre los pacientes con síntomas recurrentes incluyen el Síndrome de Reconstitución Inmunológica (SIRI).

METODOLOGÍA

La población en estudio corresponde a pacientes de ambos sexos, con edad igual o mayor a 13 años, con diagnóstico de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios, durante el decenio comprendido entre el 2009 y el 2018 inclusive, en quienes se encontraban datos en el Laboratorio de Micología, donde se documenta la presencia de cultivos positivos por *Cryptococcus* de cualquier sitio.

Una vez que se obtuvieron estos registros, se procedió a la búsqueda de expedientes en la Sección del Archivo, esto con el fin de completar los datos incluidos en la Hoja de Recolección de datos. Los criterios de exclusión son los pacientes sin acceso al expediente clínico físico o microfilmado y ausencia de información en el expediente clínico que permita completar la hoja de recolección de datos.

Las variables analizadas en el estudio son:

- Seroestatus de infección por VIH: VIH positivo o VIH negativo.
- Carga viral por VIH.
- Conteo de linfocitos T CD4.
- Variables demográficas de los pacientes:
 - Edad
 - Menores a 18.
 - 18 a 35 años.
 - 36 a 64 años.
 - Mayor o igual a 65.
 - Sexo (Femenino/Masculino).
- Patología de fondo en el no VIH: neoplasia hematológica, reumatológica, trasplante de órgano sólido, neoplasia de órgano sólido, inmunodeficiencia primaria, otros.
- Manifestación clínica: Meníngea, Pulmonar, Diseminada, Cutánea, Otras.
- Cultivos positivos: Sangre, LCR, tejido u otros.
- Perfil de LCR: presión de entrada, número de células, glucosa, proteínas, tinta china.
- Resultado del antígeno por criptococo en sangre o LCR: positivo o negativo.
- Sobrevida a los 30, 90 y 180 días del diagnóstico de la criptococosis.

(*Nota: Los casos diseminados corresponden a aquellos en los que el hongo se aisló en sangre o en dos o más sitios, haciéndose la diferenciación entre diseminado con o sin afección meníngea, dependiendo de si había evidencia de aislamiento del hongo en muestras del LCR.)

No se empleó ninguna técnica de muestreo, debido a que, por las características de la investigación, se analizó la totalidad de población que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión. Para el análisis de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cualitativas se efectuó mediante pruebas de mid-p exacto, y la comparación de las cuantitativas mediante pruebas de T Student. El análisis de sobrevida se realizó mediante una estimación de Kaplan-Meier, y para la comparación de las curvas de sobrevida se usó la prueba de log-rank. El nivel significancia escogido fue de 0,05. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016, SPSS versión 23, y la página Web OpenEpi.

La hoja de recolección de información que se empleó durante el estudio se presenta a continuación:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código Alfa-Numérico: _____

1- Variables demográficas:

Edad:	Sexo:	Procedencia.
-------	-------	--------------

2- Estado de Infección por VIH:

Positivo Negativo

En caso de ser positivo especifique: (Al momento de dx de criptococosis)

carga viral por HIV: _____ Conteo de CD4: _____ TARV: _____

3- Enfermedades de Base:

Hematológica: _____ Trasplante de Órgano Sólido: _____

Neoplasia de órgano Sólido: _____ Reumatológica: _____

Inmunodeficiencia Primaria: _____

Otras comorbilidades: _____

4- Tipo de Inmunosupresión: _____

5- Manifestación de Criptococosis:

Meníngea: Pulmonar: Cutánea:

Diseminada: Otros:

6- Antígeno por criptococo positivo en sangre: Sí No

7- En caso de meningitis criptocócica:

Presión de entrada: _____

Características celularidad y bioquímica en LCR: Número de células: _____/Diferencial:
%linfocitario _____% PMN _____ Glucosa (mg/dl): _____ Proteínas: _____

Tinta China: _____ Antígeno por criptococo: _____

8- Cultivos positivos por criptococo

Sangre LCR Tejidos Otro

9- Tratamiento recibido para la criptococosis: _____

10- Fecha de diagnóstico de la criptococosis: _____

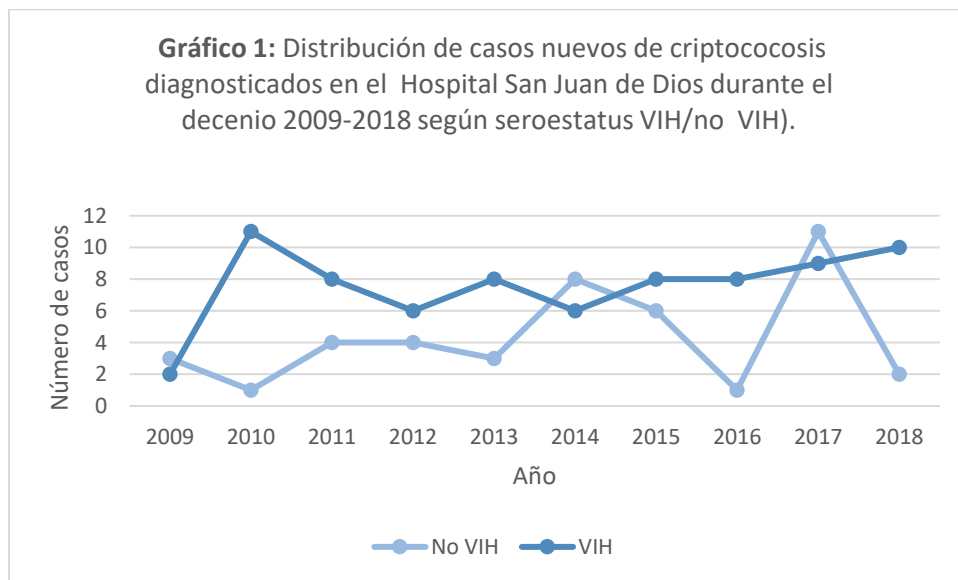
11- Resultado al egreso: Vivo Fallecido Fecha de defunción: _____

12- Tiempo transcurrido entre diagnóstico de criptococosis y defunción: _____ (en días).

RESULTADOS

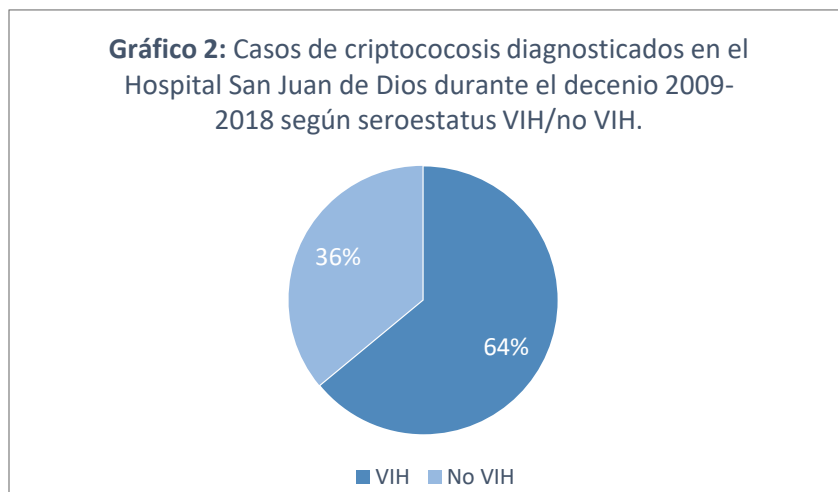
Durante el decenio 2009-2018 se documentó 120 casos de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios, de los cuales se obtuvo información de 119 expedientes clínicos que fueron los analizados en la presente investigación

Al realizar la distribución de los casos según el año del diagnóstico de la criptococosis, en el gráfico 1 se muestra que en todos los años (a excepción del año 2009, 2014 y 2017) la criptococosis se presentó mayoritariamente en población VIH en comparación a la no VIH. En el año 2017 se presentó un aumento en el número de casos en comparación con los otros años (20 casos totales), siendo este repunte tanto en el grupo VIH como en el no VIH.



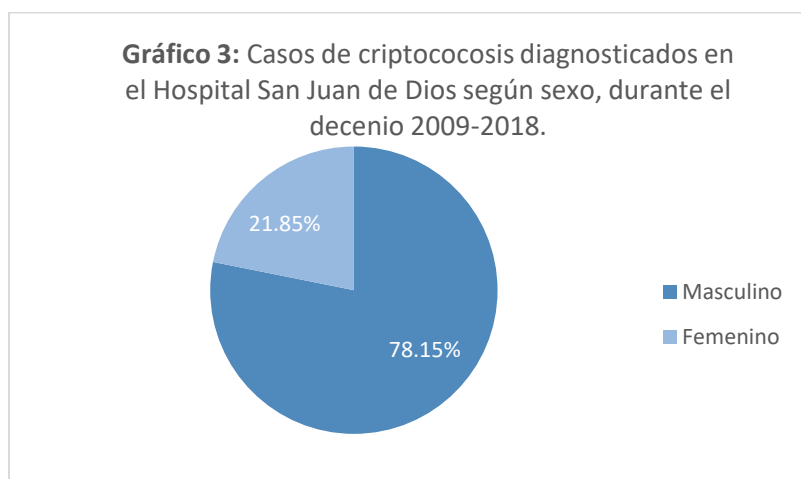
Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 9.

Del total de casos de criptococosis diagnosticados durante el periodo de estudio, el 64% (76 casos) correspondió a pacientes con infección por VIH (tanto conocida de previa como diagnosticada en el momento de presentación de la micosis), mientras que el 36% restante (43 casos) correspondió a pacientes sin infección por VIH.

