

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Criptococosis Meníngea: A Propósito de un Caso en Paciente
con VIH/SIDA**

Análisis de caso

Daniel Ricardo Banda Cruz

Medicina

Trabajo de Titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 12 de septiembre de 2019

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACION**

**Criptococosis Meníngea: A Propósito de un Caso en Paciente con
VIH/SIDA**

Análisis de caso

Daniel Ricardo Banda Cruz

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo de la Cerda, MD

Firma del profesor:

Quito, 12 de septiembre de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Daniel Ricardo Banda Cruz

Código: 00025122

Cédula de identidad: 1719758417

Lugar y fecha: Quito, 12 de septiembre de 2019

RESUMEN

La criptococosis diseminada es una infección oportunista de tipo micótico ocasionada por *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gatii* que ocurre en pacientes cuya inmunidad celular se encuentra comprometida como en el caso de un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Clínicamente, la criptococosis meníngea se presenta similar a un cuadro de meningoencefalitis. Muchos de estos pacientes presentan a su vez, náusea, vómito, afección de nervios craneales y disminución de la agudeza visual por un incremento en la presión intracraneal. Si la enfermedad progresa sin tratamiento, se desarrolla cambios en la personalidad, convulsiones, y una disminución del estado de conciencia que culmina en coma y finalmente la muerte del paciente. Presentamos el caso de un paciente masculino de 43 años de edad con diagnóstico reciente de VIH que desarrolla cefaleas intermitentes que incrementan en frecuencia y gradualmente se vuelven persistentes, aumentando en intensidad y severidad junto con hipertermia sostenida, síntomas consistentes con meningitis. Debido a que el diagnóstico e inicio de tratamiento temprano puede ayudar a reducir la mortalidad asociada a la relación SIDA/Criptococosis, este trabajo destaca la importancia de la aproximación diagnóstica, el manejo actual y la conducta llevada a cabo con este paciente en el contexto de un país con recursos limitados como el Ecuador.

Palabras Clave: Criptococosis, meningitis, virus de inmunodeficiencia humana, caso, clínico

ABSTRACT

Disseminated cryptococcosis is an opportunistic infection of the fungal type. It is caused by *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gatii* and occurs in patients whose cellular immunity is compromised as in the case of an Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Clinically, meningeal cryptococcosis shows symptoms similar to meningoencephalitis. Many of these patients present with nausea, vomiting, cranial nerves dysfunction and decreased visual acuity due to an increase in intracranial pressure. If the disease progresses without treatment, the patient can develop personality changes, seizures, and a decrease in the state of consciousness leading to coma and finally death. We present the case of a 43-year-old male patient with a recent diagnosis of HIV who develops intermittent headaches that increase in frequency and gradually become persistent. The patient's headaches increase in intensity and severity together with sustained hyperthermia, symptoms consistent with meningitis. Given that early diagnosis and treatment can help to reduce mortality associated with the AIDS/Cryptococcosis relationship, this work highlights the importance of the diagnostic approach and describes current management practices carried out with this patient in the context of a country with limited resources like Ecuador.

Keywords: cryptococcosis, meningitis, human immunodeficiency virus, clinical, case, study

TABLA DE CONTENIDO

CONTEXTO	9
PRESENTACIÓN DE CASO	13
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	20
MENINGITIS BACTERIANA Y VIRAL.....	20
INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH.....	22
MENINGITIS CRIPTOCOCÓCICA	23
MENINGITIS TUBERCULOSA	24
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	26
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN CONTEXTO DE RECURSOS LIMITADOS	26
MANEJO.....	29
INDUCCIÓN	29
CONSOLIDACIÓN.....	29
MANTENIMIENTO O PROFILAXIS SECUNDARIA.....	29
INICIO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL	30
PREVENCIÓN, MONITOREO Y MANEJO DE TOXICIDAD POR ANFOTERICINA B	30
MONITOREO Y MANEJO DE PRESIÓN INTRACRANEAL ELEVADA	32
DISCUSIÓN DEL MANEJO	33
SEGUIMIENTO.....	38
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXO A: APROBACIÓN DEL PROTOCOLO 2019-125TG	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de laboratorio al ingreso del paciente.	19
Tabla 2. Hallazgos Típicos de Laboratorio en Meningitis Bacteriana, Viral, Tuberculosa y Criptocócica	26
Tabla 3. Recomendaciones de prevención, monitoreo y manejo de toxicidad por Anfotericina B	32
Tabla 4. Signos y síntomas de elevación de la presión intracraneal.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo diagnóstico para meningitis criptocócica en contexto de recursos limitados.	28
---	----

CONTEXTO

La criptococosis diseminada es una micosis provocada por el complejo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans* y *C. gatii*) que siendo infrecuente en personas inmunocompetentes, sí se logra desarrollar en pacientes cuya inmunidad celular se encuentra comprometida, siendo de particular relevancia en el caso de personas que cursan un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En conjunto, estas dos especies de levaduras son las responsables de la mayoría de los casos de infecciones criptococócicas en humanos (Bamba, y otros, 2012).

Típicamente, la infección criptococócica se adquiere por inhalación, esta luego puede diseminarse por el resto del cuerpo después de un posible periodo de latencia en los nódulos linfáticos pulmonares, si bien se ha descrito capacidad de infectar cualquier parte del cuerpo, *Cryptococcus spp.* presenta un importante tropismo por el SNC (Alanio, Vernel-Pauillac, Sturny-Leclère, & Dromer, 2015). Este tropismo está facilitado por metaloproteasas y ureasas que permiten el paso por la barrera hematoencefálica, enzimas neuromoduladoras como la lactasa dependiente de Dopamina, y mecanismos de supervivencia como la autofagia y los transportadores de azúcar de alta afinidad (Coelho, Bocca, & Casadevall, 2014).

La mayoría de casos se presentan en pacientes con SIDA y cuyo conteo de CD4 <100 células/ μ l. La inmunidad celular juega un papel importante en la maquinaria de defensa contra infecciones, en una situación fisiológica los linfocitos sensibilizados Th1 dirigen la acción de fagocitos contra criptococos. En pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) cuya infección ha progresado, la concentración de linfocitos Th2 supera a la de Th1, en ese escenario los linfocitos Th2 suprimen la respuesta

celular mediada por linfocitos Th1e inducen su anergia permitiendo así, el desarrollo de una infección fúngica diseminada (Padilla, Navarrete, Cortés, Ramos, & Orozco, 2012).

Bajo el mismo contexto, otros individuos VIH positivos que presenten criptococosis pueden estar en: tratamiento de inicio TAR, tener resistencia al tratamiento o presentar poca adherencia al tratamiento. Desde la introducción de la Terapia Antirretroviral (TAR), el número total de casos de criptococosis ha disminuido, sin embargo, en los últimos años esta permanece relativamente invariante, esto puede deberse a que el manejo de la criptococosis se complica por el hecho de que la mitad de los pacientes presentan antecedentes de uso de TAR pero con persistentes recuentos bajos de células CD4 debido a la pérdida en el seguimiento, la no adherencia y/o el desarrollo de resistencia a la terapia (Rhein, y otros, 2016)(Molloy, y otros, 2017).

Nosológicamente, la infección se cataloga como una “meningoencefalitis” puesto que, en la mayoría de los casos, el parénquima cerebral se encuentra comprometido al examen histológico (Lee, Dickson, & Casadevall, 1996).

En el 2008 se estimó que aproximadamente 957,900 casos nuevos de meningoencefalitis criptococócica ocurren cada año en el mundo, resultando en más de 600,000 muertes a nivel global (Park, Wannemuehler, & Marston, 2009). Para el año 2014, la incidencia de meningoencefalitis criptococócica disminuyó considerablemente debido a la amplia disponibilidad de fármacos antirretrovirales, con un estimado de 223,100 casos por año a nivel mundial y 181,100 muertes atribuidas a esta enfermedad, sobre todo en personas que infectadas por el VIH se encuentran en riesgo de adquirir la enfermedad, aquellos con recuentos de células CD4 <100 células/ μ l y que no reciben terapia antirretroviral efectiva (Rajasingham, Smith, & Park, 2017)(Mirza, Phelan, & Rimland, 2003).

A pesar de estas mejoras, la enfermedad criptocócica sigue siendo la principal causa de mortalidad en adultos mayores de 15 años, VIH positivos que vivan en países en desarrollo donde, a pesar de existir cobertura de terapia contra el virus, el acceso real a medicamentos antirretrovirales es limitado y la prevalencia de infección por VIH permanece elevada (Rajasingham, Smith, & Park, 2017).

