



ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos a criptococosis meníngea diagnosticados por estudio de líquido cefalorraquídeo en el Hospital Regional Docente De Ambato

Characterization of patients with Human Immunodeficiency Virus positive for meningeal cryptococcosis diagnosed by cerebrospinal fluid study at Regional Teaching Hospital of Ambato

Christian Alexander Santamaria-Acosta¹✉, Lester Wong-Vásquez¹, Elsy Labrada-González¹

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador.

Recibido: 20 de diciembre de 2022

Aceptado: 24 de abril de 2023

Publicado: 5 de mayo de 2023

Citar como: Santamaria-Acosta CA, Wong-Vásquez L, Labrada-González E. Caracterización de pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos a criptococosis meníngea diagnosticados por estudio de líquido cefalorraquídeo en el Hospital Regional Docente De Ambato. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(S1): e6007. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/articulo/view/6007>

RESUMEN

Introducción: el Virus de Inmunodeficiencia Humana constituye un problema de salud a escala global, que propicia en los pacientes el desarrollo de infecciones oportunistas.

Objetivo: caracterizar a los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos a criptococosis meníngea.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos a criptococosis meníngea diagnosticado por estudio de líquido cefalorraquídeo en el Hospital Regional Docente de Ambato en el periodo 2018-2021. La muestra (n=155) se seleccionó por un muestreo aleatorio simple.

Resultados: predominó el sexo masculino (78,7 %) y las edades entre 31 y 40 años (36,1 %); la principal sintomatología fue la cefalea (69 %), fiebre (42,6 %) y náuseas (31 %). El 22,6 % de los pacientes no se adhería a los antirretrovirales, el 23,2 % presentó conteo de CD4 < 500/mm³ y el 43,9 % consumía drogas. El 51,6 % de los pacientes presentaron valores superiores a 100 mg/ dL proteínas, el 51 % inferiores a los 29 mg/ dL de glucosa en líquido cefalorraquídeo. Las alteraciones de las proteínas mostraron asociación con los niveles de CD4 (p<0,01) y la carga viral (p<0,05).

Conclusiones: los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del sexo masculino, en edades entre la tercera y cuarta década de vida, que no se adhieren a la terapia antirretroviral y/o consumen drogas son propensos al desarrollo de criptococosis meníngea. El análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo resulta útil como biomarcador de pronósticos desfavorables en pacientes con criptococosis meníngea.

Palabras clave: VIH; Criptococosis; Líquido Cefalorraquídeo; Infecciones Oportunistas; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Human Immunodeficiency Virus is a global health problem, which leads to the development of opportunistic infections in patients.

Objective: to characterize patients with Human Immunodeficiency Virus positive for meningeal cryptococcosis.

Methods: observational, descriptive, cross-sectional study in patients with Human Immunodeficiency Virus positive to meningeal cryptococcosis diagnosed by cerebrospinal fluid study in the Regional Teaching Hospital of Ambato in the period 2018-2021. The sample (n=155) was selected by simple random sampling.

Results: male sex (78,7 %) and ages between 31 and 40 years (36,1 %) predominated; the main symptomatology was headache (69 %), fever (42,6 %) and nausea (31 %). 22,6 % of the patients were not adherent to antiretrovirals, 23,2 % had CD4 count < 500/mm³ and 43,9 % were drug users. Of the patients, 51,6 % had values higher than 100 mg/ dL protein, 51 % had values lower than 29 mg/ dL glucose in cerebrospinal fluid. Protein alterations were associated with CD4 levels (p<0.01) and viral load (p<0,05).

Conclusions: patients with Human Immunodeficiency Virus of male sex, aged between the third and fourth decade of life, who do not adhere to antiretroviral therapy and/or consume drugs are prone to the development of meningeal cryptococcosis. Cytochemical analysis of cerebrospinal fluid is useful as a biomarker of unfavorable prognosis in patients with meningeal cryptococcosis.