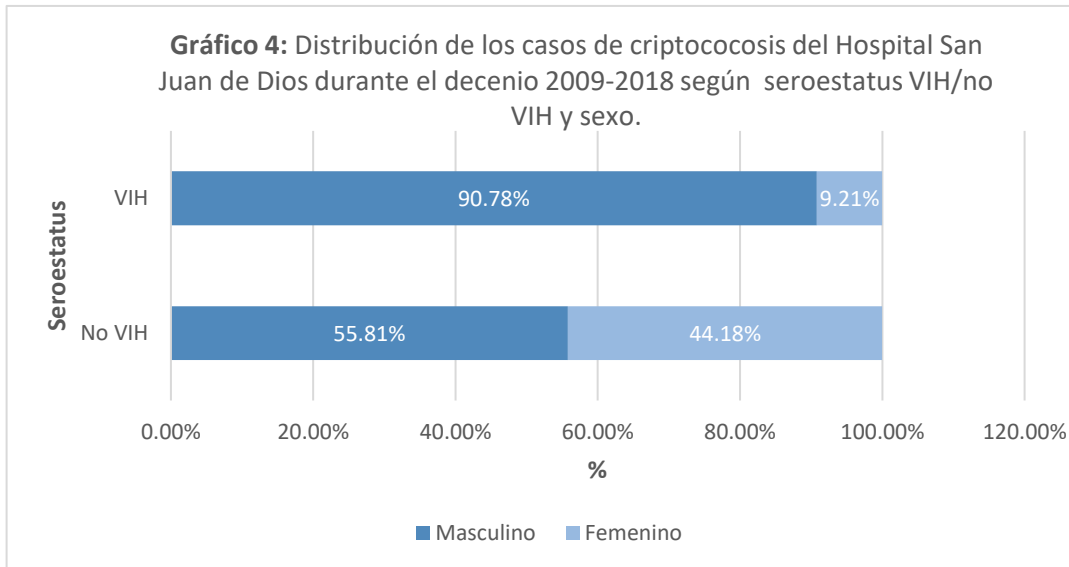


Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 10.

Al analizar las características demográficas, se encuentra que de manera global, el 78% de los casos corresponde al sexo masculino y el 22% al sexo femenino, representado esto una razón Hombre: Mujer de 4:1. Al distribuir los casos por el seroestatus VIH y no VIH, se encontró que en el primer grupo, el 90% de los casos pertenece al sexo masculino (para una razón H:M de 9:1), mientras que en el grupo no VIH, se distribuye un 56% en el sexo masculino y un 44% en el sexo femenino (razón H:M de 1.27:1). En cuanto al análisis estadístico, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los casos por sexo entre los pacientes VIH y los no VIH ($p < 0.001$).

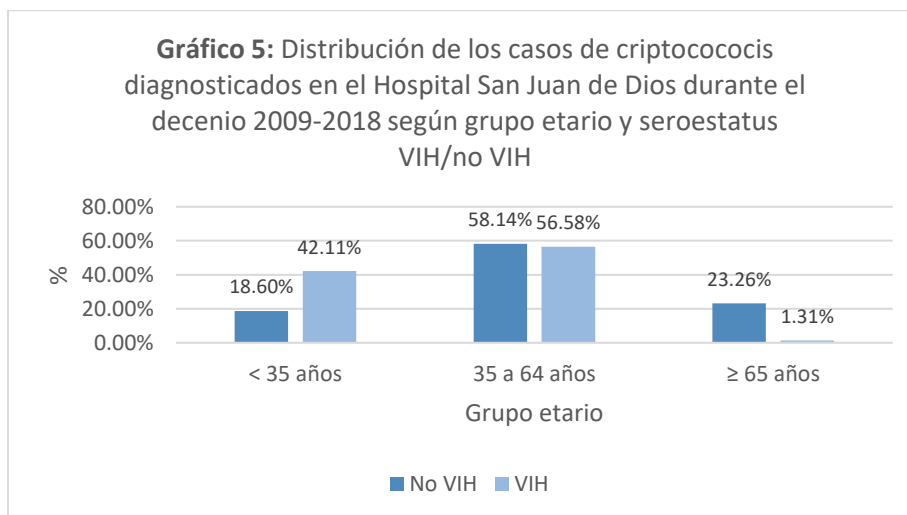


Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 10.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 10.

En lo referente a la distribución de los casos por grupo etario, en ninguno de los grupos comparados se presentó casos en menores de edad. El grupo etario de 35 a 64 años es aquel donde se presenta un mayor número de casos tanto en los VIH como en los no VIH. En la población mayor de 65 años, sólo se presentó un caso en el grupo VIH y 10 casos en el grupo no VIH. Los pacientes con edad menor a 35 años es el segundo grupo etario donde se presentan más caso en los pacientes VIH. La edad promedio en los pacientes VIH es de 37.78 +/-10.10 años y en los no VIH de 54.11 +/-17.18 años.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 10.

En la tabla 1, se presenta una distribución comparativa de los casos de criptococosis, según el síndrome clínico desarrollado. De manera global (casos VIH y no VIH), la mayoría corresponde a meningitis criptocócica (38.7%), seguido de diseminado con afección meníngea (29.4%), diseminado sin afección meníngea (15.1%) y en cuarto lugar los casos de afección pulmonar (8.4%). Sólo se presentaron 3 casos con afección peritoneal o en médula ósea cada uno.

En los pacientes VIH, la mayoría de los casos fueron cuadros diseminados con afección meníngea y meningitis criptocócica (43.4% y 42.1% respectivamente), seguido en tercer lugar de los diseminados sin afección meníngea (10.5% de los casos), mientras que en cuarto lugar estaba la afección pulmonar, tejidos blandos y médula ósea, con un caso cada uno. Contrastando con estos datos, en el grupo no VIH el mayor número de casos correspondía a meningitis y diseminado sin afección meníngea (32.6% y 23.3% respectivamente), siendo llamativo acá que la afección pulmonar ocupa el tercer lugar con 9 casos totales correspondiente a un 20.9%; en el cuarto lugar se presentan los casos de peritonitis por criptococo, con un 7% de los casos. A diferencia del grupo VIH, donde los casos diseminados con afección meníngea ocupan el primer lugar, en el grupo no VIH, se encuentran en un quinto lugar (4.7% de los casos).

Al hacer las comparaciones estadísticas, hay diferencias estadísticamente significativas entre el número de casos con afección pulmonar entre los VIH y los no VIH ($p < 0.001$) y la afección diseminada con afección meníngea ($p < 0.001$); sin embargo, no hay diferencias entre los grupos en los casos de afección meníngea o diseminada sin afección meníngea. En el caso de la afección de otros sitios anatómicos, no se hicieron pruebas estadísticas por los pocos casos documentados en estos sitios.

Tabla 1: Distribución de los casos de criptococosis en los grupos VIH/no VIH según síndrome clínico, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Variable	No VIH		VIH		Total		Valor de p
	(n=43)	%	(n=76)	%	(n=119)	%	
Síndrome Clínico							
Meníngeo	14	32.6%	32	42.1%	46	38.7%	0.313
Respiratorio	9	20.9%	1	1.3%	10	8.4%	<0.001
Diseminada con afección meníngea	2	4.7%	33	43.4%	35	29.4%	<0.001
Diseminada sin afección meníngea	10	23.3%	8	10.5%	18	15.1%	0.075
Peritoneal	3	7.0%	0	0%	3	2.5%	
Tejidos blandos	0	0.0%	1	1.3%	1	0.8%	
Médula ósea	2	4.7%	1	1.3%	3	2.5%	
Urinario	1	2.3%	0	0.0%	1	0.8%	
Otros	2	4.7%	0	0.0%	2	1.7%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

En cuanto a la especie implicada en el desarrollo de la micosis, se encontró que en los pacientes VIH el 100% de los casos fue documentado como *Cryptococcus neoformans*; en el caso de los pacientes no VIH el *Cryptococcus neoformans* fue el reportado en 30 casos, seguido de *Cryptococcus laurentii* en 12 casos, mientras que sólo 1 caso se reportó como *Cryptococcus albidus*.

Tabla 2: Distribución de casos de criptococosis en población no VIH según especie, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Síndrome Clínico	Especie		
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. laurentii</i>	<i>C. albidus</i>
Meníngea	13	1	0
Pulmonar	5	3	1
Diseminada con afección meníngea	2	0	0
Diseminada sin afección meníngea	8	2	0
Otros	2	6	0
Total	30	12	1

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

En lo referente a las manifestaciones clínicas de los pacientes con criptococosis meníngea, se encuentra que lo más frecuente fue la cefalea en el 68.75% de los casos, seguido de náuseas y vómitos en el 63%, en el tercer lugar la fiebre, mientras el cuarto lugar fue ocupado por la alteración del estado de conciencia. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes fueron la pérdida de peso (en el 15% de los casos), seguido de las crisis convulsivas y los déficits focales (en el 12.5% de los casos).

Por la gran variabilidad de manifestaciones clínicas en los casos de criptococosis fuera del SNC, la descripción de estas no se incluyó en la presente investigación. Así mismo, por el número limitado de casos, no se hizo comparaciones entre VIH y no VIH con relación a las manifestaciones clínicas.

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Manifestación Clínica	%
Cefalea	68.75
Nauseas y vómitos	63
Fiebre	43.75
Alteración del estado de conciencia	31.25
Pérdida de Peso	15.62
Crisis convulsivas	12.5
Déficit neurológicos focales	12.5
Manifestaciones visuales	9.37
Astenia/Adinamia	6.25

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

En la población VIH, al analizar la distribución de los casos según el conteo de CD4 al momento de la presentación de la micosis, se muestra como la mayoría de los pacientes (51.3% de los casos) presentaba un conteo de CD4 menor a 50 células/mm³, un 20% con conteos de CD4 entre 50 y 200 células/mm³ y un 4% con más de 200 células. En un 23.7% de los casos no se pudo obtener información con respecto a los niveles de CD4. El promedio de CD4 correspondía a 59 +/- 66 células por mm³, con un mínimo de 2 células/mm³ y un máximo de 329 células/mm³.

En lo referente a la carga viral por el VIH, se ve como en el 36.8% de los casos, la misma estaba por debajo de 100 mil copias/ μ l, seguido con un 28.9% de los casos con carga entre 100 mil y 500 mil copias y cerca de un 20% de los casos con una carga mayor a 500 mil copias, no obteniéndose datos en el 14.5% de los casos.