Con respecto a Latinoamérica, la región ocupa el tercer lugar a nivel mundial con la mayor cantidad de casos de criptococis con una incidencia estimada de 5,300 casos por año, el 85% de las meningoencefalitis en pacientes con VIH han sido filiadas a *C. neoformans* con una mortalidad regional del 24-50% para pacientes con SIDA (da Cunha, Mora, & Silva-Vergara, 2011)(Vidal, de Oliveira, Dauar, & Boulware, 2013)(Firacative, Lizarzo, Illnait-Zaragoz, & Castañeda, 2018).

Los datos del Servicio de Epidemiología del Centro de Referência em Treinamento em DST/AIDS de São Paulo – Brasil muestran una disminución constante en los casos notificados de muertes relacionadas con criptococosis extrapulmonar entre pacientes con SIDA durante la era TAR. Además, ha habido una reducción en la tasa de letalidad de la criptococosis extrapulmonar, pasando de más del 90% en la era previa al TAR de gran actividad (TARGA) vs. 40% en la era del TARGA (Oliveira, y otros, 2006).

Para Ecuador se han reportado prevalencias del 8% y 33% en las ciudades de Quito y Guayaquil, respectivamente, en pacientes adultos, mayores de 18 años y hospitalizados (Cabello, 2012)(Sánchez, Zambrano, Martínez, Fernández, & Illnait, 2016). Dada la escasez de fuentes y los valores de los datos publicados es razonable pensar que existe una situación de subregistro y subnotificación de esta enfermedad. Según las estimaciones de investigadores ecuatorianos, para una población “en riesgo” de 5000 personas VIH/SIDA

positivas con CD4 <200 células/ μ l 350 desarrollarán una infección criptocócica (Zurita, Denning, Paz-y-Miño, Solís, & Arias, 2017).

El diagnóstico e inicio de tratamiento temprano puede ayudar a reducir la mortalidad asociada a la relación SIDA/Criptococosis. Clínicamente, la criptococosis meníngea se presenta con un cuadro clásico de cefalea y fiebre. Muchos de estos pacientes presentan a su vez, náusea, vómito, afección de nervios craneales y disminución de la agudeza visual por un incremento en la presión intracraneal. Si la enfermedad progresa sin tratamiento, se desarrolla cambios en la personalidad, convulsiones, y una disminución del estado de conciencia que culmina en coma y finalmente la muerte del paciente (Limper, Adenis, Le, & Harrison, 2017).

Un método diagnóstico temprano en el desarrollo de la enfermedad consiste en la detección del antígeno criptocócico en suero, el cual puede ser detectado hasta tres semanas antes de la presentación de síntomas neurológicos. Sin embargo; se ha reportado que la prevalencia de antigenemia depende del área geográfica y no existen datos reportados para el Ecuador.

PRESENTACIÓN DE CASO

Un paciente masculino de 43 años ingresó por el servicio de emergencias del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, de la ciudad de Quito, Ecuador. El paciente refiere cefaleas intermitentes durante los últimos 30 días previos a su visita al servicio además de pérdida de peso no intencional y sudoración nocturna. Menciona haber acudido de forma ambulatoria a varios centros de salud tanto públicos como privados donde se le administró Paracetamol, Diclofenaco y Metamizol, pero su condición no mejoró. 48 horas antes de su ingreso los episodios intermitentes cambian en frecuencia y gradualmente se vuelven persistentes, aumentando en intensidad y severidad. La noche antes de su ingreso, presentó náusea acompañada de vómito por dos ocasiones junto con dificultad para la marcha, períodos breves de desorientación y alza térmica de 38 grados centígrados.

La cefalea es una de las quejas más comunes en medicina y neurología. La prevalencia de dolor de cabeza en algún momento de la vida es del 96%, con predominio femenino. En pacientes infectados por el VIH las prevalencias varían entre 3.8% y 47.4%. En la población general, la prevalencia activa global de la cefalea tensional es aproximadamente del 40%, de la migraña del 10% y del dolor de cabeza en racimo <1%. Si bien la cefalea tensional episódica es el tipo de cefalea más frecuente, la migraña es el diagnóstico más común. En el contexto de un paciente VIH positivo, tanto la cefalea tensional, como la migraña y la cefalea secundaria a infecciones oportunistas o neoplasias pueden estar presentes. El inicio de síntomas como alteración de la marcha, desorientación y el estado hipertérmico son indicativos de una respuesta del organismo a agentes de naturaleza infecciosa o no infecciosas con implicación del SNC. En cuanto al síndrome

constitucional, la enfermedad médica, el cáncer y las enfermedades psiquiátricas ocupan los puestos etiológicos más importantes.

A su ingreso por emergencias refiere persistencia de cefalea de tipo holocraneana EVA 10/10, sin irradiación, que se acompaña de disartria, dificultad para la marcha y continúa con elevadas cifras de temperatura corporal. Niega rigidez nuchal, fotofobia o síntomas visuales. Tampoco refiere convulsiones, tos, ni dificultad para respirar. Niega haber realizado viajes a la costa u oriente, así como clínica genitourinaria.

La presentación clínica de las cefaleas puede orientar el diagnóstico. La migraña es un trastorno con ataques recurrentes, su dolor de cabeza prototípico es a menudo, pero no siempre, unilateral y tiende a tener una calidad palpitante o pulsátil. Las características que lo acompañan pueden incluir náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia durante los ataques. El dolor de cabeza de tipo tensional tiene una presentación típica de un dolor de cabeza bilateral u holocraneal, de intensidad leve a moderada, no palpitante, sin otras características asociadas. La cefalea en racimos se caracteriza por ataques episódicos (15 a 180 min) de dolor orbitario unilateral severo, supraorbitario o temporal severo acompañado de fenómenos autónomos ipsilaterales al dolor que pueden incluir ptosis, miosis, lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea y congestión nasal.

El paciente de reciente diagnóstico como portador del VIH relata haber sido reactivo en una muestra de tamizaje de VIH al donar sangre y recibir una prueba confirmatoria en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo un mes antes de su ingreso, donde también se le realizaron exámenes complementarios que incluían una radiografía de tórax, carga viral y conteo de CD4+. A su vez, se le prescribió Trimetropim-Sulfametoxazol 800 mg/160 mg, media tableta por vía oral cada 24 horas durante un mes

junto con Albendazol 400 mg vía oral cada día en dosis única y Tinidazol 2 gr vía oral por dos días como profilaxis de una infección neumocócica.

En el Ecuador la neumonía bacteriana es una de las principales causas de morbilidad relacionadas con el VIH. Las personas que viven con VIH (PVV) tienen 7,8 veces mayor probabilidad de desarrollar neumonía que la población general, siendo el mayor predictor de infecciones bacterianas el recuento de CD4, en este paciente de reciente diagnóstico el conteo inicial del paciente no estaba disponible en la historia clínica. Otras enfermedades oportunistas también deben ser tomadas en cuenta en PVV. El uso profiláctico de TMP-SMX reduce la incidencia de neumonía por *P. jirovecii*, de toxoplasmosis y otras enfermedades bacterianas. La mortalidad en neumonía por *P. jirovecii* sin tratamiento es del 100%. El diagnóstico diferencial de dolor de cabeza prolongado en un paciente VIH positivo de una región tropical debe incluir: tuberculosis (TB), meningoencefalitis viral, Listeria, meningitis criptocócica, malaria, dolor de cabeza inducido por fármacos o sustancias de abuso, trombosis del seno venoso y lesiones que ocupan espacio como tuberculomas, aspergilomas y neurocisticercosis.

El paciente era soltero, con historial de relaciones de riesgo hombre que tiene sexo con hombre con 12 parejas sexuales y uso inconsistente de preservativos. Vivía con su madre en un hogar con ambiente funcional y buenas relaciones intrafamiliares dentro de la ciudad de Quito donde trabajaba como chef. Había dejado de tomar alcohol hace aproximadamente 4 años y no refería tabaquismo ni uso de drogas. Su padre tenía diagnóstico de hipertensión arterial, sin otros antecedentes familiares. Niega alergias y transfusiones sanguíneas.

