



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“NEUROCRIPCOCOSIS EN PACIENTES  
INMUNODEPRIMIDOS: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y  
MANEJO CLÍNICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

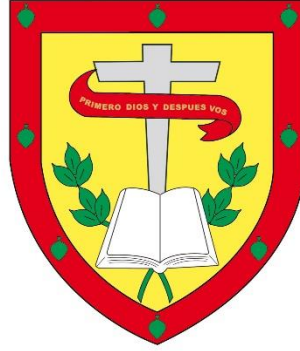
**AUTOR: NICOLE PAULETTE GALLEGOS RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL ANÍBAL HUGO MERINO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“NEUROCRIPCOCOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS:  
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y MANEJO CLÍNICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: NICOLE PAULETTE GALLEGOS RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL ANÍBAL HUGO MERINO**

**CUENCA - ECUADOR**

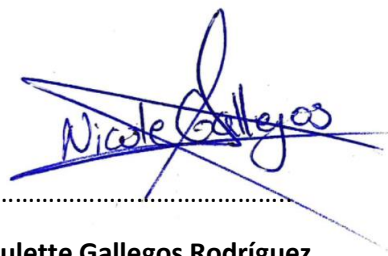
**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Nicole Paulette Gallegos Rodríguez** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705967727**. Declaro ser el autor de la obra: “Neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos: métodos diagnósticos y manejo clínico”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **18 de noviembre de 2021**



F: .....

**Nicole Paulette Gallegos Rodríguez**

**C.I. 0705967727**

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo va dedicado a mi mami, que me dio todo su apoyo y dedicación en cada etapa de mi vida, a pesar de que no pueda estar presente físicamente en este momento tan especial como en otras circunstancias, sé que desde el cielo me acompaña y estará presente para siempre en mi corazón, este logro es gracias a todo su esfuerzo, por eso la quiero honrar mediante el servicio de mi carrera como médico buscando siempre el bienestar de las personas tal y como ella me lo enseñó.

**En memoria de mi mami Luz Rodríguez †**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme seguir esta hermosa carrera y darme las fuerzas para no rendirme en cada obstáculo que se presentó, agradezco a mi asesora Dra. Carem Prieto y mi tutor Dr. Gabriel Hugo por guiarme en este proceso y darme las pautas para que este trabajo sea de calidad, además de su paciencia. Agradezco a Paulina, quien ha sido un pilar fundamental en el transcurso de toda la carrera y su apoyo en los momentos más difíciles que he atravesado, fue un honor contar con su compañía para llegar al final de este largo proceso, agradezco a mi querida Emma por ser esa eterna compañera en mis largas jornadas de estudio, desde que llego ha sido una luz en mi vida. Agradezco a todas esas personas que me brindaron su apoyo de manera incondicional.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La neurocriptococosis es una complicación frecuente en pacientes que presentan inmunosupresión, las levaduras del *Cryptococcus neoformans* tienen afinidad por el sistema nervioso central, la mortalidad es de aproximadamente el 60% en pacientes con tratamiento antifúngico, aquellos que no reciban tratamiento o lo inicien tardíamente la mortalidad puede ser del 100%.

**Objetivo:** Determinar los métodos diagnósticos y el manejo clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.

**Metodología:** La presente revisión bibliográfica se realizó en base a búsquedas de publicaciones científicas e indexadas, recomendaciones y protocolos de asociaciones médicas por medio de motores de búsqueda tales como Pubmed, Scielo, ResearchGate.

**Resultados:** El método diagnóstico más recomendado debido a su alta sensibilidad (hasta 100%) y especificidad (hasta 98%) fue el ensayo de flujo lateral, el esquema de tratamiento basado en Anfotericina B + flucitosina puede reducir la mortalidad un 40% a las 10 semanas, además de asociarse con menos efectos adversos, en casos que no se dispongan de estos fármacos, se pueden sustituir por fluconazol en altas dosis.

**Conclusiones:** El ensayo de flujo lateral es el método diagnóstico más fiable, debido a sus características se la puede considerar como una excelente prueba de tamizaje en aquellos pacientes que presenten inmunosupresión en especial los pacientes con VIH, el tratamiento se sigue basando en tres antifúngicos principales: anfotericina B, flucitosina y fluconazol, aún se deben realizar más investigaciones y elaboración de nuevos fármacos que contrarresten esta patología para así disminuir la tasa de mortalidad.

**Palabras claves:** Neurocriptococosis, criptococosis, meningitis criptocócica.

## **ABSTRACT**

**Background:** Neurocryptococcosis is a frequent complication in patients with immunosuppression, *Cryptococcus neoformans* yeasts have affinity for the central nervous system, mortality is approximately 60% in patients with antifungal treatment, those who do not receive treatment or start it late mortality can be 100%.

**Objective:** To determine the diagnostic methods and clinical management of neurocryptococcosis in immunocompromised patients.

**Methodology:** The present bibliographic review was carried out based on searches of scientific and indexed publications, recommendations, and protocols of medical associations using search engines such as Pubmed, Scielo, ResearchGate.

**Results:** The most recommended diagnostic method due to its high sensitivity (up to 100%) and specificity (up to 98%) was the lateral flow assay, the treatment scheme based on amphotericin B + flucytosine can reduce mortality by 40% at 10 weeks, in addition to being associated with fewer adverse effects, in cases where these drugs are not available, they can be replaced by fluconazole in high doses.

**Conclusions:** The lateral flow assay is the most reliable diagnostic method, due to its characteristics it can be considered as an excellent screening test in those patients who present immunosuppression especially patients with HIV, the treatment is still based on three main antifungals: amphotericin B, flucytosine and fluconazole, more research and development of new drugs to counteract this pathology should still be done to decrease the mortality rate.

**Keywords:** Neurocryptococcosis, cryptococcosis, cryptococcal meningitis.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>1.1. ANTECEDENTES</b> .....	11
<b>1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b> ..	13
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	13
<b>1.3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	15
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	17
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	17
<b>1.5. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	18
<b>1.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b> .....	18
<b>1.5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b> .....	18
<b>2. FUNDAMENTO TEÓRICO</b> .....	20
<b>2.1. DEFINICIÓN</b> .....	20
<b>2.2. ETIOLOGÍA</b> .....	20
<b>2.3. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	20
<b>2.4. TAXONOMÍA Y MICROBIOLOGÍA</b> .....	21
<b>2.5. COMPONENTES DE VIRULENCIA</b> .....	21
<b>2.6. PATOGENIA</b> .....	21
<b>2.7. SINTOMATOLOGÍA</b> .....	22
<b>2.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</b> .....	24
<b>2.8.1. EXÁMENES DE IMAGEN</b> .....	24
<b>2.8.2. CULTIVO</b> .....	25
<b>2.8.3. TINCIÓN CON TINTA CHINA</b> .....	27
<b>2.8.4. ANTÍGENO CRIPTOCOCICO</b> .....	28
<b>2.9. MANEJO CLÍNICO</b> .....	31
<b>2.9.1. MANEJO EN PACIENTES CON VIH</b> .....	33
<b>2.9.2. MANEJO EN PACIENTES NO RELACIONADOS CON VIH</b> .....	37
<b>2.9.3. MANEJO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL</b> .....	39
<b>3. RESULTADOS</b> .....	40
<b>3.1. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS</b> .....	40
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	45
<b>5. FINANCIAMIENTO</b> .....	51
<b>6. LIMITACIONES</b> .....	51
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	51
<b>8. RECOMENDACIONES</b> .....	52

<b>GLOSARIO .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>59</b>

## INTRODUCCIÓN

### 1.1. ANTECEDENTES

Debido a que a nivel mundial la morbimortalidad de la criptococosis se vuelve más significativa con el pasar de los años, se ha hecho especial énfasis en el estudio de los agentes etiológicos, así como el curso de la enfermedad para el oportuno diagnóstico y el empleo adecuado de tratamiento. Se define a la criptococosis como micosis sistémica que tiene como causales en humanos a las especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti* (1).

Fue descrita y aislada por primera vez en Alemania en 1894 por Busse, mientras que Abraham Buschke la notificó por separado en el año 1985, desde la fecha se lo considera como micosis oportunista, a partir del aislamiento de un hongo a partir de una lesión pseudosarcomatosa situada en la tibia de una mujer de 31 años de edad que contenían similares características, encontrándose formaciones redondeadas de lo cual se aisló una levadura, que dieron por nombre *Saccharomyces hominis* (Busse, 1894 y Buschke, 1895) (2,3).

Con frecuencia a la neurocriptococosis se la encuentra a nivel mundial como complicación en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a inicios de los años 90 representó entre el 40-60% de casos como una de las enfermedades definitorias de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), las levaduras del *Cryptococcus neoformans* tienen una especial afinidad por el sistema nervioso central (SNC), por ello, el 70-90% de los casos se manifiestan con cuadros de meningoencefalitis subaguda o meningitis, mientras que la mortalidad es de aproximadamente el 60% en pacientes que presenten la patología y estén cursando tratamiento antifúngico, en cambio en aquellos que no sigan tratamiento o los hayan iniciado tardíamente la mortalidad puede ser del 100% (4,5).

Pescador et al (7) mencionan en su investigación que el tratamiento de la neurocriptococosis no ha variado desde hace una década puesto que siguen vigentes las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America

(IDSA), que señala que el manejo clínico de elección se debe basar en tres etapas que son inducción, consolidación y mantenimiento, categorizando a los pacientes en aquellos que presentan la infección de VIH, individuos que hayan sido sometidos a trasplantes e individuos con enfermedades que no estén relacionados a infección de VIH o que se hayan sometido a trasplante(6) .