Tabla 4: Distribución de los casos de criptococosis según conteo de linfocitos T CD4 y Carga Viral por VIH en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Variable	Cantidad (n=76)	%
CD4 (células/mm³)		
< 50	39	51.3%
50 a 99	6	7.9%
100 a 199	10	13.2%
≥ 200	3	3.9%
Sin datos	18	23.7%
Carga viral (copias/ul)		
< 100.000	28	36.8%
100.000 a 499.999	22	28.9%
≥ 500.000	15	19.7%
Sin datos	11	14.5%

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

De los 81 casos en los que se documentó afección meníngea, se procedió a realizar un análisis comparativo de las presiones de entrada y parámetros bioquímicos de LCR entre el grupo VIH y el no VIH (Ver tabla 5). En lo referente a la presión de entrada de LCR (en cmH₂O), se ve como el grupo VIH presenta un valor promedio de 25 +/-13.2 (IC 95%: 19.7-30.4) en comparación con el no VIH que fue de 18.6 +/-13.2 (IC 95%: 6.3-30.8); sin embargo, al hacer el análisis estadístico, no hay diferencias significativas entre los grupos ($p=0.260$).

En el caso de la celularidad del LCR, en los pacientes con VIH el promedio de células es de 42.7 +/-115.7 células/mm³, con un mínimo de 0 y un máximo de 797 células/mm³, en comparación con los pacientes no VIH que presentan un promedio de 318 +/-857 células/mm³, con un mínimo de 2 células/mm³ y un máximo de 3450 células/mm³. El análisis estadístico a pesar de mostrar una p con significancia estadística ($p=0.014$), presenta un coeficiente de variación alto (mayor del 250%), esto debido a la gran dispersión de los datos, por lo cual no podemos considerar diferencias con significancia estadística.

En relación con la bioquímica del LCR, la glucorraquia promedio en el caso de los VIH fue de 36.7 +/- 15.2 mg/dl, con un mínimo de 3 mg/dl y un máximo de 66 mg/dl, en contraste con la glucorraquia promedio de 34.8 mg/dl +/-24.4 mg/dl en la población no VIH, los cuales tuvieron un mínimo de glucorraquia de 3 mg/dl y un máximo de 86 mg/dl. El análisis estadístico no documentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.685$). Por otro lado, en el caso de la proteinorraquia, el promedio en los VIH fue de 93.3+/-99.1 mg/dl en comparación con los no VIH que fue de 183.8 +/-289 mg/dl, lo cual a pesar de presentar una p con significancia estadística ($p=0.042$), presentaba coeficientes de variación mayores al 100%, por lo cual no lo consideramos estadísticamente significativo.

Tabla 5: Comparación según seroestatus VIH/no VIH de las características bioquímicas y presión de entrada de LCR de pacientes con criptococosis meníngea diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Variable	VIH	N	Promedio	IC95%	Mínimo	Máximo	Valor de p	Desviación estándar	Coficiente de variación
Presión de entrada de LCR (cmH ₂ O)	No VIH	7	18.6	6.3	30.8	10	0.260	13.2	71.3%
	VIH	26	25.0	19.7	30.4	12		13.2	52.8%
	Total	33	23.7	19.0	28.4	10		13.3	56.2%
Leucocitos (células/mm ³)	No VIH	16	318.1	-138.5	774.8	2	0.014	857.0	269.4%
	VIH	63	42.7	13.6	71.9	0		797	270.8%
	Total	79	98.5	7.7	189.3	0		3450	405.3
Glucorraquia(mg/dl)	No VIH	16	34.8	21.7	47.8	2	0.685	24.4	70.3%
	VIH	63	36.7	32.9	40.6	3		66	41.3%
	Total	79	36.3	32.5	40.2	2		86	17.3
Proteínas (mg/dl)	No VIH	16	183.8	29.8	337.8	19	0.042	289.0	157.2%
	VIH	62	93.3	68.2	118.5	20		659	106.2%
	Total	78	111.9	76.0	147.8	19		1176	159.4

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

En la tabla 6, se muestra la distribución de los casos que presentaron afección meníngea por criptococo, según la determinación de la tinta china en el LCR. De los 81 casos totales con meningitis (16 en los no VIH y 65 en los VIH), se solicitó la tinta china en LCR en el 94% de los casos, siendo positiva en el 66.7% y negativa en el 27.2% de los casos. En los no VIH, se solicitó el estudio en la totalidad de los casos, resultando este positivo en una sola tercera parte (31.3%). En los VIH se tiene datos de 60 pacientes, siendo positivo el estudio en un 75.4% de los casos. Al realizar el análisis estadístico, se encuentra que hay diferencias estadísticamente significativas en la positividad de la tinta china en LCR entre los grupos VIH y no VIH, esto a favor del primer grupo ($p < 0.001$).

Tabla 6: Distribución de casos de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2008-2019 según determinación de tinta china en LCR.

Tinta china	No VIH		VIH		Total		Valor de p
	Cantidad (n=16)	%	Cantidad (n=65)	%	Cantidad (n=81)	%	
Negativo	11	68.8%	11	16.9%	22	27.2%	< 0.001
Positivo	5	31.3%	49	75.4%	54	66.7%	
Sin datos	0	0.0%	5	7.7%	5	6.2%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

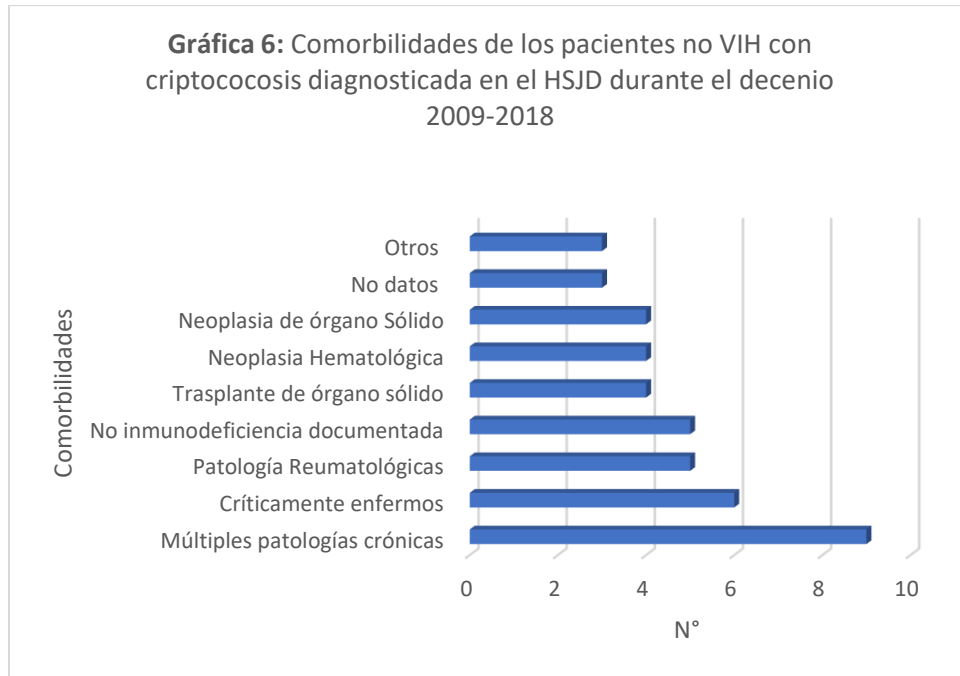
Sólo a 3 de los 43 pacientes no VIH se les hizo determinación en antígeno por criptococo en sangre, mientras que a 17 de los 76 pacientes con VIH se les realizó la prueba. De estos 17 casos a quienes se les hizo la prueba, esta resultó positiva en el 88% de los casos (15 casos). En cuanto al antígeno por criptococo en LCR, se hizo la prueba en 5 de los 16 casos de meningitis en pacientes no VIH y en 24 de los 65 casos de meningitis en pacientes VIH, siendo esta positiva en el 100% de los casos del primer grupo y en el 91% de los casos del segundo grupo. No se hizo comparación estadística en lo referente a estos valores debido al escaso número de casos considerados.

Tabla 7: Determinación del antígeno por criptococo en sangre en pacientes con diagnóstico de criptococosis en el hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

Resultado	Antígeno en Sangre		Antígeno en LCR	
	No VIH	VIH	No VIH	VIH
Negativo	2	2	0	2
Positivo	1	15	5	22
Sin datos	40	59	11	41
Total	43	76	16	65

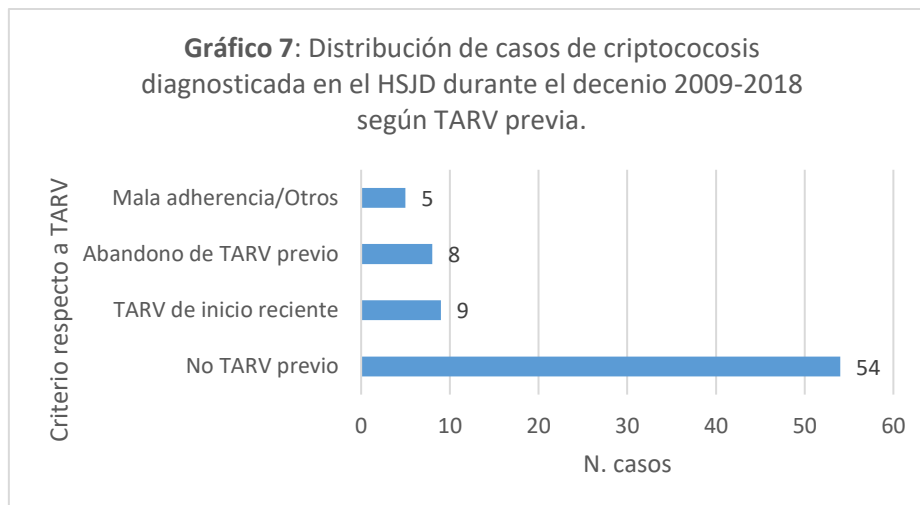
Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Al determinar las comorbilidades que condicionaron el desarrollo de criptococosis en la población no VIH, se documenta que en primer lugar se encuentra a pacientes con múltiples comorbilidades crónicas (diabetes mellitus, neumopatías, hepatopatías, enfermedad renal crónica, entre otras), los cuales representan 9 casos, seguido de pacientes críticamente enfermos (pacientes que ameritaron ingreso a una unidad especializada de cuidados intensivos) correspondientes a 6 casos; en tercer lugar se encuentran los pacientes con patología reumatológica, ocupando también el tercer lugar pacientes a los cuales no se les documentó ninguna inmunodeficiencia, con 5 casos cada uno; ocupa el cuarto lugar las neoplasias hematológicas, la neoplasia de órgano sólido y el trasplante de órgano sólido, con 4 casos cada uno. Entre otros casos menos frecuentes, se encuentran, hepatitis autoinmunitaria, anomalías anatómicas de la vía aérea superior y un paciente con miastenia gravis.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 11.