En el examen físico a su ingreso, presenta una presión arterial de 128/84 mmHg, frecuencia cardíaca de 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 38°C y saturación de oxígeno de 93% al aire ambiente. Orientado en tiempo, espacio y persona. Pupilas isocóricas, reactivas de 2 milímetros, aparente rigidez nuchal. Brudzinski y Kernig negativos. No adenopatías cervicales. Resto de pares craneales sin patología aparente. Tórax simétrico, murmullo vesicular conservado bilateralmente. Corazón rítmico, sin soplos. Abdomen suave, depresible, doloroso a la palpación profunda en epigastrio, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades con tono y fuerza conservado sin linfadenopatías ni edema. Se realiza una tomografía simple de encéfalo que no reporta lesiones ocupativas de espacio ni signos de infección del sistema nervioso central por lo que se le realiza una punción lumbar sin complicaciones que reporta estudio Gram de líquido cefalorraquídeo sin presencia de bacterias, con hipoglucoorraquia e hiperproteínoorraquia.

También se realiza una nueva radiografía simple de tórax sin hallazgos patológicos. Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otras pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1. Por evolución desfavorable de su condición clínica, con pico febril en su segundo día de hospitalización, se decide inicio de antibioticoterapia empírica para meningitis en contexto de paciente inmunodeprimido.

Según lo expuesto, el diagnóstico más probable sería de una meningoencefalitis. Clínicamente los pacientes con meningitis se presentan letárgicos o distraídos por la cefalea, con función cerebral conservada, los pacientes con encefalitis comúnmente presentan, alteraciones del estado mental, deficiencias motoras o sensoriales, alteraciones en el comportamiento, trastornos del habla o del movimiento y cambios de personalidad. El

perfil del LCR es compatible con una meningitis fúngica. Se debería poder contar con tinción Gram, tinción en Tinta China, recuento de células CD4, detección de antígenos en LCR, BAAR, amplificación de ácidos nucleicos y PCR para una aproximación diagnóstica más acertada y descartar otras patologías oportunistas prevalentes que puedan afectar al paciente. Otras causas también probables para los síntomas y signos presentados incluyen toxoplasmosis, meningitis tuberculosa, linfoma, sífilis y leucoencefalopatía multifocal progresiva. La infección primaria por VIH con frecuencia se presenta como un síndrome con fiebre, malestar general, linfadenopatía, erupción cutánea y faringitis. Un subconjunto de estos pacientes desarrollará meningitis o meningoencefalitis.

Datos de Laboratorio			
Variable	Al ingreso	Rango de referencia, adultos	Método
Hemograma			
Glóbulos Blancos	4,80	4,29-9,87	Citometría de flujo
Neutrófilos Linfocitos	2,81	3,5-7,00	
Monocitos	1,56	1,00-4,00	
Eosinófilos	0,39	0,20-0,50	
Basófilos	0,01	0,04-0,10	
Conteo diferencial (%)			
Neutrófilos	58,60	55,00-70,00	Citometría de flujo
Linfocitos	32,50	20,00-40,00	
Monocitos	8,10	4,00-10,00	
Eosinófilos	0,20	1,00-4,00	
Basófilos	0,20	0,00-1,00	
Recuento de Glóbulos rojos	5,17	4,88-6,12	Impedancia
Hemoglobina	14,40	14,90-18,30	
Hematocrito	42,00	43,30-52,80	
Volumen Corpuscular Medio	81,20	81,30-94,70	
Hb corpuscular media	27,90	28,00-32,80	
Concent. HB Corpuscular Media	34,30	32,97-36,10	

Datos de Laboratorio			
Plaquetas	194	177-350	
Volumen plaquetario medio	7,90	9-12,3	
Bioquímicos			
Glucosa	94,20	74-106,00	Fotometría
Urea	21,00	16,60-48,50	
Creatinina	0,84	0,70-1,20	
Electrolitos Emergencia			
Sodio	135	135-145	Ion Selectivo
Potasio	3,90	3,50-5,10	
Cloro	103,00	95,00-107,00	
Líquido Cefalorraquídeo			
Color	Claro	Claro	Microscopía
Turbidez	Transparente	Transparente	
Xantocromía	Ninguna	Ninguna	
Conteo de células rojas (por mm ³)	<5	<5	
Conteo de células blancas (por mm ³)	<5	<5	
Proteínas (g/litro)	47,5	15-45	
Glucosa (mg/dL)	31,4	45-80	

Tabla 1. Resultados de laboratorio al ingreso del paciente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este paciente masculino de 43 años presenta un comienzo gradual de cefaleas con empeoramiento de la severidad acompañado de alzas térmicas persistentes y una aparente rigidez nuchal observada en el examen físico, síntomas clínicos sugestivos de meningitis.

Aunque existen muchas etiologías de meningitis, varias características de la presentación de este paciente nos permiten reducir nuestro diagnóstico diferencial. En primer lugar, el paciente tiene un diagnóstico reciente de infección por VIH. En segundo lugar, el análisis de líquido cefalorraquídeo reporta hipogluorraquia e hiperproteorraquia sin visualización directa de bacterias en estudio Gram.

MENINGITIS BACTERIANA Y VIRAL

En un paciente con presunción diagnóstica de meningitis, se debe descartar urgentemente aquellas causas que suponen un riesgo vital para el paciente. Las causas más comunes de meningitis bacteriana en adultos de cualquier edad son *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenza* (Thigpen, y otros, 2011). *N. meningitidis* produce brotes epidémicos con incidencias variables entre los diferentes países del mundo.

En el Ecuador apenas 40 casos notificados han llegado a ser publicados por la Red de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) en su último reporte del período 2006-2012 (OPS, 2012). En el 2016, un estudio realizado en Ecuador entre el 2000 y 2014 encontró que la provincia con mayor prevalencia de casos registrados es Guayas, seguida de Pichincha y Manabí (Sánchez,

Zambrano, Martínez, Fernández, & Illnait, 2016). Sin duda alguna, esta problemática enfrenta una situación de subnotificación y subregistro en el país.

Los pacientes con meningitis bacteriana usualmente presentan cefalea repentina, fiebre, rigidez nuchal y fotofobia. El análisis de líquido cefalorraquídeo revela pleocitosis, elevación de niveles de proteínas y a menudo hipogluorraquia. (Tabla 2.) La presentación gradual de este paciente durante un período de un mes junto con la no visualización de bacterias en el estudio Gram, argumentan en contra de un diagnóstico de meningitis bacteriana.

En cuanto a las meningitis por infecciones virales, se debe tener en cuenta el diagnóstico reciente de HIV del paciente. Las personas con infección aguda de HIV pueden presentarse con cefalea, dolor nuchal y fotofobia. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo se caracterizan por una elevación en el conteo de células blancas con predominio de linfocitos y un incremento en los niveles de proteínas. La presentación clínica también puede acompañarse de erupciones cutáneas, fiebre, dolor de garganta, mialgias y en casos raros, alteraciones en el estado mental consistentes con encefalitis (Kahn & Walker, 1998)(Worthington & Ross, 2003). Este paciente no tenía pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, erupciones cutáneas ni síntomas sugestivos de una infección aguda por VIH. Otras causas comunes de meningitis viral son enterovirus, virus del herpes simplex y virus de coriomeningitis linfocítica. Agentes poco probables que en este paciente causen enfermedad ya que hay un número disminuido de células blancas en líquido cefalorraquídeo, así como, la presentación gradual de cefaleas que empeoran en severidad durante un período de un mes.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH

El diagnóstico diferencial de meningitis se encuentra estrechamente relacionado con el estado inmunológico del paciente. En países con la mayor prevalencia de VIH como países del sur de África con 10% de prevalencia entre adultos y hasta 70% entre pacientes hospitalizados, el VIH tiene un efecto masivo sobre las causas de meningitis (SanJoaquin, Allain, & Molyneux, 2013). El diagnóstico diferencial para meningitis subaguda en una persona con infección por VIH es amplio. Sin embargo; las causas más frecuentes a nivel mundial son *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis* (Jarvis, y otros, 2010). Por lo tanto, en este paciente con diagnóstico reciente de VIH, los diagnósticos más probables son meningitis criptococócica o meningitis tuberculosa. En el Ecuador, no existe evidencia suficiente que permita establecer una mayor prevalencia de la meningitis criptococócica versus tuberculosa en pacientes infectados con VIH y viceversa. A pesar de esto, los pocos estudios existentes reportan prevalencias de criptococosis del 8% y 30% en las ciudades de Quito y Guayaquil respectivamente (Cabello, 2012)(Sánchez, Zambrano, Martínez, Fernández, & Illnait, 2016). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2017, la tuberculosis extrapulmonar representó el 14% de casos de tuberculosis reportados a nivel mundial. La tuberculosis del sistema nervioso central representa entre 5-10% de los casos de tuberculosis extra pulmonar y aproximadamente el 1% de todos los casos de tuberculosis (OMS, 2017). En el Ecuador, un estudio realizado en el 2015 encontró una prevalencia del 1,05% del total de casos con tuberculosis (Caiza, 2015). Aunque estos dos diagnósticos son difíciles de distinguir entre sí, sin el apoyo de estudios de laboratorio, existen ciertas características de la presentación de este paciente que nos pueden permitir una aproximación al diagnóstico correcto.