Rajasingham et al (7) a su vez, menciona que los estándares de los métodos diagnósticos para la criptococosis meníngea durante la última década han ido en evolución desde el empleo del cultivo, tinta china hasta la utilización de la detección del antígeno criptocócico en personas infectadas por VIH, que son los que presentan un mayor riesgo de adquirir la infección, en especial aquellos que por uno u otro motivo dejan el tratamiento antirretroviral o no logran el acceso a este. Además, mencionan que en África subsahariana los recursos para el diagnóstico, tratamiento con antimicóticos óptimos y el tratamiento intensivo en los hospitales son limitados, y a pesar la mortalidad a los 6 meses se da entre el 40-60% de los pacientes, incluso si estos han recibido el tratamiento antimicótico estándar (7).

Wang et al (8) en su estudio en el cual se revisaron casos de criptococosis no infectados por VIH que padecían enfermedades hematológicas ingresados en el Hospital Huashan entre los años 2001-2014, determinaron que el tratamiento en personas que presentan inmunosupresión debido a enfermedades hematológicas es difícil, debido al marcado deterioro de su inmunidad, junto con los efectos secundarios y la falta de pruebas diagnósticas, según las directrices el tratamiento para la meningitis criptocócica de primera línea debería ser la anfotericina B liposomal, dejando una gran preocupación la hemólisis relacionada con fármacos, sin embargo a los pacientes fueron tratados con anfotericina B desoxicolato 0.35-0.59 mg/kg/d, además de flucitosina, lográndose en la mayoría respuestas clínicas (8).

## 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el 2014, a nivel mundial se registraron 223,100 casos de neurocriptococosis, ocupando América Latina el tercer lugar con 5,300 casos por año, los países con mayor incidencia son Colombia y Brasil con 1,001-2,500 casos. En Colombia la meningitis criptocócica es considerada la segunda infección de tipo oportunista del SNC más común, siguiendo la toxoplasmosis lo que fue demostrado por autopsias y estudios clínicos, la mayoría de estos casos fueron reportados en pacientes jóvenes, predominando el sexo masculino (2,4,9).

En la actualidad, según publicaciones de la Organización de Naciones Unidas en sus investigaciones sobre el SIDA (ONU-SIDA) a nivel de Latinoamérica existen 1,7 millones de personas que viven con VIH/SIDA, y en Ecuador, son 67 mil personas (10). Se estima que, por año, la incidencia de la neurocriptococosis a nivel mundial es aproximadamente 1 millón de casos, con un aproximado de 625,000 muertes. Los pacientes con meningitis criptocócica que tengan infección por VIH representan el 78,1% , sin embargo, se puede manifestar en pacientes inmunodeprimidos por otras causas como uso prolongado de corticoesteroides (4,1%), trasplante de órganos (1,3%), cáncer (1,9%), cirrosis hepática (0,9%), diabetes mellitus (1,1 %), daño renal crónica (0,3%) y causas no especificadas (13,2%) (11,12,13).

Alanio et al (14) realizaron un estudio acerca de la adaptación del huésped de *Cryptococcus neoformans* indicando que se adquiere de manera típica por inhalación, pudiendo diseminarse a nivel de cualquier parte del cuerpo, presentando tropismo por el sistema nervioso central (SNC), el cual es facilitado por las metaloproteasas y ureasas, así pudiendo traspasar la barrera hematoencefálica, todo esto es facilitado gracias al debilitamiento del sistema inmunológico al presentarse circunstancias que imposibilitan o dificultan una adecuada respuesta por el sistema inmunológico, o en muchos casos el uso de medicamentos inmunosupresores (14,15,16).

La mayoría de casos de meningitis criptocócica se da en individuos con VIH, a pesar de que los casos han disminuido considerablemente gracias al avance y el manejo con antirretrovirales, ha sido invariante en los últimos años, debido a que el manejo se puede complicar producto del abandono del tratamiento, la falta de adherencia o el desarrollo de resistencia al tratamiento, a pesar de todo esto el recuento de células CD4 sigue siendo bajo, dejando como resultado un sistema inmunológico ineficiente ante el ataque de agentes patógenos oportunistas, implantándose un importante riesgo de adquirir la enfermedad (17,18,19).

Es posible que un sin número de casos de criptococosis en América Latina no se notifiquen o no se confirmen mediante el diagnóstico, lo que se refleja en la cantidad de personas que viven con el SIDA que no reciben atención, no se diagnostican o se pierdan durante el seguimiento, ya que la mayoría se encuentran en áreas con recursos limitados, lo que no permite un diagnóstico rápido y correcto (20,21).

Por lo cual se plantea las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuáles son los métodos diagnósticos en pacientes inmunodeprimidos asociado a neurocriptococosis?
- ¿Cuál es el tratamiento clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos?

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que no se han reportado mayor número de casos en Ecuador de neurocriptococosis, se tiene que tomar en cuenta que pueden existir muchos casos no diagnosticados ya sea por la falta de recursos económicos, falta de ayuda por parte del sistema de salud pública o la dificultad de llegar a un centro de atención médica, sin embargo, se debe tener en cuenta que las cifras de mortalidad de esta patología es alta cuando no se otorga un adecuado tratamiento o este es dado tardíamente, por lo que es de gran importancia el estudio de esta patología, el mecanismo de acción de esta micosis oportunista, que en el pasado fue rara pero con el descubrimiento de casos de infección por VIH, se volvió común, ya que es una complicación grave de esta (4,9,12).

La meningitis criptocócica es una de las enfermedades definitorias de SIDA, en Ecuador los casos crecen debido a la falta de educación en diferentes poblaciones de escasos recursos, debido a esto son importantes los diferentes métodos diagnósticos que, gracias a los avances en la ciencia, son de mayor eficacia para detectar esta infección y así poder disminuir las cifras de mortalidad de esta patología y a su vez la prevención de secuelas que puede dejar esta micosis (4).

Sin embargo, no se debe dejar de lado el estudio de otras causas de inmunosupresión que pueden dar cabida a la neurocriptococosis como lo son las neutropenias, cáncer, uso prolongado de esteroides, pacientes con trasplante de órganos, insuficiencia renal crónica, entre otras situaciones que debiliten y afecten al sistema inmunológico (1).

Debido a todo esto el fin de esta investigación es abordar y recopilar datos actualizados para que sea una guía de apoyo para profesionales de la salud acerca de métodos diagnósticos que permitan detectar la criptococosis meníngea oportunamente y a su vez tener los conocimientos adecuados para plantear un tratamiento clínico y ejecutarlo de una manera efectiva para salvaguardar la vida de los pacientes que adquieran esta patología y prevenir secuelas que esta puede dejar ya que afecta al SNC y con esto otorgarle una

vida digna a los pacientes, que es uno de los principios más importantes del médico.

## **1.4. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los métodos diagnósticos y el manejo clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los diferentes métodos diagnósticos de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos, tales como pruebas de imagen, prueba de antígeno criptocócico, tinta china y cultivos.
2. Describir el manejo clínico con antifúngicos indicados actualmente en la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.

## 1.5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### Criterio de inclusión

- Publicaciones que describan los diferentes métodos diagnósticos como métodos de imagen, detección de antígeno criptocócico, tinta china y cultivo en individuos inmunodeprimidos que presenten neurocriptococosis.
- Artículos científicos publicados e indexados que expliquen el manejo clínico de la neurocriptococosis y su efectividad en los pacientes inmunodeprimidos.

#### Criterio de exclusión

- Publicaciones que no estén actualizadas (años anteriores al 2015) y que no tengan relación con los métodos diagnósticos y manejo de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.
- Bibliografías no indexadas acerca del diagnóstico y manejo clínico de pacientes inmunodeprimidos con neurocriptococosis.

### 1.5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- **Base de datos:** la presente revisión bibliográfica, se realizó en base a búsquedas de publicaciones científicas e indexadas por medio en motores de búsqueda, en los que se incluyen entre los principales: Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Research Gate.
- **Términos de la búsqueda:** Se realizó mediante el empleo de palabras claves con texto controlado, de acuerdo al tesauro de descriptores de la Salud DeCS/MeSH: Criptococosis, Meningitis Criptocócica y términos en inglés como Cryptococcosis, Meningitis Cryptococcal.
- **Idioma:** español e inglés
- **Periodo de tiempo:** publicaciones de mayor relevancia analizadas de forma manual y seleccionadas en base a los últimos 6 años (2015 - 2020).

- **Tipo de diseño:** la presente investigación es de metodología descriptiva, por lo cual el estudio es de tipo bibliográfico, debido a que se realizaron diversas búsquedas para recopilar información de artículos científicos de cátedra médica e indexados, los cuales se basan en metodología de tipo analítico y retrospectiva de historias clínicas de pacientes inmunodeprimidos con neurocriptococosis, estudio observacional de revisión de expedientes, estudios descriptivos prospectivos.
- **Tipo de publicación:** los fundamentos de los artículos para la revisión se seleccionaron a partir de protocolos, guías de práctica clínica, artículos de revisión, ensayos clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, para identificar un adecuado manejo clínico y los correctos métodos diagnósticos de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.
- **Síntesis, presentación de resultados:** los resultados se indican en base al método PRISMA, se realizó un análisis mediante cuadros de síntesis de los resultados presentes en cada uno de los estudios de los métodos diagnósticos y manejo clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos que se hayan revisado.

## **2. FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **2.1. DEFINICIÓN**

La neurocriptococosis o meningitis criptococócica es una enfermedad infecciosa que ataca al sistema nervioso central causada por una levadura encapsulada que es el *Cryptococcus*, se la considera una micosis oportunista que afecta en especial a aquellos individuos que presenten diversas formas de inmunosupresión ya sean estas naturales o iatrogénicas, además es la causa más común de meningitis en pacientes adultos en especial aquellos que tengan infección por VIH, siendo considerada una de las enfermedades definitorias de SIDA (6,22).