Keywords: VIH; Cryptococcosis; Cerebrospinal Fluid; Opportunistic Infections; Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública mundial.⁽¹⁾ Gracias a las campañas de prevención y la introducción de terapias antirretrovirales, el número de casos en los países industrializados ha disminuido.⁽²⁾ Sin embargo, en los países en desarrollo, la prevalencia de enfermedades oportunistas, incluidas las etiologías micóticas o fúngicas como la criptococosis sigue siendo alta, debido al bajo cumplimiento del tratamiento antirretroviral por parte de los pacientes, el acceso limitado a la atención médica, la pobreza y el desconocimiento de la persona portadora del VIH, la hace más susceptible a diversas enfermedades.

El *Cryptococcus neoformans* es un importante patógeno oportunista, involucrado en la muerte de altos porcentos de los pacientes con VIH/SIDA en la mayoría de los países en desarrollo.⁽³⁾ Esta micosis oportunista afecta tanto a nivel cerebral como los niveles meníngeo, pulmonar y sistémico.⁽⁴⁾ Por su parte, la meningitis criptocócica es uno de los principales factores de mortalidad temprana y representa hasta el 20 % de todas las muertes.⁽⁵⁾

Un total de 223 100 casos de criptococosis meníngea se estimó que ocurrieron a nivel mundial en personas que, con el VIH, el tercer mayor número de casos en el mundo provino de América Latina, con una incidencia estimada de 5.300 casos por año. De ellos, Brasil y Colombia fueron los países con mayor incidencia, entre 1001 a 2500 casos, seguidos de Argentina y México con una incidencia de 501 a 1000 casos.⁽⁶⁾

En Ecuador, las ciudades de Quito y Guayaquil han reportado prevalencias de 8 % y 33 %, respectivamente, en adultos mayores de 18 años y hospitalizaciones. Dada la escasez de fuentes y la importancia de los datos publicados, hay razones para creer que esta enfermedad está subregistro o sub-notificación.⁽⁷⁾

Según las estimaciones de investigadores, los ensayos clínicos de fase 2 en la meningitis criptocócica, la actividad antifúngica temprana (EFA) del criptococo aislado del líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza como criterio de valoración alternativo para la mortalidad por todas las causas.⁽⁸⁾

Así mismo, en su estudio centrado en medir los niveles lactato de líquido cefalorraquídeo como marcador pronóstico, los autores pudieron concluir que, los niveles basales de lactato en el LCR en el punto de atención son un marcador pronóstico de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en la meningitis criptocócica. Las personas con un nivel inicial elevado de lactato en el LCR tienen más probabilidades de presentar un estado mental alterado, convulsiones y una presión de apertura del LCR elevada con un mayor riesgo de muerte.⁽⁹⁾

Los investigadores del presente estudio destacan la carencia de estudios sobre criptococosis meníngea en pacientes con VIH en Ecuador, especialmente a nivel regional Por ello, la presente investigación se desarrolló con el objetivo de caracterizar a los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos a criptococosis meníngea diagnosticados por estudio de líquido cefalorraquídeo en el Hospital Regional Docente de Ambato.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, observacional y transversal en pacientes con VIH positivos a Criptococosis Meníngea por estudio de LCR en el Hospital Regional Docente de Ambato en el periodo 2018-2021.

El universo estuvo compuesto por un total de 257 pacientes. La muestra (n=155) se estableció mediante un muestreo aleatorio simple mediante el cálculo para población finita, utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Donde:

N = tamaño de la población (257).

Z = nivel de confianza (1,960).

P = probabilidad de éxito, o proporción esperada (95 %).

Q = probabilidad de fracaso (5 %).

D = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción) (3 %).

Se incluyeron a todos los pacientes positivos a VIH diagnosticados con criptococosis por estudio de LCR, atendidos en el Hospital Regional Docente de Ambato, y que fuesen mayores de 18 años. Se excluyeron aquellos con datos incompletos en historia clínica individual, aquellos referidos a otro centro de salud o con entidades concomitantes.