En el gráfico 6 se presenta una distribución de los pacientes VIH con relación a si estaban o no con terapia antirretroviral en el momento del diagnóstico de la criptococosis. En la mayoría de los casos (71.05%) los pacientes no contaban con terapia previa, mientras que en el 11.84% de los casos tenían una terapia de inicio reciente (cuatro semanas previas) en el 10.52% de los casos abandonaron el TARV previo y en el 6.58% de los casos presentaban mala adherencia u otras razones.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 12.

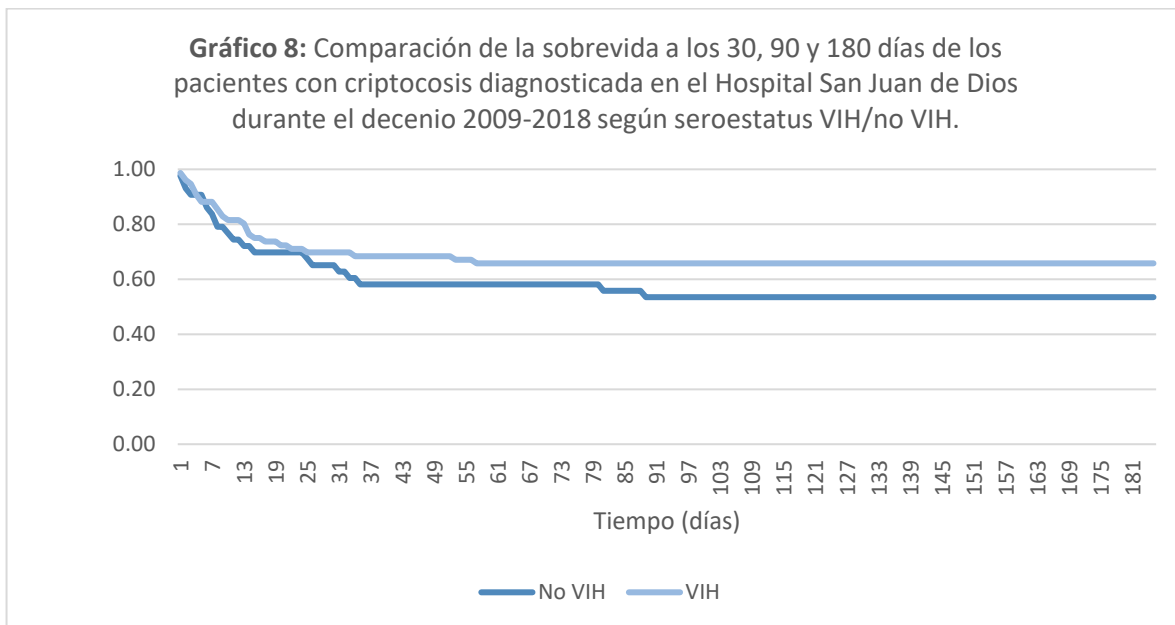
Tabla 8: Tiempos de inicio de TARV posterior al diagnóstico de criptococosis en pacientes VIH positivos, en el San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Medida	Tiempo entre el dx de la criptococosis e inicio de la TARV (días)
Promedio	69.1
Desv Std	84.4
Mínimo	10
Máximo	500
P25	27
P50	43
P75	81

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

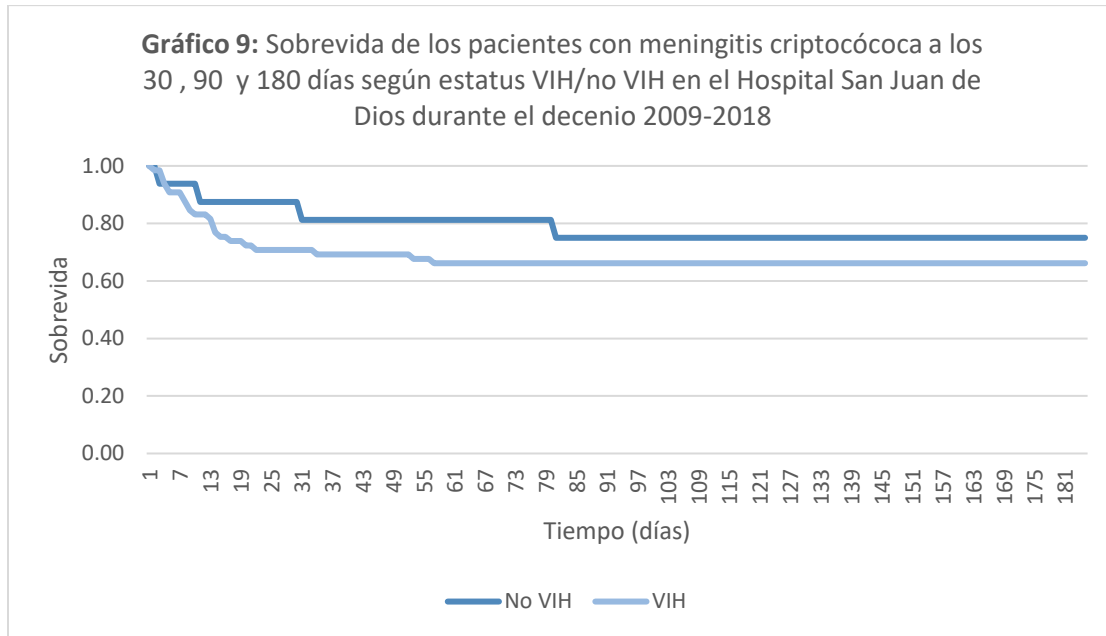
Al realizar el análisis de sobrevida, se encuentra que, de manera global, la sobrevida a los 30, 90 y 180 días, es el 68.1%, 61.3% y 61.3% respectivamente. Si se diferencian los casos entre población VIH y no VIH, se encuentra que en los pacientes no HIV, las sobrevidas son del 65.1%, 53.5% y 53.5% a los 30, 90 y 180 días respectivamente, mientras que, en los pacientes VIH, las mismas son del 69.7%, 65.8% y 65.8%. El gráfico 7 muestra una tendencia a la separación de las curvas de

sobrevida, pero al realizar el análisis estadístico se documenta que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.577$ a los 30 días, 0.216 a los 90 días y 0.216 a los 6 meses del diagnóstico).



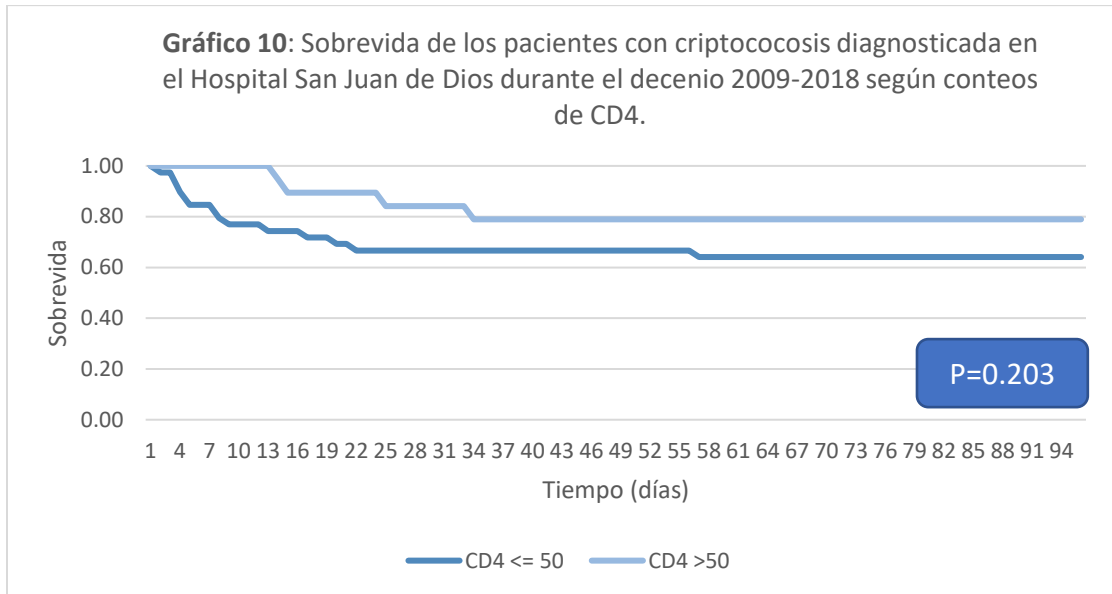
Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 13.

Si se tomen en cuenta sólo los casos con afección meníngea, se encuentra que, de manera global, la supervivencia a los 30 días, 90 días y los 6 meses es del 74.1%, 67.9% y 67.9% respectivamente. Nuevamente, al hacer la diferenciación por grupos, los VIH presentan una supervivencia del 70.8%, 66.2% y 66.2% respectivamente, mientras que en los pacientes no VIH la misma es del 87.5%, 75% y 75%. En ninguno de los casos se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, pues se presentaron p de 0.204, 0.474 y 0.474 a los 30 días, 90 días y 6 meses respectivamente.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 14.

Al analizar la sobrevida de los pacientes con criptococosis según el conteo de CD4 al momento del diagnóstico de la criptococosis, se realizó una comparación de aquellos con conteos mayores y menores de 50 células CD4 por mm^3 ; se documenta que en el caso de los pacientes con conteo de CD4 menores a 50 células/ mm^3 la misma es de 66.7% a los 30 días y de 64.1% a los 90 días, mientras que con conteos mayores a 50 células/ mm^3 , la misma es de 84.2% y 78.9% respectivamente. A pesar de que en la gráfica se muestra una tendencia a la separación de las curvas, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.138$ y 0.203 respectivamente).



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 15.