### **2.2. ETIOLOGÍA**

La infección inicial por el hongo se da principalmente por estados de inmunodepresión como en personas portadoras de VIH, pacientes a los que se les administran por cualquier vía altas dosis de corticoides, pacientes en uso de quimioterapia por enfermedad maligna o presencia de enfermedad de Hodgkin (8).

### **2.3. EPIDEMIOLOGÍA**

El hongo se distribuye ampliamente a nivel mundial encontrándose abundantemente en el ecosistema, sin embargo, solo causa cuadros de gran severidad cuando un paciente presenta resistencia inmunológica deteriorada. Antiguamente se creía que la criptococosis se desencadenaba de manera esporádica, pero con la aparición del SIDA los casos de criptococosis se elevaron exponencialmente, aunque se menciona que la infección puede darse también en pacientes inmunocompetentes pero con menor severidad y frecuencia (4,8).

Se ha demostrado que la infección por *Cryptococcus neoformans* es más prevalente en climas templados sobre todo en Estados Unidos y Japón mientras que la enfermedad producida por *Cryptococcus gattii* es originaria sobre todo de África, Latinoamérica, Canadá y Australia (2).

#### **2.4. TAXONOMÍA Y MICROBIOLOGÍA**

En múltiples investigaciones, se destaca que el *Cryptococcus neoformans* y el *Cryptococcus gattii* son hongos en forma de levaduras que pueden ser epifitos o endófitos que presentan especial tropismo hacia las plantas que funcionan como hospedadoras, por ello la diseminación de la basidiospora se da en conjunto con el proceso de floración de las plantas donde se hospedan, no obstante, se encuentran en períodos cortos de tiempo donde los animales y humanos son propensos a infectarse. Luego de la transmisión, estas basidiosporas se convierten en levaduras encapsuladas gracias a la síntesis de material de tipo polisacárido (3,5,7).

#### **2.5. COMPONENTES DE VIRULENCIA**

Los factores de virulencia más estudiados del *Cryptococcus neoformans* es la cápsula polisacárido que cumple las funciones de inhibición de algunas linfocinas que provocan respuesta humoral y celular muy indeleble, inmovilización de los anticuerpos que hacen que no ataquen a la pared ni a la cápsula y enmascara los anticuerpos. En cambio, la melanina es una barrera que le protege al microorganismo de los anticuerpos creados por el huésped y le protege de la anfotericina B. Otros componentes de virulencia es la miristoiltransferasas, la adenina sintetizada, la producción de ureasas y manitol (3,5,7).

#### **2.6. PATOGENIA**

El *Cryptococcus neoformans* se encuentra presente en el medio ambiente y gracias a su estrecha interacción con las células inmunitarias innatas tales como macrófagos o células dendríticas, el hongo puede persistir dentro de estas

células, lo que le otorga una ventaja al permitirle un escape a la respuesta inmunitaria y su consecutiva diseminación, la infección en seres humanos con frecuencia se inicia con la inhalación de las basidiosporas o células de levaduras desecadas, durante la niñez se da una primoinfección con una neumonía no especificada o no reconocida, las células de la levadura son controladas por el sistema inmunológico del individuo por medio de la formación de granulomas y la inmunidad adaptativa mediante la creación de anticuerpos contra las proteínas del *Cryptococcus neoformans* (14,23).

Estas proteínas permanecen en un periodo de latencia hasta que se dé un proceso de inmunosupresión, provocando una reactivación y replicación de las células de levadura en el pulmón, diseminándose a través de vía hematogena a los diversos órganos como sistema nervioso central, próstata, piel. Otro dato imprescindible es que la levadura presenta propiedades antifagocíticas y a su vez puede crear un mecanismo para escape de forma fagocítica que le permite dirigirse especialmente al cerebro y atravesar la barrera hematoencefálica por medio de los capilares corticales en vez del plexo coroideo (14,23).

Además, se ha evidenciado que el microorganismo puede atravesar la luz del capilar y dirigirse al espacio perivascular y posteriormente ocasionar un atrapamiento de los pequeños capilares tras expresarse la ureasa, lo que hace que se puedan evidenciar criptococomas en varias áreas cerebrales luego de suscitarse el crecimiento y multiplicación del agente (14,23).

## **2.7. SINTOMATOLOGÍA**

La clínica de la neurocriptococosis es insidiosa, se expresa de manera diferente en los pacientes inmunodeprimidos que los inmunocompetentes, con frecuencia se manifiesta en individuos que presenten situaciones de inmunosupresión como leucemias, linfomas, lupus eritematoso sistémico (LES), insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, y personas con SIDA existe mayor riesgo de que se dé una enfermedad diseminada. Se manifiesta de manera aguda en individuos con VIH, tratamiento con glucocorticoides o cursen con enfermedad maligna hematológica, mientras que en pacientes con otras patologías tiene un curso

crónico. La media de duración entre el inicio de la sintomatología hasta la presentación es de 2 semanas en individuos con VIH mientras que es de 6 a 12 semanas en los que no presentan VIH (4,8).

En la mayoría de individuos el cuadro clínico abarca desde síntomas poco específicos como fiebre, astenia y cefaleas, en las personas con inmunosupresión, la principal complicación y la más grave de la infección por *Cryptococcus* es la infección del SNC con mayor frecuencia en personas con VIH, presentándose irritación e inflamación tanto del cerebro como de la médula espinal. El curso que sigue la enfermedad con mayor frecuencia es una meningitis subaguda o crónica que se determina por la presencia de náuseas, vómitos, pérdida de peso, fiebre, cefaleas frontotemporal y retrocular, signos meníngeos y de hipertensión intracraneana, así como alteración de la conciencia. (1,4,5).

Debido a que puede existir la formación de criptococomas o desencadenarse cuadros de vasculitis, estos podrían manifestarse con signos neurológicos focales, como alteración de las funciones mentales superiores, irritabilidad, alteración de la coordinación de movimientos, parálisis de pares craneales además de disminución o pérdida de la audición siendo esta neurosensorial ya que invade el aparato neural o vestibulococlear, la que puede ser de leve a moderada con umbrales inferiores a 4Hz, visión borrosa, ceguera e incluso afectación de otros órganos como el hígado, riñón y aparato genitourinario, así como en ciertos casos compromiso del sistema óseo (4,8,23).

En aquellos pacientes VIH negativos pero que enfrentan una condición de inmunosupresión ya sea por recepción de trasplante, linfoma o el uso de corticoesteroides, el curso del cuadro clínico puede ser atípico sobre todo en individuos con nefropatías, cirrosis o diabetes viéndose signos como cefalea, signos meníngeos, afectación inicial del sensorio o pleocitosis, dificultando el diagnóstico temprano de la infección por *Cryptococcus*, teniendo como clínica en común en paciente con o sin VIH/SIDA la hiponatremia mientras evoluciona el ciclo de la enfermedad (24).

## **2.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

Realizar un adecuado y pronto diagnóstico de la meningitis criptocócica va a depender de una correcta identificación de signos clínicos que presente el paciente, así como los diversos exámenes imagenológicos que se empleen, además del estudio de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) conjuntamente con análisis de laboratorio (22).

Como ya se ha comprobado por diversos estudios e investigaciones acerca de esta micosis, el estándar de oro son la tinción con tinta china y cultivos de hongos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda un diagnóstico y manejo temprano del antígeno criptocócico en aquellos pacientes que presenten una avanzada infección por el virus VIH, puesto que no existe una marcada diferencia en cuanto a criterios diagnósticos de meningitis criptocócica entre individuos que presenten VIH y aquellos que no lo presenten (22).

### **2.8.1. EXÁMENES DE IMAGEN**

Se debe tener en cuenta que el empleo de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) es limitado para el diagnóstico, sin embargo, son útiles para evaluar el grado de daño anatómico como medida general de inflamación, espacios de Virchow-Robin dilatados e incluso es importante solicitarlas antes de realizar una punción para toma de líquido cefalorraquídeo y así evitar la aparición de hernia cerebral postpunción lumbar, además de su utilidad en la detección de complicaciones que podría ocasionar la meningitis criptocócica como las masas intracraneales y la hidrocefalia, debido a esto se lo clasifica en tres fases (17,22):

Aguda. - se puede observar la presencia de edema cerebral ya sea en la TC o en la RM, debido a las lesiones que se forman en el parénquima cerebral, las cuales son puntiformes e hipodensas en T1 y en T2, similares a las lesiones denominadas “pompas de jabón” que se observan en el infarto cerebral como consecuencia de la expansión del espacio que rodea el capilar.

Subaguda. - en esta fase se forman pseudoquistes gelatinosos multifocales en la sustancia gris profunda a ambos lados de los hemisferios cerebrales, ganglios basales, el tálamo y el mesencéfalo, etc.

Grave. - lesiones rodeadas de edema, se observa zonas de penumbra (que se refiere al tejido cerebral con riesgo de convertirse en infarto si es que no se resuelve la oclusión vascular). Una mejor exploración puede mostrar múltiples anillos de pequeños nódulos, por lo cual es fácil confundir con metástasis cerebral (22,25).

### **2.8.2. CULTIVO**

Se recomienda realizar cultivo de sangre y LCR para detectar el antígeno criptocócico, ya que las pruebas rutinarias pueden arrojar valores normales incluso si la enfermedad se encuentra generalizada, en la primera punción lumbar que se haga se debe medir la presión de apertura, si esta se encuentra mayor a 25 cm de agua se lo toma como un predictor de mal pronóstico (6). Es considerado Gold estándar en el diagnóstico de la neurocriptococosis, teniendo como desventaja el tiempo de espera de los resultados que puede variar desde días hasta 1 o 2 semanas motivo por el cual se utiliza otros métodos para acelerar el diagnóstico y así aplicar un plan terapéutico precoz, se han empleado cultivos cuantitativos de LCR que tienen un fácil acceso puesto que se pueden realizar en laboratorios de microbiología (7).