Para la recolección de los datos se empleó la base de datos del hospital, así como las historias clínicas. Para la recogida de datos se confeccionó una planilla de recolección.

Los datos fueron ordenados mediante el programa Excel Microsoft para posteriormente analizarlos con el uso del programa SPSS. Se empleó estadística descriptiva para el análisis de los datos, mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

RESULTADOS

Se encontró predominio de pacientes del sexo masculino (78,7 %) y del grupo etario de 31 a 40 años (36,1 %) (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con criptococosis meníngea y VIH positivo

Variables		No.	%
Género	Femenino	33	21,3
	Masculino	122	78,7
Edad	17 a 25 años	21	13,5
	26 a 30 años	30	19,4
	31 a 40 años	56	36,1
	41 a 50 años	28	18,1
	>50 años	20	12,9
	Total	155	100

Con respecto a la sintomatología referente a criptococosis meníngea, el 69 % refirió experimentar cefalea, el 42,6 % fiebre y el 31 % náuseas (tabla 2).

Tabla 2. Síntomas clínicos de los pacientes con criptococosis meníngea y VIH positivo

Síntoma	No.	%
Cefalea	107	69
Nauseas	48	31
Vómitos	38	24,5
Fiebre	66	42,6
Convulsiones	47	30,3
Pérdida de peso	20	12,9
Adenopatía	9	5,8
Perdida de la conciencia	7	4,5
Diplopía	41	26,5
Fotofobia	4	2,6
Acufenos	15	9,7
Confusión	4	2,6
Rigidez del cuello	5	3,2
Alteración de la marcha	30	19,4

Se identificó que un 22,6 % de los pacientes no se adhería al tratamiento con ARV, el 23,2 % presentó un conteo de CD4 < 500/mm³ y el 43,9 % consumía drogas (tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de criptococosis meníngea en pacientes VIH positivos

Variables		No.	%
Toma de ARV	Si	120	77,4
	No	35	22,6
CD4	500/mm ³	119	76,8
	200 - 499/mm ³	23	14,8
	< 200/mm ³	13	8,4
Carga viral	0 - 5000	116	74,8
	5001 - 19000	27	17,4
	19001 - 54000	10	6,5
	>54000	2	1,3
Drogadicción	Si	68	43,9
	No	87	56,1

Se observan valores alterados en las proteínas, donde el 51,6 % de los pacientes presentaron valores superiores a 100 mg/ dL (proteinorraquia). Por su parte, los niveles de glucosa mostraron predominio de glucorraquia (valores bajos de glucosa), donde el 51 % presentó valores inferiores a los 29 mg/ dL. Con relación a la tinción de tinta china, el 91 % se realizó la prueba con el fin de facilitar la detección del *cryptococcus neoformans* y minimizar el riesgo de meningitis.

Tabla 4. Método diagnóstico, examen directo y cultivo del líquido cefalorraquídeo

Variables		No.	%
Proteínas mg/ dL	< 60 mg/ dL	7	4,5
	60 a 83 mg/dL -Normal	47	30,3
	84 a 100 mg/dL	21	13,5
	>100 mg/dL	80	51,6
Glucosa mg/ dL	< 29 mg/ dL	79	51,0
	30 a 35 mg/ dL	21	13,5
	36 a 45 mg/ dL	37	23,9
	46 a 49 mg/dL	3	1,9
	50- 70 mg/dL	15	9,7
Tinción de tinta china	Si	141	91,0
	No	14	9,0

Se estudió la eficacia del estudio del LCR como biomarcador de progresión de enfermedad. La tabla 5 muestra la relación de los marcadores (Proteínas, Glucosa y Tinción de tinta china), con los valores de CD4 y la carga viral. Solo las alteraciones de las proteínas mostraron asociación con los niveles de CD4 ($p < 0,01$) y la carga viral ($p < 0,05$)

Tabla 5. Eficacia del método LCR como biomarcador de progresión de enfermedad

		CD4	Carga Viral
Proteínas mg/dL	Correlación de Pearson	0,210**	0,203*
	Sig. (bilateral)	0,009	0,011
Glucosa mg/dL	Correlación de Pearson	-0,111	-0,144
	Sig. (bilateral)	0,170	0,074
Tinción de tinta china	Correlación de Pearson	-0,015	0,007
	Sig. (bilateral)	0,849	0,928

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

DISCUSIÓN

La criptococosis es una micosis invasiva causada principalmente por *Cryptococcus neoformans*. Esta enfermedad afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, especialmente a aquellos con infección por VIH, siendo el género masculino mayor afectado en la población.