DISCUSIÓN

Generalidades

La criptococosis fue considerada una infección poco común antes de la pandemia del SIDA, sin embargo, en las últimas décadas se ha identificado como el despertar de un gigante, pues se ha asociado a pacientes inmunocomprometidos, tales como aquellos con malignidad, con trasplante de órganos, tratamientos inmunosupresores, entre otros.¹

A pesar de que con el surgimiento de la infección VIH/SIDA, se estimaba que hasta el 80% de los casos de criptococosis a nivel mundial se presentaban en esta población, en los últimos años, principalmente en los países desarrollados que tienen acceso a adecuadas terapias antirretrovirales, la incidencia de criptococosis en estas poblaciones ha disminuido significativamente.¹ No obstante, estudios retrospectivos en los Estados Unidos, han documentado que la población no VIH puede llegar a representar inclusive hasta el 50% de los casos de criptococosis reportados.¹¹

En el presente estudio, se muestra que en los casos analizados en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018, la infección VIH/SIDA continúa siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de la criptococosis, siendo identificada en el 64% de los casos, contrapuesto al 36% restante de los casos, que es población no VIH con otros factores predisponentes que se analizarán más adelante. Estos hallazgos guardan semejanza con los datos arrojados en otras publicaciones, tal como se observa en un estudio epidemiológico de criptococosis en Colombia, donde hasta 78% de los casos en un periodo de seguimiento de 9 años presentaban al VIH como factor de riesgo principal.¹⁷ Un punto crucial de mencionar, es el mayor número de casos de criptococosis en población no VIH que se presenta en nuestro estudio, lo cual guarda concordancia con otras publicaciones de países desarrollados, por ejemplo estudios epidemiológicos que incluían pacientes de Florida y California, donde los pacientes VIH representaban el 56% de los casos de criptococosis, mientras que los no VIH correspondían a un 44%.¹⁸

Aspectos demográficos

El sexo masculino es el más afectado en esta micosis, presentando una relación Hombre: mujer (H:M) de 4:1. Esto concuerda con los datos publicados en la literatura, donde otros estudios epidemiológicos en población latinoamericana muestran que hasta el 80% de los casos se presentan en los hombres.¹⁷ Al hacer las comparaciones H:M en los grupos VIH y no VIH, se observa que

también los datos de esta investigación muestran algunas semejanzas a lo reportado en otros estudios epidemiológicos, donde en los VIH la relación H:M es 9:1 (discretamente mayor a lo reportado en la literatura de 7,3:1) y en los no VIH de 1,27:1 (menor a lo publicado en la literatura, donde es de 1.8:1).¹⁷

Esta preponderancia en el sexo masculino (fundamentalmente en el grupo VIH) también es comparable a lo documentado en series de otras latitudes, por ejemplo, un estudio español donde el 94% de los casos correspondía al sexo masculino; la preponderancia en este sexo está en relación con la mayor prevalencia del VIH en el sexo masculino.¹⁹ Distintas publicaciones indican que la mayoría de los casos de criptococosis son reportados en hombres jóvenes con VIH, siendo también el sexo masculino el predominante afectado en los no VIH, aunque en una menor proporción, con tendencia a presentarse a edades mayores.²⁰

Los datos de este estudio muestran que tanto en el grupo VIH como en el no VIH, el grupo etario con mayor número de casos se encuentra entre los 35 y los 64 años, con edades promedio de 37.78 +/- 10.10 años en el grupo VIH y de 54.11 +/-17.18 años en el grupo no VIH. En el grupo VIH esto es similar a lo reportado en otros estudios epidemiológicos, donde las edades promedio son aproximadamente de 35 años, mientras que, en el caso de los pacientes no VIH, en nuestro estudio presentan una edad promedio mayor en comparación a lo reportado en estudios epidemiológicos, donde es de 44 +/-19 años.^{17,19} Si se observa la distribución según rangos etarios, los datos de este estudio son similares a la literatura, encontrándose el mayor número de casos en el grupo de los mayores de 30 años, seguido de los menores de 30 años (esto correspondiente a la población sexualmente activa); sin embargo, en el caso de los no VIH hay un menor predominio en aquellos con 30 años o menos.

Síndromes clínicos

Según se describe en distintas publicaciones, el criptococo tiene una mayor predilección por establecer una enfermedad clínica en los pulmones y en el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, otros sitios menos frecuentes de infección corresponden a la piel, la próstata, los ojos y las estructuras osteoarticulares. En pacientes severamente inmunocomprometidos (tales como el paciente con infección con VIH en estadios avanzados o con potentes terapias inmunosupresoras, tiene la habilidad de aparecer en cualquier parte del cuerpo.¹ Los datos de la presente investigación concuerdan a lo reportado en estos estudios, en cuanto a que la mayor parte de los casos corresponden a meningitis criptocócica, seguida de casos diseminados (con o sin afección

meníngea) y en tercer lugar los casos con afección pulmonar. La gran preponderancia de casos diseminados se explica por el hecho del avanzado estado de inmunosupresión en los VIH (la mayoría con conteos de CD4 por debajo de las 50 células/mm³) o por la inmunodeficiencia de fondo o las comorbilidades asociadas en los pacientes no VIH. Si se comparan estos datos con los de otros estudios, se observa consistencia con respecto a los síndromes clínicos asociados a criptococo, donde los cuadros con afección meníngea son los predominantes.

Tomando en consideración a la población VIH, distintas publicaciones indican que la afección del SNC es la más común de las infecciones criptocócicas invasiva, dato que también se presentó en nuestro estudio; no obstante, los porcentajes de afección contrastan, ya que en nuestro estudio ésta representa un 68.1% de los casos, mientras que en la literatura se indica que puede representar hasta el 86% de los casos en pacientes VIH. Por otra parte, en este caso la afección pulmonar sólo fue del 8.4%, lo cual concuerda con lo descrito en otras series, donde se establecen rangos del 5 a 11% del total de casos.^{2,7,19}

En el caso de los pacientes no VIH, la literatura describe que la afección meníngea suele ser menos frecuente en comparación a la población VIH, pudiendo llegar a representar cerca del 43% de los casos, mientras que los casos con afección pulmonar pueden rondar entre el 28-64%. Esto concuerda con los hallazgos de nuestra investigación, en donde se encontró que la afección meníngea fue menor que en los VIH (37.3% vs 68.1%), mientras que en el caso de la infección pulmonar, esta fue del 20.9% de los casos (por debajo del límite inferior del rango descrito en distintas series de la literatura).^{2,7}

Es importante recalcar acá que en el caso de los pacientes no VIH, a diferencia de los VIH, se encuentra más frecuencia de casos de afección en otros órganos y sistemas, tales como peritoneal, médula ósea, tejidos blandos, urinario, entre otros, esto debido en parte a que algunos factores de riesgo en este grupo podrían condicionar un mayor riesgo de diseminación.²¹

Especies identificadas

La literatura reporta que aproximadamente el 95% de las infecciones por criptococo son causadas por *C. neoformans* serotipo A, siendo el porcentaje restante de casos originado por *C. neoformans* serotipo D o *C. gatti*. En esta investigación, en el caso de la población VIH, el 100% de los casos fue

relacionado a *C. neoformans*, mientras en los no VIH, *C. neoformans* fue el predominante (70% de los casos), con un 30% originado por especies no neoformans.¹

Dentro de este 30% de pacientes en quienes se identificó una especie no neoformans, en 12 pacientes se documentó como aislamiento el *C. laurentti*, lo cual tiene algunas implicaciones a considerar. Se ha descrito en la literatura que algunos aislamientos que por métodos bioquímicos convencionales se reportaban como *C. laurentti*, al corroborarse por otras técnicas tales como la secuenciación o la espectrometría de masas, se describían como especies de *Candida spp* o *C. neoformans*. Un estudio en China en el que 42 aislamientos se identificaron como *C. laurentti* por el sistema Vitek 2, sólo 2 aislamientos (4.8%) de los casos fueron confirmados por medio de las técnicas de secuenciación; la mayoría del restante, fueron *C. neoformans* y especies de *Candida spp*.²²

En el caso de nuestro estudio, no hay evidencia que oriente a que estos resultados hayan sido corroborados por otros medios por parte del laboratorio (por ejemplo, en la mayor parte del decenio en el que se realizó el estudio, el laboratorio de este centro hospitalario no contaba con espectrometría de masas). Por otra parte, algunos de estos aislamientos correspondían a muestras pulmonares, los cuales son más susceptibles a colonización por otras especies fúngicas, por lo cual a menos que no se corrobore por otras técnicas, no podemos asegurar a que estas especies sean verdaderos positivos de *C. laurentti*.

Estado inmunoviológico de los pacientes VIH

Como se mencionó anteriormente, la infección por VIH presenta el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta infección oportunista, siendo aquellos casos en estadios más avanzados los que presentan un mayor riesgo de la infección. La meningitis criptocócica más comúnmente ocurre en personas con conteos de CD4 menores a 100 células/mm³.^{3,16} En este estudio no se logró encontrar el conteo de CD4 en 23.7% de los casos, en muchos de estos casos porque no se logró tomar la muestra al momento del diagnóstico de la criptococosis, debido principalmente al fallecimiento temprano del paciente. El grupo con conteos de CD4 por debajo de 50 células/mm³ representa el grupo con el mayor número de casos de criptococosis, siendo el 51.3% del total de casos, alcanzando 67.24% de los casos si se sustrae del total a aquellos casos donde no se logró obtener el reporte conteo de linfocitos T CD4. Si se considera como punto de corte menos de 100 células CD4/mm³ y excluyendo a aquellos casos sin datos, se encuentra que la criptococosis en este grupo representa el 77.58% de los casos.

Si bien es cierto que el mayor riesgo de criptococosis ocurre con conteos de CD4 menores a 100, 13 casos asociaron conteos de CD4 mayores a 100 al momento del diagnóstico, siendo 3 de estos por arriba de 200 células CD4/mm³. En el caso de aquellos con CD4 absolutos entre 100 y 200 células, en 7 de ellos el porcentaje de CD4 fue de 14% o menos, lo cual podría ser en parte una razón que explique el cuadro, sin embargo, habría que analizar otros factores implicados. En el caso de aquellos con conteos mayores de 200 CD4 no se logró obtener información del valor porcentual de CD4, debido a que no se encontró en el expediente clínico información que consignara este valor.