La técnica se basa en un volumen de entrada de 100 µl de LCR con 5 diluciones en serie 1:10 en agua, lo cual se siembra en agar Sabouraud dextrosa al que se le agrega 0,2 mg/mL de cloranfenicol para que no se dé crecimiento de bacterias y luego hacer un recuento cuantitativo del cultivo en la placa que haya tenido un crecimiento menor. No se puede emplear la cicloheximida debido a que inhibe la presencia de los *Cryptococcus*, un medio adecuado debe tener 37°C, aunque el crecimiento también se puede dar en los 25°C. Si hay un aumento en la carga del cultivo cuantitativo, se lo considera como factor de riesgo de mortalidad a las 2 semanas, con aumento del 40% en la mortalidad debido a un mayor crecimiento de *Cryptococcus* en el LCR (7,26).

## Estudio de Líquido Cefalorraquídeo

Se pueden observar niveles bajos de glucosa y niveles altos en cuanto a proteínas en el estudio del LCR, siendo la hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia relevantes en el diagnóstico de la meningitis criptocócica. Los valores del recuento de glóbulos blancos pueden encontrarse normales e incluso esta puede estar por encima de 20 células por microlitro, con predominación de los linfocitos, especialmente en pacientes que cursen con terapia antirretroviral a pesar de esto los parámetros pueden estar normales y resultar positivas las pruebas de tinción con tinta china y pruebas de antígenos, en especial en individuos con VIH positivo ya que al estar inmunosuprimidos no tienen respuesta inflamatoria adecuada (6,9).

En la neurocriptococosis lo característico del LCR es un incremento de la presión intracraneal (PIC) más de 35<sup>o</sup> mmH<sub>2</sub>O, incluso puede llegar hasta valores mayor a 900 mmH<sub>2</sub>O, esto se debe a que se imposibilita el paso del LCR a través de las vellosidades de la aracnoides ya que el *Cryptococcus* obstruye el canal de circulación, además que se crea un depósito de polisacárido capsular en los espacios subaracnoideos y en las vellosidades aracnoides produciendo secuestro de líquidos al aumentar la osmolaridad del líquido intersticial y LCR (22).

La apariencia del LCR generalmente es clara y transparente, se vuelve turbia en casos que haya gran cantidad de *Cryptococcus*, en relación a los leucocitos, estos están aumentados y su recuento es alrededor de 100-500 x10<sup>6</sup> /L, sin embargo, podrían estar normales en pocos casos. También se puede observar una relevante disminución en los niveles de glucosa, siendo esta menor en comparación en otras infecciones del SNC (22).

### 2.8.3. TINCIÓN CON TINTA CHINA

Otro de los exámenes de gran relevancia para el diagnóstico de la neurocriptococosis es el empleo de tinción con tinta china, y el diagnóstico morfológico va a depender del método del teñido, tradicionalmente se usa para identificar al *Cryptococcus neoformans*, sobre todo en aquellas regiones en que los individuos debido a sus limitados recursos presenten dificultad en acceder a las pruebas de laboratorio, ya que la tinción con tinta china es una prueba sencilla y de rápido funcionamiento, lo que la convierte en una medida de tamizaje eficiente siempre y cuando el personal de laboratorio tenga las habilidades para reconocer la levadura (22,27).

A través de esta prueba que se puede observar que la cápsula no se encuentra sombreada si no rodeada de azul, por lo que se denomina a este característico fenómeno como “noche estrellada”. En individuos que se les realicen la prueba antes del debut de la enfermedad en el que se podrían encontrar menos de 1000 colonias/ml de este hongo oportunista o que estén en el inicio del tratamiento con antirretrovirales la tinta china es insensible por tal razón se recomienda la utilización de métodos diagnósticos actuales cuando la prueba de tinta china arroje resultado negativo y se tenga una clara sospecha de meningitis por *Cryptococcus*. (22).

Castilla (27) realizaron un estudio de tipo no experimental, siendo el instrumento de estudio las fichas de laboratorio del Hospital de Infectología de la ciudad de Guayaquil, el universo del estudio fue de 252 LCR, de los cuales se estudió 81 LCR por método de tinción con tinta china y por cultivo, indicando que fueron negativos para ambos métodos 58 casos (71.6%) y positivo 16 casos (19.75%) para ambos métodos, saliendo positivos mediante tinción con tinta china 3 casos y los mismo arrojando resultados positivos mediante el cultivo, así como fueron 4 casos negativos por tinción con tinta china y positivos mediante cultivo, por lo que llegaron a la conclusión que la tinción con tinta china es un estudio de tamizaje buena debido a su 80% de sensibilidad, sin embargo, se podrían escapar muestras positivas en comparación al flujo lateral o la aglutinación en látex (27).

#### **2.8.4. ANTÍGENO CRIPTOCOCICO**

Realizar el diagnóstico en fases asintomáticas y sintomáticas es muy importante para así disminuir la mortalidad y uno de los métodos diagnósticos más fiables para la criptococosis es la detección del antígeno del polisacárido capsular, el cual se obtiene a partir de suero, LCR u orina, el antígeno criptocócico (CrAg) sérico es considerado un marcador biológico temprano, el que es mucho más rápido y sensible que detectar directamente al patógeno, prediciendo el desarrollo de la meningitis criptococócica semanas o incluso meses antes del inicio de la enfermedad, siendo el CrAg un predictor independiente de meningitis y muerte, sin embargo, el estudio del CrAg en el LCR es de mayor importancia en el diagnóstico de la meningitis criptococócica (22,28).

En la actualidad la OMS en diversos programas de VIH recomienda que se dé una detección de CrAg y administrar un tratamiento preventivo en pacientes que cursen infección avanzada por el VIH. El estudio del CrAg se basa principalmente en los métodos de ensayos de aglutinación en látex, inmunoensayos enzimáticos los cuales se han utilizado por décadas o en el nuevo ensayo de flujo lateral (FLA) (28).

Siendo alta la sensibilidad (93-100%) y especificidad (93-98%) de la aglutinación en látex en muestras de LCR, convirtiéndola en una mejor opción en el diagnóstico de la neurocriptococosis en comparación con la tinción con tinta china y la citología del LCR, además de proporcionar la capacidad de estimar el grado de gravedad de la patología y su respectivo pronóstico, ya que la gravedad se encuentra correlacionada con el título del antígeno polisacárido capsular, sin embargo se puede ver resultados con falsos positivos en pacientes que curse con enfermedades inmunológicas como ejemplo en la artritis reumatoide, siendo otra de sus desventajas el hecho de que es una prueba manual incordiante, con subjetividad en la interpretación del resultado (22,28).

En la prueba de inmunoensayos enzimáticos para el CrAg se obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% en muestras de LCR, sin embargo, no se puede contar de manera amplia con esta prueba en pacientes de escasos recursos debido a su alto costo. Otra de las pruebas para detección del CrAg es el ensayo de flujo lateral, el cual se desarrolló en el año 2009,

mediante este estudio se puede visualizar la cápsula de polisacárido criptocócico, el cual es un componente de virulencia muy importante en el *Cryptococcus*, se lo realiza mediante uso de anticuerpos monoclonales anticriptocócico conjugados con oro, dicha prueba va dirigida especialmente al *Cryptococcus neoformans* (22,28).

Temfack et al (29) en su estudio con un IC de 95% realizado en 186 adultos infectados por VIH que no habían recibido terapia antirretroviral y sin antecedentes de meningitis criptocócica detallan que el ensayo de flujo lateral tiene una sensibilidad mayor a la aglutinación de látex y al inmunoensayo enzimático, además es más sensible para la detección del antígeno más bajo en el LCR, los puntos favorables de esta prueba son su bajo costo, se la puede realizar en temperatura ambiente, por lo que no necesita refrigeración y obteniéndose los resultados en tan solo 10 minutos, lo que permitiría reformar el diagnóstico (29).

Beyene et al (30) realizaron un estudio de cohorte prospectivo y observacional en el que se evaluó el cribado de CrAg y tratamiento preventivo en 817 personas infectadas por VIH que habían recibido terapia antirretroviral o aquellos que habían abandonado la terapia antirretroviral, se les realizó el cribado de CrAg saliendo positivo el 6.2% (51 pacientes) de los cuales se les realizó punción lumbar a 46 pacientes resultando positivo 31 pacientes, siendo el título de CrAg en plasma el predictor con mayor relevancia en la positividad del LCR. Los pacientes que tuvieron un título de CrAg  $\geq 1: 1280$  fueron 21 y todos tenían meningitis sintomática o eran LCR positivos ( $p < 0,001$ ) y de los que tenían título de CrAg plasmático  $\geq 1: 640$  tenían compromiso del SNC (30).

Williams, et al. (31) indican en su investigación prospectiva en 207 participantes infectados por VIH que presentaban sospecha de meningitis a los cuales se les realizaron pruebas de ensayo de flujo lateral del CrAg en sangre total por medio de punción digital ( $n=207$ ), plasma ( $n=206$ ), suero (27) y LCR, saliendo positivo para CrAg 149 pacientes, la utilidad diagnóstica del CrAg por punción digital se comparó con un patrón de referencia de positividad en suero/plasma o LCR, así como también se investigó la relación entre CrAg por punción digital positiva, CrAg de LCR y cultivo de LCR para determinar la concordancia y valor predictivo

positivo de la prueba de punción digital, siendo la concordancia del 100% entre sangre total por punción digital y suero/plasma (IC del 95%, 0.979) (31).