MENINGITIS CRIPTOCOCÓCICA

La infección por *Cryptococcus* generalmente ocurre durante la niñez por medio de aspiración (Cabello, 2012). En pacientes con inmunidad celular intacta, la infección suele ser asintomática o manifestarse con síntomas respiratorios bajos. El organismo es usualmente erradicado por el sistema inmune pero puede haber latencia (Alanio, Vernel-Pauillac, Sturny-Leclère, & Dromer, 2015). El desarrollo subsecuente de un estado de compromiso inmunológico por HIV, cirrosis hepática o uso prolongado de corticoides, puede resultar en reactivación de la enfermedad con diseminación hematológica hacia el sistema nervioso central (Coelho, Bocca, & Casadevall, 2014).

Los pacientes infectados con VIH y que desarrollan criptococosis meníngea usualmente se encuentran severamente inmunocomprometidos, con un conteo de CD4+ menor a 100 células por milímetro cúbico (Alanio, Vernel-Pauillac, Sturny-Leclère, & Dromer, 2015). Estos pacientes presentan cefaleas subagudas o crónicas que duran varios días o semanas (de manera similar a las cefaleas de este caso). Náusea y vómito son síntomas comunes, pero la fiebre se presenta en aproximadamente la mitad de los pacientes por lo que este dato no descarta ni confirma el diagnóstico de meningitis criptococócica. Episodios convulsivos y signos neurológicos pueden hallarse presentes particularmente en pacientes con enfermedad avanzada (Limper, Adenis, Le, & Harrison, 2017).

En pacientes con meningitis criptococócica, los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son muy variados y hasta el 40% de los pacientes pueden presentarse sin alteraciones. El conteo de células en líquido cefalorraquídeo suele ser bajo, con predominancia de linfocitos; el conteo medio de células es de aproximadamente 20 células por milímetro cúbico y apenas el 25% de pacientes presentarán una celularidad mayor a

100 por milímetro cúbico (Boulware & Makadzange, A 39-Year-Old Zimbabwean Man with severe Headache, 2017). El conteo de células blancas puede ser mayor en pacientes que se encuentren en terapia antirretroviral. Los niveles de glucosa pueden ser normales o disminuidos y los niveles de proteínas generalmente se encuentran elevados (Tabla 2). En este paciente, el conteo normal de células blancas en líquido cefalorraquídeo, la hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia son consistentes con el diagnóstico de meningitis criptocócica.

MENINGITIS TUBERCULOSA

La meningitis tuberculosa tiene características similares a las de la meningitis criptocócica. En pacientes con VIH, esta etiología es de importante consideración ya que la presencia de infección por VIH incrementa marcadamente la probabilidad de una reactivación de *M. tuberculosis* (Marais, Thwaites, & Schoeman, 2010). En países con una alta prevalencia de tuberculosis y VIH, *M. tuberculosis* es la segunda causa de meningitis (Jarvis, y otros, 2010). Los pacientes con meningitis tuberculosa, a menudo presentan síntomas inespecíficos que incluyen malestar general, fiebre y desarrollo gradual de cefaleas durante un período de 1 a 2 semanas (hallazgos similares a los de este paciente). Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son similares a los de la meningitis criptocócica, aunque se observa con mayor frecuencia pleocitosis e hipoglucorraquia (Bahr & Tugume, 2015). En comparación con la meningitis criptocócica, la meningitis tuberculosa por lo general ocasiona un incremento en la celularidad del líquido cefalorraquídeo mucho más marcado con predominio linfocítico (Marais, Thwaites, & Schoeman, 2010). En este paciente, el conteo normal de células blancas en líquido

cefalorraquídeo sin predominio de linfocitos, favorece el diagnóstico de meningitis criptocócica.

Variable	Rango de Referencia	Meningitis Bacteriana	Meningitis Viral	Meningitis Tb	Meningitis Criptocócica
Líquido Cefalorraquídeo					
Proteínas (mg/dL)	15-45				
Media		250	75	100-200	80
Rango Intercuartil		90-700	40-180	80-490	40-130
Conteo de células blancas (por mm ³)	<5				
Media		500-2500	80-100	200	20
Rango Intercuartil		350-20,000	5-500	40-700	<5-120
Neutrófilos (%)		90	<35	35-40	<15
Frecuencia de color claro (%pacientes)		2	>95	60	>95
Microscopía					
Prueba tradicional		Tinción Gram	No Aplica	BAAR	Tinta China
Sensibilidad		60-90 sin antibioticoterapia	No Aplica	<15	80
Pruebas Diagnósticas					
Prueba recomendada		Cultivo	Reacción en Cadena de la Polimerasa	Amplificación de ácidos nucleicos, por ejemplo: Xpert MTB/Rif	Antígeno Criptocócico
Sensibilidad de la prueba(%)		>95 sin antibioticoterapia	Varía	30 con 2 ml de muestra; 70 con 6 ml de muestra	>95
Relación glucosa Líquido Cefalorraquídeo: plasma					
Media		0,20	0,65	0,28	0,40

Rango Intercuartil		0,03-0,50	0,40-0,80	0,10-0,50	0,25-0,50
Proteína C Reactiva (mg/litro)					
Media		140	<20	60	40
Rango Intercuartil		50-400	0-20	20-120	20-80

Tabla 2. Hallazgos Típicos de Laboratorio en Meningitis Bacteriana, Viral, Tuberculosa y Criptococócica (Bahr & Tugume, 2015) (Marais, Thwaites, & Schoeman, 2010) (Jarvis, y otros, 2010) (Dursky, y otros, 2015).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para PVV en quienes se tenga sospecha de un primer episodio de meningitis criptococócica, la realización pronta de una punción lumbar con medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo y el ensayo rápido de antígeno criptococócico constituyen la aproximación diagnóstica de elección. Sin embargo; se recomienda tener en cuenta el contexto en el que se realiza el diagnóstico (Figura 1) (WHO, 2018).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN CONTEXTO DE RECURSOS LIMITADOS

Dentro de las pruebas diagnósticas para meningitis criptococócica se incluye la prueba de antígeno, tinta china y cultivos. La prueba más sensible es el ensayo de antígeno criptococócico (Boulware, Rolfes, & Rajasingham, Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast, 2014). La tinción con tinta china es comúnmente usada en países de escasos recursos pero presenta una sensibilidad del 80%. Si el paciente presenta una carga de criptococco baja, la sensibilidad puede disminuir aún más, por ejemplo, si existen menos de 1000 células de levaduras por milímetro de líquido cefalorraquídeo, la sensibilidad es de aproximadamente el 40% (Boulware, Meya, & Muzoora, Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of

cryptococcal meningitis., 2014). Adicionalmente, existe un porcentaje entre el 5-10% de pacientes que presenta infección diseminada con niveles detectables de antígeno en sangre periférica y un perfil anormal de líquido cefalorraquídeo pero con pruebas negativas para antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo (Williams, Kiiza, & Kwizera, 2015). En ausencia de tratamiento, muchos de estos pacientes tendrán un cultivo positivo para meningitis criptocócica.

El diagnóstico de meningitis tuberculosa sigue siendo un reto hoy en día. La organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como el ensayo diagnóstico inicial para meningitis tuberculosa (Bahr & Tugume, 2015). Sin embargo, el resultado de esta prueba depende en gran medida de la cantidad de líquido cefalorraquídeo empleado y un resultado negativo no descarta la enfermedad. Por lo tanto, el diagnóstico clínico basado en el juicio médico sigue siendo la piedra angular de este diagnóstico.

En este caso, la falta de respuesta al tratamiento antifúngico, así como la visualización de hongos en tinta china fueron los determinantes para realizar el diagnóstico de meningitis criptocócica.