Hallazgos de laboratorio

La afección meníngea y la diseminada con afección meníngea fueron los cuadros más frecuentes analizados en el presente trabajo, siendo uno de los objetivos el análisis y comparación de los perfiles de LCR. La literatura indica que cerca de la mitad de los pacientes VIH con meningitis criptocócica tienen una presión de entrada de LCR de más de 25 cmH₂O, con cerca de un cuarto de los pacientes teniendo una presión muy alta, mayor a 35 cmH₂O.^{3,8,16} En nuestros resultados se encontró que, si bien es cierto que los VIH tuvieron una tendencia de presión de entrada de LCR promedio mayor que los no VIH, no hubo diferencias con significancia estadística entre los grupos.

Si se analizan los casos con presiones de LCR muy altas (definidas como valores por arriba de 35 cmH₂O), sólo se pudo documentar uno de estos casos en los pacientes no VIH (presión de 48 cmH₂O) y 5 casos en los VIH (rango de 36-56 cmH₂O). Es importante recalcar que en algunos de los casos no se pudo obtener la medición de la presión de entrada, ya fuera porque no se consignó este dato en el expediente o porque no se logró medir debido a la escasez de equipos completos de raquimanometría que permitieran realizar esta medición.

En cuanto al estudio de la bioquímica del LCR, la literatura describe que el patrón típico afección es el de una meningitis crónica con una pleocitosis linfocitaria, sin embargo, en los pacientes VIH dicho análisis puede ser de características aparentemente normales. Se estima que, en esta población menos de la mitad de los pacientes tienen un nivel elevado de proteínas, cerca de una tercera parte tienen hipogluorraquia y sólo un 20% tiene más de 20 leucocitos/mm³.⁸

En este análisis se encontró que el promedio de leucocitos en LCR en la población VIH es de 42 +/- 115 células/mm³, presentando sólo el 17.7% de los casos una pleocitosis de más de 20 células/mm³, lo cual es bastante similar a lo reportado en la literatura. Es esperable que aquellos pacientes con mayores conteos de CD4 tengan mayor grado de celularidad en el análisis de LCR, no obstante, en

este estudio se encuentra que de los casos con conteos de CD4 mayores a 100/mm³, sólo 3 presentaban pleocitosis en rangos por arriba de 100 leucocitos/mm³.

Al realizar una comparación entre los casos VIH y no VIH, se espera que aquellos con una inmunodeficiencia diferente al VIH presenten mayor grado de inflamación a nivel de SNC, tendencia que se observó en el presente estudio, pues los no VIH tienen pleocitosis mayores (en promedio de 318 +/- 857 células/mm³) en comparación con los VIH; si bien es cierto la diferencia entre los grupos alcanzó una $p=0.014$, la gran variabilidad de los datos hace que no se alcance la significancia estadística.

En cuanto a la glucorraquia, el promedio en el grupo VIH fue de 34.8 +/- 24 mg/dl, valores similares a los encontrados en la población no VIH, sin encontrasen diferencias estadísticas entre los grupos. La literatura describe que cerca de una tercera parte de los pacientes VIH con criptococosis meníngea tienen hipogluorraquias, dato que contrasta con nuestro estudio, donde el 80% de los casos VIH con meningitis tienen glucorraquias por debajo de los 50 mg/dl.

En cuanto a la hiperproteorraquia, el 66% de nuestros casos VIH, presentaron hiperproteorraquias, definidas con valores por arriba de los 45 mg/dl (límite superior de rango de normalidad) siendo este porcentaje mayor al 50% que descrito en la literatura.⁸ . Al comparar los valores en la población VIH, con no VIH, se encuentra que a pesar de que en estos segundos hay una tendencia a mayores valores, por la gran variabilidad de los datos, no se alcanzo la significancia estadística.

La determinación de la tinta china en el LCR, a pesar de presentar una pobre sensibilidad en personas con una baja carga fúngica, en nuestro medio sigue siendo una prueba de gran utilidad diagnóstica. En el presente estudio, la positividad de la tinta china en LCR fue del 71.05% de los casos a los cuales se les realizó la prueba; en el grupo VIH la positividad fue del 81.67% (en la literatura se describe en diferentes estudios la prueba con sensibilidades que rondan el 50-86%), mientras que sólo fue positiva en el 31.3% de los casos no VIH. Estos hallazgos comparativos en cuanto a los VIH y no VIH, se basan en el hecho de que los pacientes con VIH tienen mayor dificultad para aclarar el hongo, teniendo cargas fúngicas muy altas, mientras que en los pacientes seronegativos con criptococosis

la carga fúngica es más baja, por lo cual las determinaciones de tinta china en LCR a menudo son negativas.^{8,16,17}

Otra de las pruebas diagnósticas evaluadas, fue la determinación del antígeno por criptococo en sangre y LCR; a pesar de que existen diferentes pruebas para su determinación, las técnicas de flujo lateral son altamente sensibles y específicas, alcanzando valores por arriba del 98% tanto en sangre como LCR. La literatura indica que el antígeno sérico es elevado en cerca del 95% de los pacientes con meningitis, no obstante, en este estudio no se pueden realizar inferencias en este sentido, por la poca cantidad de casos a los cuales se les pidió dicha prueba en sangre.⁸

En cuanto a las determinaciones del antígeno en el LCR, la positividad en la población VIH están por arriba del 90%, mientras que, en el caso de la tinta china, la positividad ronda el 70%, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura y condiciona que, por las altas sensibilidades y especificidades del antígeno, éste desplace a técnicas convencionales, como por ejemplo la tinta china. Este estudio se limita a hacer comparaciones o inferencias con la población no VIH, debido a la poca cantidad de pacientes a los que se les realizó la determinación de los antígenos, lo cual podría condicionar un sesgo a la hora de interpretar la información.⁸ Un de las principales posibilidades que explique la razón de la subutilización de la prueba en esta población, es muy probable a la no sospecha diagnóstica inicial de este hongo como condicionante del cuadro, cuando un paciente se presenta con clínica de meningitis.

Otro punto importante de recalcar y que está descrito en la literatura, es la posibilidad de falsos negativos en pacientes con títulos extremadamente elevados de cargas fúngicas, esto debido al efecto prozona, sin embargo en este estudio, si bien es cierto por las limitaciones diagnósticas no se hace la cuantificación de los títulos, aquellos casos con meningitis criptocócica confirmadas por medio de cultivo, presentaron positividad del antígeno en más del 90% de los casos en los que se solicitó dicha prueba en el LCR.⁸

Factores de riesgo

Como infección oportunista, es esperable que los pacientes sin VIH presenten alguna condición o condiciones predisponentes que permita la replicación fúngica y el desarrollo de la enfermedad. Por lo general, los pacientes no VIH con criptococosis son discutidos colectivamente en la literatura, a

pesar de que son un grupo muy heterogéneo con grados variables y tipos de inmunosupresión, yendo desde post-trasplante de órganos a aquellos con alguna condición reumatológica, diabetes mellitus o incluso a aquellos con una función inmunológica aparentemente normal.²

En esta investigación, aquellos pacientes con comorbilidades crónicas y luego aquellos críticamente enfermos, representaron los principales factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la criptococosis en el grupo de pacientes no VIH. Las principales comorbilidades crónicas documentadas en los pacientes de nuestro estudio fueron la diabetes mellitus, hepatopatías crónicas, nefropatías y neumopatías, condiciones que en la literatura suelen estar relacionados como factores de riesgo para el desarrollo de la criptococosis y como factores que llevan a pronósticos no favorables.¹⁸ La diabetes mellitus ha sido considerada como un factor de riesgo para la criptococosis e incluso ha sido asociada con incremento en la mortalidad en los pacientes con meningitis criptocócica, aunque existen estudios que no han encontrado asociación entre las dos entidades y han estimado que la frecuencia de diabetes mellitus y criptococosis meníngea es muy baja.²³

Los pacientes con patología reumatológica representaron la tercera comorbilidad más frecuente en este estudio, en el entendido de la disfunción inmunológica de estos pacientes, tanto iatrogénica (este grupo recibe terapias inmunosupresoras, como los esteroides o las terapias biológicas) como por la misma enfermedad, incrementan el riesgo de criptococosis. Las neoplasias de estirpe hematológico, de órgano sólido y los trasplantes hematológicos y de órgano sólido, son otra de las condiciones predisponentes encontradas en este estudio, esto debido a que muchos de estos pacientes requieren inmunosupresión por largo plazo y de moderada a alta intensidad. Con relación al trasplante de órgano sólido, todos los casos corresponden a trasplante renal, pues es el procedimiento que se maneja en el centro hospitalario en el que se desarrolló el estudio; la literatura indica que, dentro de este grupo en específico, la criptococosis es la tercera más común infección fúngica, siendo los trasplantes de corazón y riñón, los que reportan las mayores tasas de incidencia.²³

De los casos de criptococosis en población no VIH de esta investigación, en 5 casos no se logró documentar ninguna inmunodeficiencia o comorbilidad, lo que corresponde a un 11% de los casos, estando por debajo del 20 a 30% de los casos sin inmunodeficiencias identificables publicado en la literatura. En el caso del centro, uno de los factores que podría condicionar la no identificación de una inmunodeficiencia de fondo, es la limitación en cuanto a los estudios diagnósticos o estudios

genéticos que pueden realizarse en búsqueda de estas condiciones, muchas veces limitándose a la realización de estudios básicos de inmunodeficiencias.^{24,25}

Un aspecto importante por mencionar y que está reportado en la literatura, es el bajo desarrollo de casos de criptococosis en los pacientes con trasplantes de células madre hematopoyéticas; en este estudio, no se reportó ningún caso en esta población, lo cual guarda relación con las profilaxis antifúngicas que recibe esta población, ello contribuye a evitar la replicación fúngica y el desarrollo de la enfermedad.³

Terapia antirretroviral

Aquellos pacientes VIH con mayores grados de inmunosupresión, están sometidos a mayor riesgo de desarrollo de criptococosis; un 70% de los pacientes de la presente investigación son personas con diagnóstico reciente de VIH o diagnóstico realizado al momento de la presentación clínica de la criptococosis, lo cual es una manifestación de lo avanzado de la enfermedad, presentando la mayoría conteos de linfocitos T CD4 por debajo de 50 células/mm³. En un menor porcentaje de casos se trataba de pacientes con abandono del TARV o mala adherencia, lo cual también condiciona replicación viral y descenso en los conteos de linfocitos T CD4.