En el CrAg LAF se emplean la combinación de dos anticuerpos monoclonales conjugados con oro, que se encuentran impregnados a una tira de prueba inmunocromatográfica, uno de los anticuerpos monoclonales tiene alta reactividad con CrAg de los serotipos A, B y C, mientras que el otro monoclonal es muy reactivo con los serotipos A y D, por eso al combinarlos poseen una alta reactividad con el CrAg en el rango de los serotipos del *Cryptococcus*, su diseño se basa en cumplir dos criterios claves para el diagnóstico: detecta CrAg de todos los serotipos de *Cryptococcus* y se la puede emplear en lugares con mínima o nula infraestructura, a su vez que es segura ya que cumple con los criterios ASSURED de la OMS en pruebas para diagnóstico (32,33).

La prueba de CrAg FLA es de gran utilidad en aquellos pacientes con VIH/SIDA ya que ayuda a la prevención de la infección por *Cryptococcus*, pacientes con recuentos <100 células/ml de CD4 que no presente síntomas y no se encuentre recibiendo una eficaz terapia antirretroviral. En pacientes con SIDA y meningitis se debería valorar el CrAg de manera casi obligatoria a pesar de que no se identifique la levadura con la tinta china, ya que un cribado oportuno del CrAg permite reconocer que individuos asintomáticos requieren tratamiento preventivo con fluconazol de manera urgente caso contrario desarrollarían la sintomatología e incluso morir (33,34).

Método diagnóstico	Tipo de muestra	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Desventajas
Cultivo	-Sangre -LCR	69,9%	100%	Se realiza fácilmente en cualquier laboratorio de microbiología. -Útil en detección de recaída micológica o fracaso de tratamiento.	El tiempo de espera de los resultados que puede variar desde días hasta 1 o 2 semanas.
Tinción con tinta china	Cualquier fluido corporal.	80%	95%	-Permite diagnóstico rápido. -Fácil de realizar. -Bajo costo	-La sensibilidad de 80% podría dejar escapar algunas muestras positivas. -Si la carga de <i>Cryptococcus</i> baja, la sensibilidad puede disminuir aún más.
Ensayo de flujo lateral de CrAg	-Suero -Plasma -LCR -Orina	99,3%	99,1%	-No requiere infraestructura de laboratorio. -Resultados disponibles en 10 minutos. -Se la puede realizar mediante punción digital. -Se puede realizar en asintomáticos.	No es útil para diagnóstico de episodios posteriores.
Aglutinación de látex para CrAg	-Sangre -LCR	97% - 98%	86% - 100%	-Detecta antígenos polisacáridos de la cápsula de <i>Cryptococcus</i> . -Estima el grado de gravedad.	-Menor accesibilidad en países de bajos ingresos. -Requiere reactivos costosos. -Requiere envío / almacenamiento en cadena de frío. -Demoran aproximadamente 5 h los resultados -Prueba manual incordiante con subjetividad en la interpretación del resultado.
Inmunoensayo enzimático para CrAg	-LCR	100%	98%	-Rendimiento rápido.	-Alto costo -Requiere cadenas de frío eficaces. -Requiere infraestructura de laboratorio.

Tabla 1: Comparativa de métodos diagnósticos

Elaboración: Nicole Paulette Gallegos Rodríguez

## 2.9. MANEJO CLÍNICO

La evidencia ha demostrado que la detección del CrAg en sangre y manejo con fluconazol es eficaz en la prevención de meningitis criptocócica en pacientes con infección avanzada de VIH, en especial aquellas que presentan un recuento <100 células/ul de CD4. El manejo antifúngico va a depender de la forma clínica

en la que se presente la criptococosis y de cómo se encuentre el estado inmunológico del individuo (19,35).

Hoy en día la terapéutica se encuentra limitada a tres fármacos antimicóticos, los que se usan solos o combinados, tenemos al desoxicolato de anfotericina B, que es un antibiótico fungicida de la familia de macrólidos polienos y a sus formulaciones lipídicas (anfotericina B liposomal, complejo lipídico de anfotericina B, dispersión coloidal de anfotericina B), la flucitosina que es un antifúngico sintético que pertenece a la familia de las pirimidinas fluoradas y el fluconazol que es un triazol que forma parte de la familia de los imidazoles (22).

En el caso de las infecciones del SNC es difícil puesto que la barrera hematoencefálica representa una limitación para la difusión de las moléculas al tejido del cerebro sin dejar de lado que las bombas de salida minimizan las concentraciones del fármaco en el SNC, el fluconazol y la flucitosina se difunden fácilmente y tienen una penetración excelente en el LCR y tejido cerebral (22,36).

Se recomienda en individuos que no presenten meningitis, la dosis de fluconazol 800mg diarios durante dos semanas, seguido de 400 mg diarios por 10 semanas, y profilaxis secundaria de 200 mg diarios por 6 meses e iniciar la terapia antirretroviral al menos después de 2 semanas de haber comenzado con terapia preventiva con fluconazol. El manejo de la neurocriptococosis tiene como objetivo principal que se elimine de forma rápida la levadura del LCR, se denomina al aclaramiento cuantitativo del LCR como actividad fúngica temprana y es la tasa de aclaramiento de la levadura por ml de líquido cefalorraquídeo cada día, si hay una tasa lenta de eliminación es muy probable que aumente la mortalidad a las 2 y a las 10 semanas (19).

Nasri et al (20) indican en su estudio retrospectivo sobre meningitis criptocócica con concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada de fluconazol en 35 pacientes inmunodeprimidos de los cuales 13 tenían una CMI elevada para fluconazol  $\geq 16\mu\text{g/ml}$ , en aquellos pacientes que presentaron CMI elevada a fluconazol y carga alta de antígeno criptocócico en LCF  $\geq 1:512$ , las probabilidades de presentar complicaciones del SNC fueron fue de  $p = 0,0358$  y  $p = 0,023$  respectivamente. A pesar de que no exista una relación directa entre la CMI elevada con fluconazol y la mortalidad, se apreció que aquellos que

recibieron fluconazol o voriconazol que es un triazol de segunda generación de la familia de los azoles, en dosis  $\geq 800$  mg en la fase de mantenimiento tuvieron más probabilidades de supervivencia ( $p = 0,0288$ ) (20).

### **2.9.1. MANEJO EN PACIENTES CON VIH**

#### **Terapia de inducción antifúngica**

Day et al (37) realizaron en Vietnam un ensayo controlado aleatorio con 299 pacientes que se dividieron en 3 grupos, cuyo objetivo era determinar si la terapia combinada de 2 semanas de anfotericina B con flucitosina en dosis de 100 mg/kg/día o anfotericina B con fluconazol en dosis de 400 mg/día aumentaban la supervivencia en comparación de 4 semanas de monoterapia con anfotericina B, en los que se administró anfotericina B más flucitosina en el día 14 el índice de riesgo fue 0,57 con un IC 95%: 0,30-1,08,  $p = 0,08$  y el día 70 el índice de riesgo 0,61, IC 95%:0,39-0,97,  $p = 0,04$  (37).

Por otro lado, el esquema de anfotericina B más fluconazol no mostró un incremento de la supervivencia comparado con la monoterapia de anfotericina B en los días 14 con índice de riesgo de 0,78, IC del 95%: 0,44-1,41,  $p = 0,42$  y el día 70 con índice de riesgo de 0,72, IC del 95%: 0,45-1,11,  $p = 0,13$ . Por lo que este ensayo corrobora que un buen esquema de terapia de inducción en pacientes VIH seropositivos con meningitis criptocócica sea durante 14 días anfotericina B en dosis de 1mg/kg/día asociado a 100 mg/día de flucitosina (35).

Se recomienda según las pautas actuales, en aquellos pacientes infectados por VIH, no infectados por VIH, no trasplantados, durante 2 semanas la administración de desoxicolato de anfotericina B en dosis de 0,7-1,0 mg/kg/d por vía intravenosa combinado con flucitosina 100 mg/kg/d que se debe dividir en cuatro dosis o complejo lipídico de anfotericina en dosis de 5mg/kg/d, la anfotericina B liposomal es menos tóxico, pero no posee mayor eficacia (19,22,35).

Según la evidencia se ha demostrado que la combinación de la anfotericina con la flucitosina reduce la mortalidad en un 40% menos a las 10 semanas, en comparación con el uso solo de anfotericina, el efecto persiste aproximadamente

6 meses y se asocia a mayor eliminación de hongos comparado con 4 semanas de manejo con monoterapia de anfotericina, además se debe administrar 40-60 mEq de cloruro de potasio al día con el uso de anfotericina (19,35).

En países de medianos y bajos ingresos no se puede acceder a la terapia combinada de anfotericina y flucitosina debido al alto costo (aproximadamente 2000 dólares por día en un adulto de 70 kg) lo que la convierte en una terapia imposible de acceder. Por lo cual el desoxicolato de anfotericina B es la única alternativa terapéutica en aquellos países subdesarrollados, otra medida que se tiene que valorar es la terapéutica con altas dosis de anfotericina B liposomal de ciclo corto (19).

En los casos que no se puede emplear la flucitosina se da como otra alternativa la combinación de la anfotericina B con el fluconazol, Pappas et al (38) en un ensayo con 143 pacientes se observó que la combinación de anfotericina B con fluconazol en dosis de 800 mg/d dio mejores resultados a largo plazo que la combinación de anfotericina B con fluconazol en dosis de 400 mg/d o la anfotericina B en monoterapia. Por lo cual en la guía actual se recomienda el empleo de dosis mayor o igual a 800 mg/ día de fluconazol asociado con anfotericina B, cuando no se dispone de flucitosina (9,19).