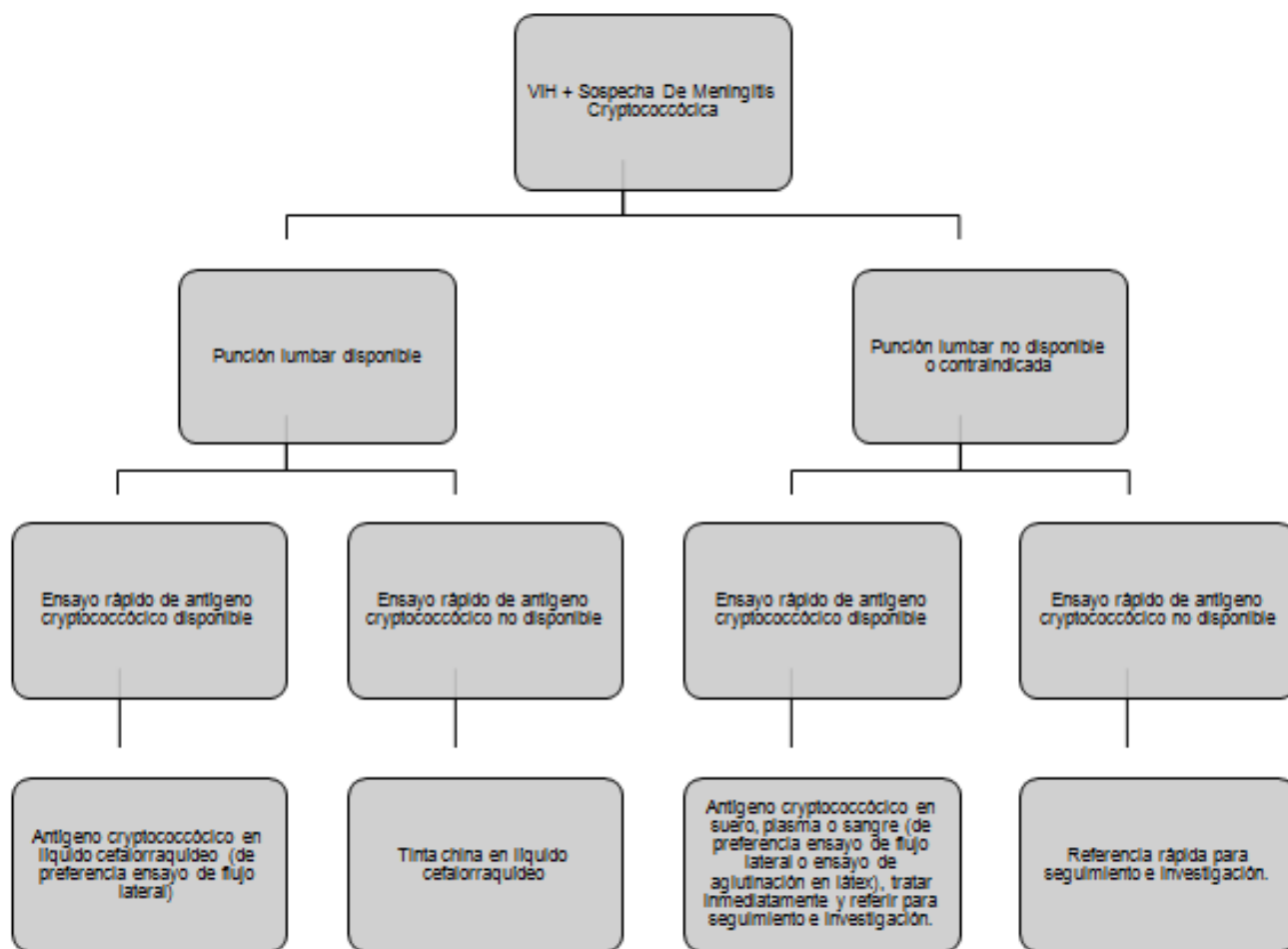


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para meningitis criptococócica en contexto de recursos limitados.

MANEJO

El tratamiento consiste en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento o profilaxis secundaria.

INDUCCIÓN

Para adultos, adolescentes y niños, se recomienda un régimen corto (una semana) de inducción con Anfotericina B Deoxicolato (1.0 mg/kg/día) y Flucitosina (100 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis por día), seguido de una semana de Fluconazol (1200 mg/día para adultos, 12 mg/kg/día para niños y adolescentes, hasta una dosis máxima de 800 mg/día).

La alternativa cuando no se dispone de Flucitosina es: Anfotericina B 0,7 mg/kg/día más Fluconazol 800 mg/día durante 2 semanas (WHO, 2018).

CONSOLIDACIÓN

Se recomienda el uso de Fluconazol (800 mg/día para adultos, 6-12 mg/kg/día para niños y adolescentes hasta una dosis máxima de 800 mg/día) para la fase de consolidación (durante ocho semanas después de la fase de inducción) (WHO, 2018).

MANTENIMIENTO O PROFILAXIS SECUNDARIA

Se recomienda el uso de Fluconazol (200 mg/día para adultos, 6 mg/kg/día para adolescentes y niños) como régimen de mantenimiento. La profilaxis secundaria se puede discontinuar en pacientes con terapia antirretroviral luego de, por lo menos, un año de terapia antifúngica y que tengan un conteo de células CD4+ >100 por microlitro y cargas virales indetectables o muy bajas durante por lo menos 3 meses seguidos.

No se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos como terapia adyuvante (WHO, 2018).

INICIO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL

No se recomienda el inicio de terapia antirretroviral inmediata debido al riesgo incrementado de mortalidad por Síndrome de Reconstitución Inmune. El tiempo de inicio del tratamiento según las recomendaciones de la OMS es entre 4-6 semanas después de iniciarse el tratamiento antifúngico (WHO, 2018). Sin embargo; en países con altos recursos y acceso a una adecuada terapia antifúngica así como, monitoreo frecuente y tratamiento agresivo para el control de la presión intracraneal, se recomienda el inicio de TAR dos semanas después de realizado el diagnóstico de criptococosis meníngea (Saag, y otros, 2018).

PREVENCIÓN, MONITOREO Y MANEJO DE TOXICIDAD POR ANFOTERICINA B

Se debe mantener un monitoreo constante del paciente en busca de signos de toxicidad de la Anfotericina B, especialmente la hipocalcemia, nefrotoxicidad y anemia (Tabla 3).

Hidratación preventiva y suplementación de electrolitos	
Adultos y adolescentes	<p>1 litro de solución salina normal con 20 mEq de cloruro de potasio, durante dos horas antes de cada infusión de Anfotericina B y uno a dos tabletas de 8 mEq de cloruro de potasio por vía oral dos veces al día.</p> <p>Una tableta adicional de 8 mEq de cloruro de potasio dos veces al día puede ser añadida durante la segunda semana.</p> <p>Si se dispone, también se debe suplementar magnesio (dos tabletas de 250 mg de trisilicato de magnesio dos veces al día o cloruro de magnesio 4mEq dos veces al día)</p>
Monitoreo	
Potasio sérico	Basal y 2-3 veces a la semana (especialmente en la segunda semana de administración de Anfotericina B)
Creatinina sérica	Basal y 2-3 veces a la semana (especialmente en la segunda semana de administración de Anfotericina B)
Hemoglobina	Basal y semanal
Manejo	
Hipocalemia	<p>Si la hipocalemia es <3.3 mmol/L, incrementar la suplementación de potasio a 40 mEq de cloruro de potasio por infusión intravenosa y/o uno o dos tabletas de cloruro de potasio de 8mEq por vía oral tres veces al día.</p> <p>Monitoreo diario de potasio.</p>
Creatinina elevada	<p>Si aumenta >2 veces el valor basal, incrementar la prehidratación a 1 litro cada 8 horas y considerar omitir temporalmente la dosis de Anfotericina B.</p> <p>Una vez que la creatinina mejore, restaurar la Anfotericina B a 0,7 mg/kg/día y considerar alternar dosis diaria de Anfotericina B.</p> <p>Si la creatinina continúa elevándose, considere discontinuar Anfotericina B y continuar con Fluconazol a 1200 mg/día, especialmente si 7 dosis de Anfotericina B ya han sido administradas. Considere el ajuste de dosis de Fluconazol para disfunción renal.</p>

	Monitoreo diario de creatinina.
Anemia severa	Se deben realizar transfusiones dentro de lo posible si se desarrolla anemia severa relacionada a la Anfotericina B.