Un aspecto importante por recalcar es que en 9 de los 76 pacientes con VIH tenían un inicio reciente de TARV, ante lo cual pueden plantearse varias interrogantes en cuanto a que la manifestación clínica del paciente se debía en parte a la enfermedad fúngica por sí mismo o estaba en relación a la reconstitución inmunológica; no obstante, en el expediente clínico no se consignan datos en relación a esta segunda categoría, por lo cual no se puede hacer inferencias en dicho sentido.

En personas viviendo con VIH, incluso aquellos con enfermedad avanzada, el inicio rápido y temprano del TARV ha sido asociado a muchos beneficios, empero, estos tienen que colocarse en una balanza ante los posibles daños relacionados con el inicio de la terapia en aquellos con infecciones oportunistas y el riesgo de SIRS. Un estudio de pacientes VIH naïve al TARV con el primer episodio de meningitis criptocócica fueron aleatorizados a iniciar TARV a 1-2 semanas del diagnóstico versus 4 a 6 semanas, encontrándose 15% mayor mortalidad a las 26 semanas en el primer grupo. Por ello el inicio de la terapia antirretroviral se recomienda después de mejoría clínica sustancial y después de 4 semanas de terapia efectiva. En el caso de nuestra investigación, si bien es cierto no era uno de los objetivos de la investigación, definir si hubo o no desarrollo de SIRS, se

arrojó que el promedio de días de inicio de la TARV es de 69.1 +/- 84.4 días, consistente esto en la mayor parte de los casos posterior a la etapa de inducción de la terapia antifúngica.^{16,26}

Sobrevida

Estudios publicados indican que la mortalidad aguda en relación con la criptococosis ronda aproximadamente el 20% en los países con altos ingresos económicos, pudiendo ser de hasta el 40% en áreas con recursos limitados.²⁷ Por otra parte, la mortalidad a un año en los casos de meningitis criptocócica ronda del 10 al 30% en Norte América a un 50-100% en países de bajos recursos.²⁸ En nuestro estudio, se encuentra que, a los 30 días del diagnóstico de la criptococosis, la mortalidad a 30 días es del 34.9% en la población no VIH y del 31.3% en la población VIH, mientras que el seguimiento a los 6 meses, es el 46.5% en los no VIH y del 34.2% en los VIH.

La literatura indica que a menudo los pacientes no VIH y no trasplantados suelen ser considerados menos inmunocomprometidos, no obstante, esta población experimenta peores resultados, incluyendo un incremento en la mortalidad.² Distintos estudios han documentado que este grupo tiene una mayor probabilidad de muerte cuando se compara con la población VIH (OR 2.17, 95% CI 0.86-5.26).²⁹

Son muchos los factores que se pueden mencionar y que están descritos como contribuyentes en estos peores resultados clínicos. Primero, algunos estudios han documentado mayor tiempo en el diagnóstico cuando se compara a la contraparte VIH, tanto porque al momento de presentación clínica del paciente no se sospecha el diagnóstico y no se solicitan los estudios diagnósticos necesarios. Por otra parte, estos estudios suelen presentar menores sensibilidades (como por ejemplo la tinta china y antígenos en sangre y LCR), en comparación a la población VIH.²

Segundo, la condición médica subyacente puede también actuar como un contribuyente para que ciertos subgrupos tengan peores resultados. Por ejemplo, aquellos con una enfermedad renal crónica tienen un riesgo 5 veces mayor de diseminación en comparación con otros pacientes VIH negativos.²¹ La literatura asimismo describe factores de riesgo independientes de muerte en este grupo no VIH, tales como edad avanzada, hepatopatías, enfermedad renal, diabetes y malignidades hematológicas con quimioterapia, muchos de los cuales están incluidos dentro de las comorbilidades presentes en nuestros pacientes estudiados.²

Tercero, la respuesta inmune paradójica también ha sido sugerida como un potencial contribuyente relacionado con una mayor mortalidad. En contraste con la infección con VIH donde la deficiente inmunidad celular T juega un rol primordial, se ha documentado en los no VIH una población de células presentadoras de antígeno altamente activadas dentro del LCR, acompañado esto de poblaciones de linfocitos T altamente activadas con respuestas de citoquinas inflamatorias potencialmente dañinas.³⁰

A pesar de esta evidencia mencionada en la literatura, en el caso en estudio al considerar sólo aquellos pacientes con afección meníngea, segregados en grupo VIH y no VIH, se muestra un resultado inverso a lo que se esperaba, esto debido a que la mortalidad a los 6 meses en el primer grupo es del 33.8% en comparación con el 25% en el segundo grupo. Son muchos los factores que podrían explicar estos resultados, tales como el tamaño de las poblaciones con las que se trabajó, la condición clínica del paciente al momento de consulta al sistema de salud, presencia de otras condiciones debilitantes en los VIH (por ejemplo otras infecciones oportunistas) o el hecho de que se está evaluando la mortalidad global a los 30, 90 días y 6 meses y no la mortalidad causa específica, sin embargo, el análisis de cada uno de estos factores en particular va más allá de los objetivos de la presente investigación.

CONCLUSIONES

- La infección por VIH es el principal factor de riesgo que condiciona el desarrollo de criptococosis en la población estudiada, representando el 64% de los casos, mientras que los casos no VIH corresponden el 36%.
- Los pacientes VIH con criptococosis en la población analizada suelen ser hombres jóvenes, mientras que en el caso del grupo no VIH, la mayoría son hombres de mayor edad en comparación a los VIH.
- En la población no VIH, las principales comorbilidades que fungen como factores de riesgo para la micosis son: patologías crónicas, pacientes críticamente enfermos y pacientes con patologías reumatológicas con inmunosupresión farmacológica. En un 11% de los pacientes de este grupo no se encontró una comorbilidad o condición inmunosupresora subyacente.
- La criptococosis meníngea es el principal síndrome clínico asociado al hongo, tanto en la población VIH como no VIH, siendo mayor su frecuencia en el primer grupo.
- El *Cryptococcus neoformans* es la especie más frecuente en los aislamientos tanto dentro y fuera del SNC en ambos grupos estudiados.
- No hay diferencias con significancia estadística en las presiones de entrada o características bioquímicas de LCR entre pacientes VIH y no VIH con meningitis criptocócica.
- Pruebas como la detección de antígeno por criptococo en LCR y tinta china, son más sensibles en la población VIH en relación en su contraparte no VIH.
- La sobrevida de los pacientes VIH con criptococosis en la población estudiada es mayor en comparación con el grupo no VIH. En el caso de los casos con afección meníngea, la sobrevida es mayor en el grupo no VIH, en comparación con los VIH.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Limitaciones:

- Limitación en relación con la recolección de información del conteo de CD4 en los pacientes VIH, pues muchos de estos fallecían antes de tomarles muestras para envío al laboratorio. En el caso del VIH, se asume que su comorbilidad de fondo es la condicionante de su estado de inmunosupresión, ante lo cual no se realizan estudios adicionales, tales como determinar el conteo de linfocitos CD4.
- La mayoría de los pacientes no VIH y un porcentaje importante de los VIH no se les realizó la detección de antígeno en sangre y LCR por criptococo.
- Muchas de las comparaciones realizadas no alcanzan la significancia estadística, debido al tamaño de las poblaciones analizadas.
- La determinación del antígeno por criptococo en sangre y LCR debería ser una estrategia a realizar en todo paciente hospitalizado o de consulta externa, con conteos de CD4 menor a 100.
- Los casos reportados como secundarios a *C. laurentii* detectado por métodos bioquímicos convencionales, no fueron corroborados por otros métodos estándar, como la secuenciación o espectrometría de masas, esto debido a la limitación de dichas pruebas en el centro hospitalario.
- Muchos pacientes no tenían documentado la determinación de la presión de entrada de LCR en el expediente clínico ni la glicemia concomitante, esto debido a omisión del médico o porque no se contaba con equipos de raquimanometría.

Recomendación:

- Determinación de antígeno por criptococo en sangre de manera rutinaria en todo paciente con infección por HIV que presente un conteo de linfocitos CD4 por debajo de 100 células/mm³.
- Debido a la mayor mortalidad en relación a la criptococosis en la población no VIH (muchas veces por la no sospecha clínica o retraso en el diagnóstico), se recomienda que todo paciente con clínica de meningitis subaguda/crónica y con factores de riesgo para criptococosis (ya mencionados en la presente investigación), se realice de manera rutinaria la determinación de antígeno en sangre y LCR por criptococo.

- Aquellos casos en los que se documenta por medios bioquímicos convencionales un aislamiento con una especie no neoformans, se recomienda coordinar con algún centro especializado para la adecuada identificación de la especie, por medio de otros medios (secuenciación o por medio de espectometría de masas).

ANEXOS

Tabla 9: Distribución de casos nuevos de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH.