Se debe tener especial cuidado al momento de administrar anfotericina B ya que produce efectos adversos importantes entre los cuales se destacan la anemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal y flebitis, por lo que se recomienda que la administración de la anfotericina B debe ser intrahospitalario, por vía venosa y bajo vigilancia de enfermería, el período de duración es de 14 días, sin embargo, se puede emplear un ciclo corto como alternativa con duración de 7 días de anfotericina en combinación con dosis altas de fluconazol 1200 mg/d, esto se emplean casos en los que no se puede cumplir con los 14 días que se recomienda la administración de anfotericina B, si esta no se vigila adecuadamente se puede suscitar en la segunda semana una hipopotasemia que pone en riesgo la vida (19)

Como otra alternativa tenemos al voriconazol en dosis de 300 mg dos veces al día, aunque no se ha visto beneficio para las cepas sensibles al fluconazol, también se ha demostrado que el interferón-gamma, que es una citosina

endógena, en dosis de 100 µg por vía subcutánea, 2 o 6 dosis es un componente eficaz en la terapia de inducción combinada. La IDSA y la OMS continúan avalando el plan terapéutico de fluconazol en monoterapia en dosis altas a 1200 mg/d por un lapso de 10-12 semanas si no se dispone de flucitosina, debido a que el fluconazol hasta la actualidad sigue siendo la única opción de tratamiento para la meningitis criptocócica asequible en muchos países del mundo (19).

### **Terapia de consolidación y mantenimiento o profilaxis secundaria**

Esta etapa consiste en el empleo de dosis de 400-800 mg/d de fluconazol en adultos, se recomienda comenzar esta etapa cuando ya hayan pasado 2 semanas de la terapia de inducción, sin embargo, lo recomendable sería que la etapa de consolidación inicie dependiendo de la respuesta del paciente a la terapia de inducción, es propicio realizar una punción lumbar y cultivo a las 2 semanas para valorar si ya existe esterilidad del LCR, si ya se comprueba que el LCR está estéril se debe disminuir la dosis de fluconazol de 800 mg/d a 400 mg/d. Si se ha empleado fluconazol en monoterapia o no se ha logrado un LCR estéril, se recomienda que la terapia de consolidación sea más prolongada (9,22,35).

Una vez que las etapas de inducción y consolidación hayan tenido éxito, se recomienda como terapia de mantenimiento cuya duración va desde 6 a 12 meses en pacientes con cultivo negativo reciban 200 mg/d de fluconazol, las recomendaciones en el empleo a largo plazo de fluconazol se basan en la evidencia observada en la era anterior al tratamiento antirretroviral acerca de las altas tasas de recaída al interrumpirse la terapia. La administración intravenosa de anfotericina B una vez por semana es menos eficiente que la dosis de 200 mg/d de fluconazol en la prevención de recaídas de meningitis criptocócica (19).

En pacientes que este con tratamiento antirretroviral y cuya carga viral sea indetectable por más de tres meses y sus recuentos de CD4 sean mayor o igual a 100 células/ µL, la profilaxis secundaria podría ser interrumpida, mientras que, si no se cuenta con la prueba de carga viral, la OMS da como recomendación que se continúe con terapia de mantenimiento por un año y se puede interrumpir si el recuento de CD4 son >200 células/ µL. Se debe reiniciar la terapia de

mantenimiento con fluconazol en aquellos individuos que hayan interrumpido la TAR o su recuento de CD4 sea menor a 100 células/  $\mu$ L (19).

En cuanto a terapias adyuvantes, se ha sugerido la adición de la sertralina, que es un antidepresivo que pertenece al grupo de los inhibidos selectivos de la recaptación de serotonina, a pesar de que su mecanismo de acción sobre los hongos no está esclarecido por completo en humanos, se ha visto en estudios in vitro e in vivo en modelos de animales que la sertralina presenta efecto fungicida en concentraciones superiores a 6  $\mu$ g / mL, que podría aumentar el aclaramiento del LCR, además de un efecto sinérgico bidireccional con el fluconazol (19,35,36).

Sin embargo, Rhein, et al. (39) realizaron un estudio abierto de búsqueda de la dosis para evaluar la seguridad y eficacia microbiológica de la sertralina en 172 pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH en un hospital de Uganda, al tratamiento convencional de anfotericina B 0,7-1 mg/día hasta 14 semanas + fluconazol en dosis de 800 mg/día durante 4 semana, seguidos de 400 mg/día de fluconazol por 8 semanas, al que se le adicionó dosis entre 100-400 mg/día de sertralina, evaluándose la temprana actividad fungicida por medio de la tasa de aclaramiento de *Cryptococcus* del LCR, la farmacocinética de la sertralina y la susceptibilidad in vitro (39).

La sertralina se dosifico en 17 pacientes 100 mg/día, 12 pacientes 200mg/día, 14 pacientes 300 mg/día y a 17 pacientes 400 mg/día, mientras que a 112 pacientes se les asigno al azar dosis de 200 mg/día (n=48), 300 mg/día (n=36) y 400 mg (n=28) por día durante 2 semanas y después se siguió con 200 mg/día. Los que recibieron de 100-200 mg/día y dosis más elevadas de 300-400 mg/día tuvieron índice de riesgo: 1,27, IC del 95%:0,69-2,32, p=0,45, murieron 38 pacientes a las 2 semanas y 69 pacientes a las 12 semanas, no se encontraron diferencias relevantes en cuanto a períodos de hospitalización, esterilidad del LCR a las 2 semanas o reiterada sintomatología (39).

En este estudio se pudo llegar a la conclusión de que adicionar la sertralina a dosis estándar combinada con anfotericina, se podría mejorar la eliminación del hongo en el LCR, con un promedio de aclaramiento de -0.37 log<sub>10</sub> UFC / ml de LCR / día (IC del 95%: 0,41-0,33) en comparación a la tasa de eliminación de -

0,32 log<sub>10</sub> UFC / ml de LCR / día en el estudio de 99 pacientes en Vietnam los que recibieron 1 mg/kg/día de anfotericina y 800 mg/día de fluconazol (39).

### **2.9.2. MANEJO EN PACIENTES NO RELACIONADOS CON VIH**

Las guías de la IDSA el tratamiento en aquellos que tengan inmunosupresión no relacionada con el VIH en 3 fases, la de inducción se recomienda desoxicolato de anfotericina B en dosis de 0,7-1,0 mg/kg/d combinado con 100 mg/kg/d de flucitosina por 4 semanas o más; desoxicolato de anfotericina B en dosis de 0,7-1,0 mg/kg/d por 6 semanas; 3-4 mg/kg/d de anfotericina B liposomal o 5 mg/kg/d de complejo lipídico de anfotericina B combinado con flucitosina por 4 semanas; desoxicolato de anfotericina B en dosis de 0,7 mg/kg/d combinado con 100 mg/kg/d de flucitosina por 2 semanas. La terapia de consolidación con 400-800 mg/kg/d de fluconazol por 8 semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/d por 6-12 meses (6).

En personas trasplantadas que no tengan relación con el VIH, su manejo es de una terapia de inducción con anfotericina B liposomal en dosis de 3-4 mg/kg/d o complejo lipídico de anfotericina B en dosis de 5 mg/kg/d combinado con flucitosina 100 mg/kg/d por un período de 2 semanas. Como alternativa al tratamiento la anfotericina B liposomal 6 mg/kg/d o complejo lipídico de anfotericina B dosis de 5 mg/Kg/d por 4 a 6 semanas o 0,7 mg/kg/d de desoxicolato de anfotericina B por 4 a 6 semanas. Como terapia de consolidación el fluconazol 400-800 mg/d por 8 semanas y la terapia de mantenimiento el fluconazol en dosis de 200-400 mg/d por 6 meses a 1 año (6).

Plantear un plan terapéutico para la meningitis criptocócica en pacientes con patologías hematológicas es complicado debido a que estos individuos poseen notable deterioro en su inmunidad, sumándose a esto los efectos adversos y la falta de pruebas diagnósticas en esta población pequeña, sin embargo, existen recomendaciones generales con desoxicolato de anfotericina B (d-AmB) la cual puede acompañarse o no de flucitosina en pacientes sin VIH, pero estas recomendaciones no son específicas para pacientes con enfermedades hematológicas (8).

Wang et al (8) en su estudio retrospectivo realizado en 33 pacientes con enfermedades hematológicas con meningitis criptocócica, 26 tenían afectación del SNC observándose mayor frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas no malignas  $p = 0,001$ . En este estudio indican que dichos pacientes fueron manejados con desoxicolato de anfotericina B como medida inicial basándose en la guía china, empleando la dosis de 0,35-0,59 mg/kg/d, teniendo como media 0,43 mg/kg/d, la mayoría de pacientes se les dio conjuntamente 100 mg/kg/d de flucitosina, lográndose buenas respuestas en la mayoría. Sin embargo, se debe considerar que el desoxicolato con o sin flucitosina tiene eficacia y seguridad en el tratamiento de la meningitis criptocócica en individuos con trastornos hematológicos (8).

Escenario clínico	Fase	Nivel de Evidencia
Pacientes con VIH	<b>Inducción</b> -Desoxicolato de anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d)+flucitosina (100 mg/kg/d/vía oral) por 2 semanas.	A1
	-Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d) o complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/d, vigilar función renal) +flucitosina (100mg/kg/d) por 2 semanas.	B2
	-Desoxicolato de anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d) o anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d) o complejo lipídico de anfotericina B (5mg/kg/d, aquellos que no toleran la flucitosina) por 4-6 semanas.	B2
	<b>Consolidación</b> Fluconazol (400 mg/d) por 8 semanas.	A1
	<b>Mantenimiento</b> Fluconazol (200 mg/d) por 1 año o más.	A1
Pacientes con trasplante.	<b>Inducción</b> Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d) o complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/d)+flucitosina (100mg/kg/d) por 2 semanas.	B3
	<b>Consolidación</b> Fluconazol (400-800/mg/d) por 8 semanas.	B3
	<b>Mantenimiento</b> Fluconazol (200-400 mg/d) por 6 meses a 1 año.	B3
Pacientes no asociados al VIH o no trasplantados.	<b>Inducción</b> -Desoxicolato de anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d)+flucitosina (100 mg/kg/d) por 4 semanas o más.	B2
	-Desoxicolato de anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d) por 6 semanas.	B2
	-Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg7d) o complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/d) combinados con flucitosina por 4 semanas.	B3
	-Desoxicolato de anfotericina B (0,7 mg/kg/d)+flucitosina (100mg/kg/d) por 2 semanas.	B2
	<b>Consolidación</b> Fluconazol (400-800 mg/d) por 8 semanas.	B3
	<b>Mantenimiento</b> Fluconazol (200 mg/d) por 6-12 meses.	B3

Tabla 2: Comparativa de tratamiento farmacológico.