Tabla 3. Recomendaciones de prevención, monitoreo y manejo de toxicidad por Anfotericina B (WHO, 2018).

MONITOREO Y MANEJO DE PRESIÓN INTRACRANEAL ELEVADA

La medición inicial de la presión intracraneal es parte esencial del manejo de la meningitis criptocócica. La elevación de la presión intracraneal ocurre en hasta el 80% de los pacientes y puede encontrarse elevada incluso en ausencia de síntomas (Graybill, y otros, 2000). Está asociada con un incremento en la mortalidad y su reducción se asocia a mejoría clínica e incremento en las tasas de supervivencia (Bicanic, y otros, 2009). El monitoreo inicial se debe realizar con la primera punción lumbar en donde se medirá la presión de salida del líquido cefalorraquídeo independientemente de que exista o no clínica sugestiva de elevación de presión intracraneal. En países de escasos recursos, se recomienda el monitoreo regular y meticuloso de síntomas y signos clínicos de elevación de la presión intracraneal (Tabla 4). Para el manejo, se recomienda realizar punciones lumbares terapéuticas para drenar un volumen que permita reducir la presión a menos de 20 cm H₂O. Para pacientes con persistencia de síntomas de presión intracraneal elevada, se pueden realizar drenajes terapéuticos repetitivos a diario o hasta que la presión se normalice por un mínimo de 2 días (Lightowler, y otros, 2010).

Signos	Síntomas
Cambios en el estado mental (desde confusión a letargia e incluso el coma)	Cefalea
Papiledema	Náusea con o sin vómito
Convulsiones	Cambios en la visión o la audición (visión doble, amaurosis o sordera)
Parálisis de nervios craneales	
Otros déficits neurológicos focales	

Tabla 4. Signos y síntomas de elevación de la presión intracraneal.

DISCUSIÓN DEL MANEJO

Al momento de la confirmación diagnóstica de infección por VIH, se inició terapia profiláctica con Trimetopim-Sulfametoxazol para prevención de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Además, se solicitó conteo de CD4+ y carga viral, así como una biometría hemática y una placa simple de tórax que no presentó alteraciones. Todo esto se encuentra dentro del manejo inicial que se debe realizar en un paciente con diagnóstico reciente de VIH.

Al inicio de su hospitalización se le realizó otra radiografía simple de tórax en busca de algún foco infeccioso, una tomografía simple de encéfalo que permita evaluar la presencia de lesiones de tipo ocupativas, la cual permitió realizar una punción lumbar. Posteriormente, en vista del deterioro del cuadro clínico, se decidió iniciar antibioticoterapia empírica para meningitis bacteriana consistente en Ceftriaxona 2 gramos IV cada 12 horas y Vancomicina 1 gramos IV cada 12 horas. Como se mencionó con anterioridad, frente a un diagnóstico de meningitis, se debe descartar urgentemente aquellas causas que suponen un riesgo vital inmediato. Además, se añadió Dexametasona 8 miligramos IV cada 8 horas en un intento por manejar la presión intracraneal elevada. Es importante mencionar que no existe evidencia que indique el uso de fármacos como Manitol, Acetazolamida, Furosemida o Esteroides para el manejo de la presión intracraneal

elevada por criptococco e incluso, existen algunos estudios que sugieren que su uso podría ser perjudicial (Beardsley, y otros, 2016). Además, se procedió a repetir la punción lumbar para ampliar estudio de tuberculosis junto con exámenes complementarios como BAAR en orina y BAAR en esputo ya que no se contaba con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, tal y como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud.

Se repitió la entrevista familiar y se amplió la historia evidenciando vacunación de BCG implementada por dos ocasiones y ningún contacto con personas infectadas con TB. A pesar de estos antecedentes, se decidió iniciar terapia antifúngica mientras se confirmaban los resultados de tuberculosis. Para esto, se prescribió Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol + Isoniazida junto con complejo B diario.

Ya que el cuadro de cefalea y sensación de debilidad en miembros superiores, así como dificultad para articular palabras persistían al tercer día de hospitalización, se solicitó una nueva tomografía para valoración, la misma que no reportó ningún hallazgo patológico. Cuatro días después de su ingreso se inicia Anfotericina B para cubrir criptococco, el servicio de neurología sugirió continuar con el tratamiento antifúngico.

Después de una mejor evolución clínica se decidió mantener tanto la cobertura antifúngica como antibacteriana, se mantuvo una conducta expectante hasta tener el resto de los resultados. Se recibió resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo con un cultivo positivo para *Candida parapsillosis*, la cual es considerada nosocomial bajo un criterio epidemiológico por lo que, se consideró este resultado como un estudio contaminado. Sin embargo; por persistencia de sintomatología neurológica y contexto del paciente se decidió iniciar Anfotericina B y Voriconazol. El uso de Voriconazol está ampliamente descrito en la literatura médica para pacientes que han presentado falla al tratamiento con Anfotericina B sola o acompañada de Fluconazol (Yao, y otros, 2015). En este contexto, se utilizó

Voriconazol en asociación con Anfotericina B debido a la no disponibilidad de Flucitosina en el Hospital. Los resultados de BAAR en esputo y orina fueron negativos y una nueva punción lumbar con estudio de tinta china identificó levaduras. En consonancia con estos hallazgos se decidió suspender la terapia antifúngica.

El tratamiento con Anfotericina B obligó la monitorización lafunciona renal y electrolitos en búsqueda de signos de toxicidad. La nefrotoxicidad inducida por Anfotericina B es un efecto tóxico ampliamente descrito; entre los pacientes que reciben esta medicación, la lesión renal aguda severa es un evento raro que ocurre en menos del 5% de los pacientes, pero la deficiencia severa de potasio es bastante común y puede suponer un riesgo vital. La suplementación estandarizada de electrolitos, así como el reemplazo y el monitoreo constante de electrolitos por laboratorio han demostrado tener un incremento de hasta el 25% en las tasas de supervivencia a los 30 días(WHO, 2018).

La dosis de Anfotericina B fue aumentando hasta encontrar signos de toxicidad. El paciente presentó hipocalcemia sostenida a pesar de correcciones rápidas de potasio y de una correcta hidratación en base a las guías de manejo de la OMS. Cirugía vascular realizó un acceso venoso central para administración de medicación dado que el paciente presentó flebitis asociada a la Anfotericina. Este efecto adverso es conocido, con una frecuencia de hasta 6,7% tras la administración de Anfotericina B.

Siguiendo el monitoreo de actividad toxica de la Anfotericina B, dieciséis días después del inicio de la terapia, con una dosis acumulada de 11600 mg, se decidió suspender la medicación. Las recomendaciones actuales del manejo de la criptococosis meníngea sugieren usar ciclos cortos de Anfotericina.

La terapia antirretroviral a base de Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz inició tras la suspensión de la Anfotericina B. Además, inicia tratamiento con Fluconazol por vía

intravenosa 900 mg diarios. En la mayoría de pacientes con infecciones oportunistas y conteo de CD4+ menor a 50 células por milímetro cúbico, el inicio temprano de la terapia antirretroviral resulta en una mayor tasa de supervivencia pero constituye a su vez, un mayor riesgo de desarrollar Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (Blanc, Sok, & Laureillard, 2011). Sin embargo; existe una excepción en pacientes con meningitis criptocócica, en los cuales, el inicio temprano de terapia antirretroviral se asocia con un incremento aproximado del 15% en la tasa de mortalidad durante los primeros 30 días debido al Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (Makadzange, Ndhlovu, & Takarinda, 2010). En estos pacientes, tanto el inicio temprano de terapia antirretroviral como la iniciación a la segunda semana de hospitalización, se asocian con mayor mortalidad. Pacientes con un conteo bajo de 5 o menos células blancas por mililitro cúbico tienen un mayor riesgo de muerte si se inicia la terapia antirretroviral 10 días después de iniciada la terapia antifúngica (Masur, y otros, 2014). Como se mencionó con anterioridad, las guías de práctica clínica de la OMS recomiendan demorar el inicio de terapia antirretroviral en países de escasos recursos hasta 4 o 6 semanas de iniciada la terapia antifúngica. Afortunadamente, el paciente presentó mejoría clínica y tuvo una recuperación sin complicaciones, evidenciada con un nuevo estudio de tinta china negativo para levaduras. Al momento del alta del paciente, se realizaron sesiones de consejería en VIH y se agendó su seguimiento a cargo de la clínica ambulatoria de VIH del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

En cuanto a la terapia TAR, su eficacia también está supeditada a la relación del paciente con esta. Es probable que al coincidir la infección del criptococco con el diagnóstico de VIH y el inicio de la terapia TAR el conteo de células CD4+ sería permeable con el desarrollo de una micosis profunda. Otro escenario por considerar es que

el paciente presente resistencia a la terapia, en otras palabras, los medicamentos contra el VIH no pueden evitar que el VIH resistente al medicamento se multiplique. La resistencia puede ser adquirida, desarrollada y transmitida si no se consigue un estatus de no transmisibilidad y si se conservan actividades de riesgo. Las pruebas genéticas de resistencia a los fármacos deberían poderse realizar al iniciar la TAR para guiar la selección del régimen.(Hofstra, y otros, 2015)

Se debe investigar por la posibilidad de que el paciente presente imposibilidad para absorber los medicamentos, que la dosis sea inadecuada, o que existan posibles interacciones entre los fármacos y demás compuestos que el paciente consuma.