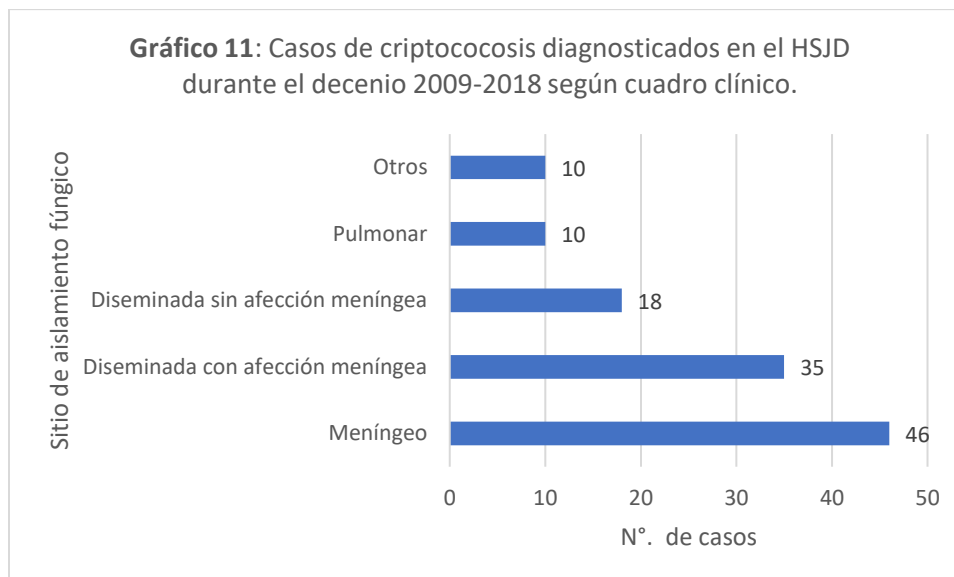
Año	No VIH	VIH
2009	3	2
2010	1	11
2011	4	8
2012	4	6
2013	3	8
2014	8	6
2015	6	8
2016	1	8
2017	11	9
2018	2	10
Total	43	76

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Tabla 10: Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de criptococosis en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según seroestatus VIH/no VIH.

Variable	No VIH		VIH		Total		Valor de p
	Cantidad (n=43)	%	Cantidad (n=76)	%	Cantidad (n=119)	%	
Sexo							
Masculino	24	55.8%	69	90.8%	93	78.2%	<0.001
Femenino	19	44.2%	7	9.2%	26	21.8%	
Grupo de edad							
< 35 años	8	18.6%	32	42.1%	40	33.6%	
35 a 64 años	25	58.1%	43	56.6%	68	57.1%	
≥ 65 años	10	23.3%	1	1.3%	11	9.2%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.



Fuente: Elaboración propia con base en información de tabla 1.

Tabla 11: Comorbilidades de los pacientes no VIH con criptococosis diagnosticada en el HSJD durante el decenio 2009-2018.

Comorbilidad	No
Múltiples patologías crónicas	9
Críticamente enfermo	6
Reumatológica	5
No inmunodeficiencia documentada	5
Trasplante órgano sólido	4
Neoplasia órgano sólido	4
Neoplasia Hematológica	4
No datos	3
Miastenia gravis	1
Hepatopatía autoinmune	1
Anomalía Vía aérea superior	1
Total	43

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Tabla 12: Distribución de casos de criptococosis diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018 según TARV previa.

TARV	Cantidad	%
Sin TARV previa.	54	71.1%
Abandono de TARV	8	10.5%
TARV de inicio reciente.	9	11.8%
Otros/Mala adherencia.	5	6.6%
Total	76	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Tabla 13: Sobrevida de los pacientes con diagnóstico de criptococosis a las 30, 90 y 180 días del diagnóstico de la criptococosis en los pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Sobrevida a 30 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	43	15	28	34.9%	65.1%	0.577
Sí	76	23	53	30.3%	69.7%	
General	119	38	81	31.9%	68.1%	
Sobrevida a 90 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	43	20	23	46.5%	53.5%	0.216
Sí	76	26	50	34.2%	65.8%	
General	119	46	73	38.7%	61.3%	
Sobrevida a 180 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	43	20	23	46.5%	53.5%	0.216
Sí	76	26	50	34.2%	65.8%	
General	119	46	73	38.7%	61.3%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Tabla 14: Sobrevida de los pacientes con meningitis criptocócica a las 30, 90 y 180 días del diagnóstico de la criptococosis en los pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018

Sobrevida a 30 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	16	2	14	12.5%	87.5%	0.204
Sí	65	19	46	29.2%	70.8%	
General	81	21	60	25.9%	74.1%	
Sobrevida a 90 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	16	4	12	25.0%	75.0%	0.474
Sí	65	22	43	33.8%	66.2%	
General	81	26	55	32.1%	67.9%	
Sobrevida a 180 días						
VIH	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
No	16	4	12	25.0%	75.0%	0.474
Sí	65	22	43	33.8%	66.2%	
General	81	26	55	32.1%	67.9%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

Tabla 15: Sobrevida de los pacientes con criptococosis según el conteo de CD4 a los 90 del diagnóstico en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el decenio 2009-2018.

CD4	Total N	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Valor de p
<= 50	39	14	25	35.9%	64.1%	0.203
>50	19	4	15	21.1%	78.9%	
General	58	18	40	31.0%	69.0%	

Fuente: Elaboración propia con base en información del expediente clínico, Sección Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

REFERENCIAS

- 1- Maziarz, E. K., & Perfect, J. R. Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016; 30(1), 179–206.
- 2- O’Halloran, J. A., Powderly, W. G., & Spec, A. Cryptococcosis Today: It Is Not All About HIV Infection. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2017; 4(2), 88–95.
- 3- Williamson, P. R., Jarvis, J. N., Panackal, A. A., Fisher, M. C., Molloy, S. F., Loyse, A., & Harrison, T. S. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 13(1), 13–24.
- 4- Ávila, D; Villalobos, M; Perfil epidemiológico y respuesta terapéutica de la infección por *Cryptococcus sp.* en pacientes de Costa Rica en el Hospital San Juan de Dios, Período 2008-2012; *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*. 2016; Vol 1 No I
- 5- Kwon-Chung, K. J., Fraser, J. A., Doering, T. L., Wang, Z. A., Janbon, G., Idnurm, A., & Bahn, Y.-S. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014; 4(7), a019760–a019760.
- 6- Esher, S. K., Zaragoza, O., & Alspaugh, J. A. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2018; 113(7).
- 7- Skolnik, K., Huston, S., & Mody, C. H. Cryptococcal Lung Infections. *Clinics in Chest Medicine*. 2017; 38(3), 451–464.
- 8- Andrej Spec; Willian Powderly; Cryptococcal meningitis in AIDS; *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; Vol. 152 (3rd series).
- 9- Tello, M; Criptococosis; *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):147-153
- 10- Gassiep, I., McDougall, D., Douglas, J., Francis, R., & Playford, E. G. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15-year period at a state transplant center. *Transplant Infectious Disease*. 2017; 19(1), e12639.
- 11- Henao-Martínez, A. F. and Beckham, J. D. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015; 28(4), 300–307.
- 12- Fang, W., Chen, M., Liu, J., Hagen, F., MS, A., Al-Hatmi; Liao, W. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review. *Emerging Microbes & Infections*. 2016; 5(9), e95–e95.
- 13- Schmalzle, S. A., Buchwald, U. K., Gilliam, B. L., and Riedel, D. J. *Cryptococcus neoformans* infection in malignancy. *Mycoses*. 2016; 59(9), 542–552.
- 14- Perfect, J. R., & Bicanic, T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*. 2015; 78, 49–54.
- 15- Chamhard, T. B., Temfack, E., Lortholary, O., & Alanio, A. Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*: 2018; 113(7).
- 16- Caleb Skipper, C; Abassi, M; and Boulware, D; Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults; *Journal of Fungi*. 2019, 5, 65.
- 17- Lizarazo, J; Linares, M; Bedout, C; Restrepo, A; Agudelo, C; Castañeda, C et al; Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005; *Biomedica*. 2017; 27: 94-109.
- 18- Ige A. George , Andrej Spec M, William G. Powderly, FIDSA, and Carlos A. Q. Santos; The Changing Epidemiology of Cryptococcal Disease – a Retrospective Population-Based Study; Division of Infectious Diseases, Washington University in St. Louis, Missouri.

- 19- Cabello Úbeda A, et al. Meningoencefalitis criptocócica. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad en la era pre- y pos-TARGA. *Med Clin (Barc)*. 2016.
- 20- Firacative, C; Lizarazo, J; Illnait-Zaragozí, M; and Castañeda, E; The status of cryptococcosis in Latin America; *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2018; Vol. 113(7): e170554.
- 21- Baddley, J. W., Perfect, J. R., Oster, R. A., Larsen, R. A., Pankey, G. A., Henderson, H. Pappas, P. G. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008; 27(10), 937–943.
- 22- Xiao M, Fan X, Chen X-X, Wang H, Zhang L, Xu Z-P, Kudinha T, Kong F, Xu Y-C. Misidentification of a rare species, *Cryptococcus laurentii*, by commonly used commercial biochemical methods and matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry systems: challenges for clinical mycology laboratories. *J Clin Microbiol*. 2016; 54:226–229.
- 23- Beardsley, J; Sorrell, T; and Chen, S; Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients; *Journal of Fungi*. 2019, 5, 71
- 24- Zhu, L.-P., Wu, J.-Q., Xu, B., Ou, X.-T., Zhang, Q.-Q., & Weng, X.-H. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997–2007. *Medical Mycology*. 2010; 48(4), 570–579.
- 25- Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013; 124:61–79.
- 26- Boulware, D. R., Meya, D. B., Muzoora, C., Rolfes, M. A., Huppler Hullsiek, K., Musubire, A., ... Meintjes, G. Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(26), 2487–2498.
- 27- Kambugu, A., Meya, D. B., Rhein, J., O'Brien, M., Janoff, E. N., Ronald, A. R., ... Boulware, D. R. Outcomes of Cryptococcal Meningitis in Uganda Before and After the Availability of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46(11), 1694–1701.
- 28- Mourad, A; Perfect, J; The war on cryptococcosis: A Review of the antifungal arsenal; *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*; 2018; Vol. 113(7): e170391.
- 29- Brizendine, K. D., Baddley, J. W., & Pappas, P. G. Predictors of Mortality and Differences in Clinical Features among Patients with Cryptococcosis According to Immune Status. *PLoS ONE*, 2013; 8(3), e60431.
- 30- Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, Wu T, Zhang N, Kosa P, et al. Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Cryptococcal Meningitis. *PLoS Pathog*. 2015; 11(5):e1004884.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Alexander Carrero Salas, con cédula de identidad 1-12260251, en mi condición de autor del TFG titulado "Diagnóstico Inmunológico en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el periodo de emergencia por COVID-19", autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Alexander Carrero Salas

Número de Carné: 154449 Número de cédula: 1-12260251

Correo Electrónico: alexander351@gmail.com

Fecha: 09/01/2020 Número de teléfono: 8397-0461

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Manuel Ríos Cardona



FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite obviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declara concurra a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 218 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