Elaboración: Nicole Paulette Gallegos Rodríguez

### 2.9.3. MANEJO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

Se define a la presión intracraneal (PIC) elevada a como la presión del LCR que sea mayor o igual a 25 cm H<sub>2</sub>O y comúnmente se presenta como complicación de la meningitis criptocócica, se produce debido a una reabsorción deficiente de LCR a través de la villa aracnoidea producto de una obstrucción física producida por la cápsula de polisacárido del *Cryptococcus*. La PIC está íntimamente relacionada con el tamaño de la cápsula criptocócica y la carga del *Cryptococcus* en el LCR (19,35).

Se recomienda que mediante punción lumbar se mida la presión de apertura del LCR, repetir la punción por lo menos una vez al día en casos en que la PIC sea mayor o igual a 25 cm H<sub>2</sub>O o si los síntomas que se presenten en el transcurso de la enfermedad son sugestivos de la PIC elevada, y que estas punciones sean diarias hasta que disminuya los valores de presión o los síntomas hayan cedido, claro está este plan solo se podría llevar a cabo en países desarrollados que cuenten con la disposición de manómetros, en comparación con las posibilidades de países en vías de desarrollo en los que los centros de salud no son equipados o presentan falta de recursos (19,35).

Además, se ha sugerido que la elevación de la PIC esté vinculada a una respuesta de citosinas proinflamatorias con niveles elevados de TNF $\alpha$  en el LCR, así mismo se observó que gracias a la dexametasona como coadyuvante en el tratamiento para las manifestaciones que el paciente pueda presentar, en dosis de 6-16 mg (hasta 24 mg) VO al día, dividido en 3-4 dosis individuales, se podría dar una mayor reducción en la presión de apertura del LCR en las dos primeras semanas de la terapia de inducción al inhibir la respuesta proinflamatoria. Sin embargo, como desventaja del uso de la dexametasona se vio que el aclaramiento de la levadura en el LCR se hacía más lento ya que disminuían los niveles del factor de necrosis tumoral alfa, por lo que no se recomienda el uso de este inmunomodulador (19,35).

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

Las bases metodológicas del presente estudio se basan en el método PRISMA, el cual se fundamenta en un conjunto de elementos basados en la evidencia, está diseñado para revisiones de estudios en el campo de la medicina que evalúan los efectos de las intervenciones de la salud, de manera independiente del diseño de los estudios que se vayan a incluir, manteniendo la vigencia y relevancia de los estudios. Se debe considerar que sesgo no es igual a calidad, por lo que hay estudios que además de estar desarrollados adecuadamente, a su vez estén sesgados. Por lo que es fundamental analizar cada estudio incluido basándose en los diferentes ítems del método PRISMA, evaluando el tipo de estudio, la heterogeneidad de los resultados de los estudios de investigación, calidad de la muestra incluida, etc, para poder delimitar el riesgo de sesgo.

Basándose en el método PRISMA, la presente investigación se realizó mediante la búsqueda en base de datos, teniendo a PubMed como base científica principal, además de Elsevier, Scielo, y Research Gate, se utilizó como metodología de búsqueda las frases “criptocococis cerebral” y “cryptococcal meningitis” en la que se obtuvo 323 registros en bases de datos y 3 registros a través de otras fuentes, de los que tras eliminar registros duplicados quedan 167 registros a ser examinados, de los cuales se excluyeron 125, teniendo como selección final a 42 fuentes bibliográficas, que según criterios de inclusión y exclusión se eliminaron 28, teniendo un total de 14 artículos de relevancia en idioma español e inglés, con un período de publicación 2015-2020.

## 1. Métodos diagnósticos de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos (pruebas de imagen, prueba de antígeno criptocócico, tinta china y cultivos).

De los estudios revisados, 10 de los 14 artículos hablan acerca de los diferentes métodos para el diagnóstico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.

**-Métodos de imagen:** se vio una prevalencia del 30% de hallazgos craneales anormales en pacientes VIH positivo y 25% en pacientes VIH negativo, demostrando que no es frecuente encontrar hallazgos craneales anormales en la TC (12), Guo, et al.(22) corrobora sus limitaciones para el diagnóstico y destaca la utilidad de la TC y la RM en la detección de complicaciones como masas intracraneales o la hidrocefalia, además de la correlación entre la TC/RM y el avance de la enfermedad o la presión del LCR, Rivero, et al. (15), en su estudio realizado en el hospital de especialidades Eugenio Espejo, en la ciudad de Quito, con una muestra de 7 pacientes, encontró una prevalencia del 100% de hallazgos anormales en la RM.

**-Cultivo:** ha sido considerado como "Gold standard" por años, tiene una sensibilidad del 69,9% y especificidad del 100% (27), en un cohorte prospectivo de 207 pacientes infectados por el VIH, se observó una prevalencia de positividad del 91% (31). Rajasingham, et al. (7) menciona que si aumenta la carga fúngica hay más del 40% de probabilidad de mortalidad por cada  $\log_{10}$  UFC/ml de aumento de LCR.

En un estudio realizado en Shangai, China, se obtuvo una prevalencia del 85% de pacientes diagnosticados de meningitis criptocócica por medio de esta prueba (8), sin embargo, este método diagnóstico tienen varias desventajas como el tiempo en que se demora en obtener resultados, que va de días a semanas, las condiciones del cultivo y cantidad de LCR, sin embargo, es un gran método para categorizar la especie y ver la sensibilidad a medicamentos (22).

**-Tinta china:** la sensibilidad es  $\leq 86\%$  (7,12,22,27), y su especificidad es del 95,02% con un valor predictivo negativo de 98,4% (27), sin embargo, la sensibilidad disminuye cuando existe una baja carga de hongos al inicio de la enfermedad (8,22). Se ha podido evidenciar que la sensibilidad es de apenas el

42% cuando CUF de *Cryptococcus* en LCR son <1,000 (8), en un estudio prospectivo con una muestra de 7 pacientes, se observó que la prevalencia de positividad fue del 100% (15). Mientras que en un estudio de 25 pacientes con patologías hematológicas se evidencio una prevalencia del 92% (8).

**-Antígeno criptocócico:** en cuanto a la sensibilidad de la aglutinación en látex Rajasingham, et al. y Guo, et al. (7,22) describen rangos similares, 97%-98% y 93%-100%, mientras que para la especificidad mencionan rangos que difieren 86%-100% y 93%-98%, además se menciona que pueden resultar falsos positivos en pacientes con enfermedades inmunológicas (22). El inmunoensayo enzimático presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% para LCR (22). El LFA es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad (8,22,29–31,40), la sensibilidad es del 99,3% y su especificidad 99,1% (7), Wang, et al. (8) en su estudio con muestra de 20 pacientes, observó una prevalencia de positividad del CrAg en LCR del 100%.

En Yaundé, Camerún se realizó un estudio experimental en 186 participantes, en el que se compararon 2 marcas (IMMY LFA y Biosynex CryptoPS) de la prueba LFA en suero/plasma/orina, teniendo como referencia el EIA, se obtuvo una sensibilidad del 100% y especificidad del 96,6% y 95% respectivamente (29). En un Kampala, Uganda, se realizó un cribado de CrAg mediante punción digital, en el que se estimó que la concordancia del CrAg en suero y plasma es del 100% (31). Huang, et al. (40) en su metaanálisis evaluó 12 artículos, determinó que para CrAg LFA: en suero la sensibilidad es del 90%-100% y especificidad 93%-100%, en LCR la sensibilidad es del 96-100% y especificidad 93%-100% y en orina hay un sensibilidad del 70-98%.

Williams, et al. (31) en su estudio prospectivo, determinó que la concordancia de LFA en sangre total por punción digital y suero/plasma es del 100%, además de un valor predictivo positivo para meningitis criptocócica del 93% y un valor predictivo negativo del 100%. Temfack, et al. y Beyene et, al. (29,30) mencionan que los títulos de CrAg en plasma >1:160 puede predecir meningitis criptocócica.

## **2. Manejo clínico con antifúngicos indicados actualmente en la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.**

De los estudios revisados, 6 de los 14 artículos hablan acerca del manejo clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.

-En pacientes hematológicos, el esquema con desoxicolato de anfotericina B (d-AmB) en dosis de 0,35-0,59 mg/kg/d o Anfotericina B de tipo liposomal (AmB liposomal) 50 mg/d junto con flucitosina 100 mg/kg/d tuvo éxito clínico del 55,6%. Con fluconazol no se logró éxito clínico, mientras que, con el empleo de voriconazol o itraconazol solo se obtuvo 1 respuesta clínica parcial, la mortalidad a las 2 semanas fue del 11,6% y a las 10 semanas fue del 20% (8).

-Se considera como terapia de inducción de 1era línea al esquema de d-AmB (0,7-1 mg/kg/d) + flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas ya que, la mortalidad disminuye un 40% a las 10 semanas de tratamiento (19), se ha observado mayor aclaramiento del LCR con AmB + flucitosina comparado a la AmB en monoterapia (19,29) o a la asociación de AmB + fluconazol (41).

-En un metaanálisis se menciona que el régimen de 1 semana de AmB+flucitosina es la mejor opción de tratamiento para la meningitis criptocócica asociado al VIH, debido a que tiene menor probabilidad de mortalidad (a las 10 semanas) que el régimen de 1 semana de AmB + fluconazol (RR 2,04) y que el régimen de 2 semanas de AmB + fluconazol (RR 1,60), en la frecuencia de efectos adversos no se observó diferencias estadísticas significativas (42).