Es igualmente importante, un seguimiento adecuado y la implementación de estrategias que permitan una correcta adherencia al tratamiento, entendida esta como “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”(de Farmacia Hospitalaria, 2008) .

Sin una adecuada adherencia al tratamiento, la restitución de células CD4+ no será completa, la actividad viral será plena y existirá el riesgo de desarrollar resistencia a los fármacos implementados. En (de Farmacia Hospitalaria, 2008) establecen que entre los factores que influyen en la adherencia se encuentran: 1) los relacionados con el individuo son el soporte social o familiar, el hecho de disponer de domicilio fijo y de una buena calidad de vida como predictores con una relación sólida. Los factores de carácter psicológico y las actitudes y creencias del paciente respecto al tratamiento también son clave así como las expectativas de los pacientes con relación a la eficacia terapéutica. Las variables sociodemográficas, inicialmente no son consideradas buenas predictoras de adherencia. 2) En cuanto a los relacionados con el tratamiento. La adherencia al TAR

disminuye a mayor complejidad de éste, los requerimientos dietéticos, la aparición de efectos adversos y las alteraciones morfológicas (lipodistrofia) también pueden dificultar la adherencia; y, 3) Los factores relacionados con equipo asistencial y sistema sanitario. La relación entre el equipo asistencial y el paciente en condiciones de confianza, continuidad, accesibilidad y confidencialidad, el suministro de información detallada y acorde al nivel cultural del paciente, la toma de decisiones conjuntas y la calidad de la relación médico-paciente pueden determinar una buena adherencia del paciente al tratamiento.

SEGUIMIENTO

Tres meses después del alta, el paciente regresó para controles en la clínica de VIH, refirió encontrarse asintomático y tener un buen apego a la terapia. Sin embargo; los resultados de carga viral arrojaban 835,000 copias por lo que en una segunda interrogación el paciente refirió mala tolerancia con emesis post ingesta de medicación. Con los tratamientos actualmente disponibles, se consigue una reducción de carga viral por debajo de límites de detección en pacientes naïve dentro de las primeras 12-24 semanas. Se explicó la importancia de la toma de medicación y ante la negativa de falta de cumplimiento se indicó consejería a cargo de psicología.

Cuatro semanas después del último control se midió una carga viral de más de un millón de copias y un conteo de CD4+ de 6 células por lo que se solicitó redactar un acta de compromiso y se aclaró al paciente que, en caso de no mejorar su condición actual, se encontraría en riesgo vital. Actualmente el paciente sigue en controles periódicos por la clínica de VIH.

CONCLUSIONES

La enfermedad criptocócica es una infección oportunista que ocurre principalmente en personas con infección crónica de Virus de la Inmunodeficiencia Humana y es una importante causa de morbilidad y mortalidad. La presentación más común es la meningitis criptocócica. La razón de la alta mortalidad de esta enfermedad radica principalmente en el retraso en el diagnóstico debido al acceso limitado a ensayos rápidos de diagnóstico y la no disponibilidad de punción lumbar. El caso expuesto en este trabajo es un claro ejemplo de cómo las limitaciones de recursos, en un país en desarrollo como el Ecuador, pueden dificultar el diagnóstico y correcto tratamiento de esta enfermedad. La aproximación diagnóstica fue casi empírica, aunque siempre precautelando la vida del paciente. De la misma manera, el tratamiento o, mejor dicho, la no respuesta a los tratamientos empíricos fueron la clave para llegar al diagnóstico, el mismo que una vez establecido, no pudo tratarse en su totalidad, según las recomendaciones y guías de práctica internacionales debido a la falta de recursos necesarios. Sin embargo; este trabajo resalta la importancia de una aproximación diagnóstica ordenada, así como las alternativas de tratamiento dentro del contexto de la realidad nacional. Alternativas que tuvieron un efecto beneficioso sobre el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ianio, A., Vernel-Pauillac, F., Sturny-Leclère, A., & Dromer, F. (2015). *Cryptococcus neoformans* host adaptation: toward biological evidence of dormancy. *mBio*, 580-594.
- Bahr, N., & Tugume, L. R. (2015). Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert MTB/Rif of centrifuged CSF. *Int J Tuberc Lung Dis*, 209-215.
- Bamba, S., Lortholary, O., Sawadogo, A., Millogo, A., Guiguemdé, R., & Bretagne, S. (2012). Decreasing incidence of cryptococcal meningitis in West Africa in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1039-1041.
- Beardsley, J., Wolbers, M., Kibengo, F., Ggayi, A., Kamali, A., & Cuc, N. (2016). Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 542-554.
- Bicanic, T., Brouwer, A., Meintjes, G., Rebe, K., Limmathurotsakul, D., & Chierakul, W. (2009). Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*, 701-706.
- Blanc, F., Sok, T., & Laureillard, D. (2011). Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 1471-1481.
- Boulware, D., & Makadzange, T. (2017). A 39-Year-Old Zimbabwean Man with severe Headache. *N Engl J Med*, 376.
- Boulware, D., Meya, D., & Muzoora, C. (2014). Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 2487-2498.
- Boulware, D., Rolfes, M., & Rajasingham, R. (2014). Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*, 45-53.
- Cabello, F. (2012). Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Dr. Enrique Garcés durante el período 2005-2011. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito: Facultad Medicina PUCE. .
- Caiza, F. (2015). Prevalencia de Tuberculosis en el Ecuador. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Coelho, C., Bocca, A., & Casadevall, A. (2014). The tools for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Advances in applied microbiology*, 1-41.

- Creamer, A., Ioannidis, S., Wilhelm, T., Mahangu, T., & Lipman, M. (2016). Headache in an HIV positive patient: diagnostic challenges and approach to treatment. *Clinical Medicine*, 16(6), 548-550. doi:10.7861/clinmedicine.16-6-548
- da Cunha, E., Mora, D., & Silva-Vergara, M. (2011). Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. *Mycoses*, 182.
- de Farmacia Hospitalaria, S. E. (2008). Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS, & Grupo de Estudio del Sida). *Farmacia Hospitalaria*, 32(6), 349-357. doi:10.1016/S1130-6343(08)76284-6
- Dursky, K., Kuntz, K., Yasukawa, K., Virnig, B., Meya, D., & Boulware, D. (2015). Cost-effective diagnostic checklists for meningitis in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 101-108.
- Firacative, C., Lizarzo, J., Illnait-Zaragoz, M., & Castañeda, E. (2018). The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 554.
- Graybill, J., Sobel, J., Saag, M., van Der Horst, C., Powderly, W., & Cloud, G. (2000). Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*, 47-54.
- Hofstra, L. M., Sauvageot, N., Albert, J., Alexiev, I., Garcia, F., Struck, D., . . . Coughlan, A. M. (2015). Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clinical Infectious Diseases*, 62(5), 655-663. doi:10.1093/cid/civ963
- Jarvis, J., Meintjes, G., Williams, A., Brown, Y., Crede, T., & Harrison, T. (2010). Adult meningitis in a setting of high HIV prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*, 10-67.
- Kahn, J., & Walker, B. (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Eng J Med*, 33-39.
- Lee, S., Dickson, D., & Casadevall, A. (1996). Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Human Pathology*, 839-847.
- Lightowler, J., Cooke, G., Mutevedzi, P., Lessells, R., Newell, M., & Dedicoat, M. (2010). Treatment of cryptococcal meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One*, 30-36.
- Limper, A., Adenis, A., Le, T., & Harrison, T. (2017). Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*, 334-343.