Un estudio identificó que el 78,8 % de los pacientes fue del género masculino con una mediana de edad de $40,1 \pm 11,9$ años. El 72,7 % tenía enfermedad por VIH, 20 % inmunocompetentes y 9,1 % inmunosupresión farmacológica sobre todo por patologías autoinmunes.⁽¹⁰⁾ De la misma forma otros estudios han reportado predominio del sexo masculino, lo cual coincide con el presente.⁽¹¹⁾

La investigación sobre el VIH ha demostrado que los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar criptococosis que las mujeres. Este hecho puede estar influenciado por el hecho de que, en mayor medida, los pacientes que conviven con VIH son del sexo masculino, lo cual se ha reportado en numerosos estudios.^(12,13)

El estudio de Ancona-Castro et al.⁽¹⁴⁾ encontró resultados muy similares al estudio, los síntomas y signos informados fueron confusión y alteración del estado mental en siete casos (100 %), dolor de cabeza en cinco casos (71,4 %), náuseas y vómitos en cinco casos (71,4 %), fiebre en cinco casos (71,4 %) y signos meníngeos en 4 casos (57,1 %). Por su parte, el estudio de Aveiro et al.⁽¹⁵⁾ identificó que el 91 % de los síntomas al ingreso fueron neurológicos, predominaron las cefaleas. Similares resultados fueron reportados en la presente investigación.

Aveiro et al.⁽¹⁵⁾ identificó que la ausencia del ARV representa unos de los factores de riesgos para el desarrollo de infecciones oportunistas en los pacientes con VIH. En su estudio, el 100 % de los pacientes no poseía tratamiento antirretroviral al ingreso, el 74 % no tenía conocimiento de que estuviera infectado por el VIH y el 26 % no estaba en tratamiento. La carga viral media fue de 867.464 copias/ml, la mediana del recuento de células CD4 fue de 34 células/mm³ y el 100 % < 150 células/mm³.

La no adherencia a la terapéutica puede estar determinada por varios factores, como el desconocimiento de la tenencia de la enfermedad, una cobertura médica deficiente, el nivel socioeducativo del individuo, así como la presencia de efectos adversos a los fármacos. Es conocido que los fármacos pueden tener múltiples efectos adversos, entre ellos, los trastornos hematológicos.

Las alteraciones hematológicas están asociadas a la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales y a las condiciones clínicas del paciente VIH positivo, dando como resultado una hematopoyesis alterada afectando a las tres líneas celulares, los pacientes pueden presentar anemia, leucopenia, trombocitopenia y/o pancitopenia.⁽¹⁶⁾

Con respecto a los métodos diagnósticos, Aveiro et al.⁽¹⁵⁾ identificó glucorraquia (37 mg/dl), proteinorraquia (174 mg/dl), celularidad \leq 6 células/ μ l (46 %), 98 % con predominio mononuclear, resultados que se asemejan a los presentes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del sexo masculino, en edades entre la tercera y cuarta década de vida, que no se adhieren a la terapia antirretroviral y/o consumen drogas son propensos al desarrollo de criptococosis meníngea. El análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo resulta útil como biomarcador de pronósticos desfavorables en pacientes con criptococosis meníngea.

Conflictos de Interés

Los autores no declaran conflictos de interés con relación a la presente investigación.

Fuentes de Financiamiento

Los autores no declaran haber recibido financiamiento para el desarrollo de esta investigación.