- Makadzange, A., Ndhlovu, C., & Takarinda, K. (2010). Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*, 1532-1538.
- Marais, S., Thwaites, G., & Schoeman, J. (2010). Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*, 803-812.
- Martínez, E., García-Viejo, M., Marcos, M., Pérez-Cuevas, J., Blanco, J., & Mallolas, J. (2000). Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2615–2617.
- Masur, H., Brooks, J., Benson, C., Holmes, K., Pau, A., & Kaplan, J. (2014). Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: updated guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association. *Clin Infect Dis*, 1308-1311.
- Mirza, S., Phelan, M., & Rimland, D. (2003). The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*, 789.
- Molloy, S., Kanyama, C., Heyderman, R., Loyse, A., Kouanfack, C., Chanda, D., & Chan, A. (2017). A randomized controlled trial for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in Africa: oral fluconazole plus flucytosine or one week amphotericin-based therapy versus two weeks amphotericin-based therapy. The ACTA Trial. *Journal of the International AIDS Society*, 105-125.
- Oliveira, J., Greco, D., Oliveira, G., Christo, P., Guimarães, M., & Oliveira, R. (2006). Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 146-151.
- OMS. (2017). Informe mundial sobre la tuberculosis 2017. Ginebra: WHO.
- OPS. (2012). Informe Regional de SIREVA II: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington D.C: OPS.
- Padilla, M., Navarrete, G., Cortés, S., Ramos, T., & Orozco, P. (2012). Disseminated cryptococcosis associated with HIV. *Revista Mexicana Dermatología* , 126-131.
- Park, B., Wannemuehler, K., & Marston, B. (2009). Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*, 525.
- Rajasingham, R., Smith, R., & Park, B. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* , 873.

- Rhein, J., Morawski, B., Hullsiek, K., Nabeta, H., Kiggundu, R., Tugume, L., & Williams, D. (2016). Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *The Lancet infectious diseases*, 809-818.
- Sánchez, S., Zambrano, D., Martínez, G., Fernández, C., & Illnait, M. (2016). Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop*.
- SanJoaquin, M., Allain, T., & Molyneux, M. (2013). Surveillance Programme of IN-patients and Epidemiology (SPINE): implementation of an electronic data collection tool within a large hospital in Malawi. *PLoS Med*, 10-14.
- Thigpen, M., Whitney, C., Messonnier, N., Zell, E., Lynfield, R., Hadler, J., & Craig, A. (2011). Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *New England Journal of Medicine*, 2016-2025.
- Vidal, J., de Oliveira, A., Dauar, R., & Boulware, D. (2013). Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 353-362.
- WHO. (2018). Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal disease in HIV-infected Adults, Adolescents and Children: Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization.
- Williams, D., Kiiza, T., & Kwizera, R. (2015). Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis*, 464-467.
- Worthington, M., & Ross, J. (2003). Aseptic meningitis and acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy: implications for structured treatment interruptions. *AIDS*, 2145-2146.
- Yao, Y., Zhang, J., Yan, B., Gao, T., Xing, X., Tian, C., . . . Yu, S. (2015). Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis (Lond)*, 694-700.
- Zurita, J., Denning, D., Paz-y-Miño, A., Solís, M., & Arias, L. (2017). Serious fungal infections in Ecuador. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 975-981.

ANEXO A: APROBACIÓN DEL PROTOCOLO 2019-125TG



Oficio No. CA-P2019-125TG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Quito, 23 de septiembre de 2019

Señor
Daniel Ricardo Banda Cruz
Investigador Principal
Universidad San Francisco de Quito
Ciudad

Asunto: Aprobación del protocolo 2019-125TG**Referencia:** *Caso clínico interactivo. Criptococosis meningea: A propósito de un caso en paciente con VIH-SIDA.*

De mi mejor consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, notifica a usted que su estudio ha sido aprobado el día de hoy, por el período de un año calendario (365 días), desde el 23 de septiembre de 2019 hasta el 22 de septiembre de 2020. Este estudio ha sido aprobado con las siguientes características:

Código CEISH-USFQ	2019-125TG
No. informe de revisión CEISH-USFQ	IREBS-2019-CEISH-USFQ
Categoría de revisión	Tesis de grado interna de la Facultad de Medicina
Tipo de estudio	Caso de estudio para educación médica
Área de estudio	Ciencias de la salud
Nivel de riesgo	Mínimo (exento), ya que el estudio recolecta información secundaria, previamente registrada en la historia clínica, con autorización de la autoridad del hospital, tomando el IP todas las previsiones para guardar la confidencialidad y seguridad de los datos.
Duración del estudio	Un mes
Zonas de implementación	ZPS-DMQ
Financiamiento - monto	Personal, no específica monto
Investigadores e instituciones participantes	IP: Daniel Ricardo Banda Cruz, USFQ DT: Dr. Pablo de la Cerda, USFQ

El proceso que se realizó para llegar a la aprobación de este estudio fue:

1. Recepción de la solicitud de revisión por parte del investigador principal, que incluyó los siguientes documentos:



Oficio No. CA-P2019-125TG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Documentos revisados	Versión	fecha	# págs
1. Solicitud+Protocolo resumido formato CEISH-USFQ	01	26 ago 19	06
2. Formularios de No aplicación del consentimiento informado	01	26 ago 19	01
Documentos que evidencian la idoneidad profesional bioética del IP	-	2019	
3.1. Hoja de vida del investigador principal			02
3.2. Certificados de capacitación en bioética			03
3.3. Carta compromiso			01
3.4. Acuerdo de confidencialidad; declaración ausencia conflicto interés			02
4. Autorización Líder Medicina Interna HEE	-	26 jul 19	01
Total de páginas			16

2. Historial de la revisión de este estudio:

- Recepción de documentos: 29 abril 2019
- Inicio de revisión: 26 agosto 2019
- Revisión en el CEISH-USFQ y término de proceso: 23 septiembre 2019

3. Elaboración de la carta de aprobación una vez que se evidenció que todas las observaciones realizadas por la CEISH-USFQ fueron respondidas.

Se adjunta a esta carta una copia del informe de revisión No. IR-E85-2019-CEISH-USFQ, que corresponde a una "respuesta argumentada" a la solicitud de revisión-aprobación del investigador.

El protocolo revisado cumple con los siguientes parámetros:

- Establece metas reales y alcanzables dentro del tiempo planificado.
- Propone objetivos con significancia científica y/o social, que cuentan con sustento bibliográfico actualizado y suficiente.
- Describe procedimientos para minimizar los riesgos que podrían presentarse durante la ejecución del estudio.
- Presenta evidencia de que los riesgos son razonables en relación con los beneficios que se esperan como resultado del estudio.
- Asegura la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos durante todas las fases del estudio.
- Detalla las responsabilidades de los investigadores.
- Asegura la idoneidad y ausencia de conflictos de intereses del investigador principal.

La aprobación de este estudio conlleva las siguientes responsabilidades del investigador principal, relacionadas con el protocolo presentado:

- Implementar el estudio de manera correcta y ética, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el CEISH-USFQ, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.
- Notificar al CEISH-USFQ la fecha de terminación del estudio, en un plazo no mayor de 30 días de finalizadas las actividades.
- Solicitar una extensión, con al menos treinta (30) días de anticipación de la fecha de término, si el estudio se extendiera más allá de la fecha de término aprobada en esta carta.



Oficio No. CA-P2019-125TG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

- Remitir al CEISH-USFQ, informes semestrales-anales de avance del estudio; asimismo, el informe final una vez la investigación concluya y el estudio se considere cerrado.
- Responsabilizarse por la veracidad de los datos de la información presentada.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada; asimismo, no se responsabiliza por datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de aprobación de este estudio, los cuales no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.

Para agilizar los procesos de respuesta de inquietudes o solicitudes, para toda correspondencia o comunicación futura con el CEISH-USFQ debe hacerse referencia al código de aprobación de este estudio: **2019-125TG**.

El CEISH-USFQ responderá cualquier inquietud que pudiese surgir tanto de los participantes como de los investigadores a lo largo de la implementación del estudio, y desea a los investigadores el mayor de los éxitos en su investigación.

Atentamente,

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
 isisa@usfq.edu.ec
 Teléfono 297-1700, ext.1149



cc. Archivos digitales y físicos

IS/ammt