Declaración de Autoría

Todos los autores participaron en la conceptualización, investigación, redacción – borrador inicial, redacción – revisión y edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Islam S, Shukla S, Bajpai VK, Han YK, Huh YS, Kumar A, et al. A smart nanosensor for the detection of human immunodeficiency virus and associated cardiovascular and arthritis diseases using functionalized graphene-based transistors. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2019 [citado 11/11/2022]; 126: 792–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566318309382>
2. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000–2020. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado 11/11/2022]; 13(11): e0207005. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0207005>
3. Hurtado JC, Castillo P, Fernandes F, Navarro M, Lovane L, Casas I, et al. Mortality due to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in low-income settings: an autopsy study. *Sci Reports* [Internet]. 2019 [citado 11/11/2022]; 9(1): 1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-43941-w>
4. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio* [Internet]. 2012 [citado 11/11/2022]; 16(Supl3): 94–9. Disponible en: <https://prueba.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/download/577/557>
5. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017 [citado 11/11/2022]; 13(1): 13–24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.167>
6. Rajasingham R, Smith R, Par B. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado 11/11/2022]; 17(8): 873–81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917302438>
7. Zurita J, Denning DW, Paz-Y-Miño A, Solís MB, Arias LM. Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado 11/11/2022]; 36(6): 975–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2928-5>
8. Pullen MF, Hullsiek KH, Rhein J, Musubire AK, Tugume L, Nuwagira E. Cerebrospinal Fluid Early Fungicidal Activity as a Surrogate Endpoint for Cryptococcal Meningitis Survival in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 11/11/2022]; 71(7): 45–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/73/9/e3077/6009074>
9. Abassi M, Bangdiwala A, Nuwagira E. Cerebrospinal Fluid Lactate as a Prognostic Marker of Disease Severity and Mortality in Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 11/11/2022]; 73(9):e3077–82. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e3077/6009074?login=true>

10. 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. *Rev Clínica la Esc Med la Univ Costa Rica* [Internet]. 2016 [citado 11/11/2022]; 6(1): 8-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=63835>
11. Castro-Vásquez C, Maldonado DC, Arboleda P, Camargo M, Chavarro O, Díaz G. Caracterizando al enemigo: Infecciones oportunistas en el sistema nervioso central en pacientes con VIH, una serie de casos colombiana. *Neurología Argentina* [Internet]. 2022 [citado 11/11/2022]; 14(4): 215-220. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1853002821000951>
12. Castellanos-Bertot Y, Correa-Iznaga L, Stay-Calvo S. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con VIH/sida en el municipio Manuel Tames, Guantánamo. *Rev Inf Científica* [Internet]. 2021 [citado 11/11/2022]; 100(6): e4968 Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3577/4968>
13. Barbosa-Ramos RL, González-Rodríguez R. Propuesta de intervención educativa sobre VIH/Sida para adolescentes de un consultorio médico. *Univ Médica Pinareña* [Internet]. 2020 [citado 11/11/2022]; 16(3): e757. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/412/757>
14. Ancona-Castro C, Barrón-Hernández Y, Arenas R. Neurocryptococcosis: Demographic, Clinical and Paraclinical Characteristics in a Case Series Study. *Dermatología, Cosmetica y Quir* [Internet]. 2016 [citado 11/11/2022]; 14(3): 19-203. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2016/dcm163d.pdf>
15. Aveiro A, Fretes Lezcano V, Real Delor R, Marín Ricart M. Clinical characteristics of cerebral cryptococcosis in HIV-infected patients: Hospital Nacional de Paraguay years 2012 to 2020. *Rev. Nac. (Itauguá)* [Internet]. 2021 [citado 11/11/2022]; 13(1): 76-87. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2072-81742021000100076&script=sci_arttext
16. Taimal Sáez CM, Reiban Espinoza EA, Flores Siranaula GM, Chuquitarco Marín PA. Alteraciones hematológicas asociadas a terapia antirretroviral en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Salud, Cienc. y Tecnol* [Internet]. 2022 [citado 11/11/2022]; 2(S1): 208. Disponible en: <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/208>