-En un ensayo aleatorizado, realizado en 721 pacientes se observó que las prevalencias de mortalidad fueron similares a las 10 semanas tanto en el régimen de 2 semanas de fluconazol + flucitosina (35,1%), como en el manejo por 1 semana de anfotericina B(36,2%) y por 2 semanas de anfotericina B (39,7%), mientras que, a las 2 semanas la mortalidad fue de 18,2%, 21,9% y 21,4% respectivamente, hubo mayor frecuencia de efectos adversos en el régimen de 2 semanas de AmB que en el de 1 semana (41).

-Molloy, et al. (41) menciona que en la etapa de inducción el fluconazol en monoterapia y a dosis altas de 1200 mg/d tiene baja eficacia en aquellos pacientes que presentan cargas fúngicas elevadas ya que se vio una mortalidad del 68% en comparación a la mortalidad de la antigenemia asintomática que fue del 24% (30), no se observaron efectos adversos durante el tratamiento con fluconazol (9), mientras que se dan menos efectos adversos con la terapia de fluconazol + flucitosina que con la terapia de 1 o 2 semanas de AmB (41).

-Rhein, et al.(39), en su estudio con muestra de 460 participantes, indica que la sertralina como adyuvante en la terapia de inducción no debe ser considerada a pesar de ser un fármaco seguro ya que no redujo la mortalidad siendo esta del 52% comparada al 46% del placebo (razón de riesgo 1,21) y no se observó incremento en el aclaramiento del LCR.

-La terapia de consolidación debe basarse en fluconazol en dosis de 400-800 mg/d por lo menos 8 semanas (19,30,39,42). En aquellos casos en los que la terapia de inducción se basó en monoterapia con fluconazol o si no se llega a la esterilidad del LCR, la terapia de consolidación debe tener un periodo más prolongado (19). Cuando ya exista esterilidad del LCR, se debe continuar con la terapia de mantenimiento, la cual debe ser de 200 mg/d de fluconazol (19).

#### 4. DISCUSIÓN

En la presente investigación se observó que el mejor método diagnóstico para la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos es la detección del antígeno capsular especialmente en muestras de suero, LCR u orina, en la fase activa de la enfermedad. El inmunoensayo enzimático es uno de los métodos de detección del CrAg cuya sensibilidad es del 100% y especificidad del 98% en muestras de LCR como lo menciona Guo, et al.(22)

La aglutinación en látex es el método utilizado por años, considerada mejor que el inmunoensayo enzimático y el cultivo, se basa en partículas de látex recubiertas con anticuerpos anticriptocócicos, si hay un antígeno criptocócico estos se aglutinan, se forman grumos que son leídos de manera subjetiva, Rajasingham, et al.(7) menciona que la sensibilidad para LCR es de 97%-98% y especificidad de 86%-100%, mientras que Guo, et al. describe una sensibilidad de 93%-100% y especificidad de 93%-98%,%, además de que tiene la capacidad de valorar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad, se pueden obtener falsos positivos en aquellos pacientes que tengan enfermedades inmunológicas, como en casos de enfermedad reumatoide (18).

Con estas dos pruebas se van a obtener resultados en menor tiempo que los métodos de diagnósticos tradicionales, sin embargo, sus puntos desfavorables radican en la necesidad de una buena infraestructura de laboratorio y cadenas de frío para los reactivos, los cuales son costosos, lo que las convierte en pruebas poco accesibles en entornos de recursos limitados (18,22,28).

Un método revolucionario es el ensayo de flujo lateral debido a su alta sensibilidad y especificidad, convirtiéndose en una opción muy factible para detectar el antígeno criptocócico como lo indica Rajasingham, et al. (7) en su artículo de revisión, ya que al detectar de manera rápida la cápsula de polisacáridos criptocócico por medio del uso de anticuerpos monoclonales anticriptocócicos conjugados con oro, posee una mayor especificidad (99,1%) y sensibilidad (99,3%) mayores a la aglutinación en látex y el inmunoensayo enzimático (7,22,29–31).

Resulta una buena opción para tener un rápido diagnóstico, incluso antes de que comiencen a manifestarse los síntomas de la enfermedad, sus costos son relativamente bajos, además que sus resultados tardan 10 minutos aproximadamente y al poder realizar la prueba junto a la cama del paciente, permite optimizar el tiempo y emplear una terapéutica preventiva, satisfaciendo los criterios de la OMS y ha sido aprobada por la FDA, por lo que se la puede considerar el nuevo “Gold Estándar” para diagnóstico de meningitis criptocócica (18,33).

Beyene et al. (30) manifiesta en su estudio que el predictor más fuerte de positividad del LCR fue el título de CrAg en plasma ( $\geq 1: 160$ ) por lo que se puede detectar meningitis temprana. Mientras que Williams et al, (31), en su estudio evaluó la precisión de CrAg LFA mediante sangre extraída por punción digital comparando con el suero/plasma o LCR en 207 pacientes con sospecha de meningitis, determinando una concordancia del 100% entre sangre total, suero y plasma de pruebas CrAg LFA, lo que demuestra que la prueba mediante punción digital es una herramienta fiable, practica y sencilla para optimizar el diagnóstico.

La tinción con tinta china es una prueba de tamizaje muy conocida, su bajo costo la pone como una buena opción de método diagnóstico de meningitis criptocócica, Castilla, et al.(27), buscaron determinar su calidad como prueba de tamizaje, mediante el análisis de fichas de laboratorio en un Hospital de Infectología en la ciudad de Guayaquil, con una muestra de 252 LCR, observando una sensibilidad de 80% y un valor predictivo negativo de 98,43%, lo cual fue comparado con los resultados del cultivo llegando a la conclusión de que se puede considerar a la tinción con tinta china una prueba de tamizaje buena (43,44).

Sin embargo, su sensibilidad no la hace una prueba excelente ya que podrían escaparse varias muestras positivas, en comparación a las pruebas de aglutinación en látex o el ensayo de flujo lateral, lo que se fundamenta con la literatura de que se debe realizar por personal experto que sepa distinguir la levadura, debido a que se puede confundir a los leucocitos lisados con elementos fúngicos, se observa el llamado fenómeno “noche estrellada”, puesto que la capsula no se encuentra sombreada sino rodeada de azul (22,44).

Como punto clave se debe considerar que esta prueba es insensible ante cargas bajas del hongo, la sensibilidad disminuye a tan solo 42% cuando las personas están en etapas iniciales de la enfermedad o se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral, ya que las Unidades Formadoras de Colonias (CFU) de *Cryptococcus* en LCR es  $<1,000$  por ml (22,44,45).

El cultivo es considerado el método "Gold Standard", presenta una sensibilidad del 69,9% y especificidad del 100% como lo manifiesta Guo, et al. (22), en su estudio, sin embargo, presenta algunos limitantes para realizar un pronto diagnóstico y emplear un manejo terapéutico preventivo como el tiempo que se demora en obtener los resultados el cual varía de días a semanas, una cantidad de condiciones de cultivo y cantidad de líquido cefalorraquídeo y hongos, debido a que se debe sembrar la muestra en mayor cantidad posible, porque puede arrojar falsos negativos cuando la carga de hongos es baja, no obstante, es útil en pruebas de sensibilidad a los medicamentos y clasificación de especies (26,45).

Sánchez, et al.(12) en su trabajo con muestra de 33 individuos, manifiestan que de los pacientes con VIH solo el 30% presentó TAC alterada y el 20% de los pacientes sin VIH, llegando a la conclusión de que lo habitual es que la criptococosis meníngea no se acompañe de TC de cerebro alterada, lo que contrasta con la literatura puesto que hasta la actualidad no se ha evidenciado una imagen cerebral patognomónica de neurocriptococosis, sin embargo se suele observar lesiones sugerentes de esta patología como las dilataciones o pseudoquistes en los espacios de Virchow Robín ya sea de núcleos basales o mesencéfalo , además de calcificaciones en el parénquima, la RM es más sensible que la TC para identificar el realce meníngeo basal (11,43) .

Guo, et al.(22) recalca la importancia de los exámenes de imagen en la neurocriptococosis ya que, a pesar de su efecto limitado en cuanto al diagnóstico, a TC y la RM tienen una importante utilidad en la detección de las complicaciones de esta patología como las masas intracraneales e hidrocefalia, además de evaluar el grado de daño anatómico como medida general de los espacios de Virchow-Robín dilatados, siendo útil en la prevención de hernias cerebrales postpunción lumbar, lo cual coincide con los hallazgos de Wang, et

al.(8) ya que el 72% de los pacientes con meningitis presentaban anomalías craneales ya sea en TC o RM.

En la actualidad, el tratamiento de la meningitis criptocócica se sigue basando en tres medicamentos, la anfotericina B y sus formulaciones lipídicas (anfotericina B liposomal, complejo lipídico de anfotericina B, dispersión coloidal de anfotericina B), flucitosina y fluconazol, ya que no se ha desarrollado ni se ha aprobado ningún otro medicamento nuevo en 20 años, según las pautas de la IDSA y la OMS el tratamiento se basa en tres fases claves: inducción, consolidación y mantenimiento, teniendo como principal objetivo un rápido aclaramiento cuantitativo del LCR mediante la eliminación de la levadura, el cual si se torna lento, aumenta las probabilidades de mortalidad (46,47).

El esquema de d-AmB + flucitosina por 2 semanas como terapia de inducción es recomendado por la IDSA en pacientes con meningitis criptocócica asociada a VIH, Lofgren, et al, (19), menciona en su estudio que este esquema disminuye la mortalidad un 40% a las 10 semanas, esto se fundamenta en la eficacia de la AmB (60%) que menciona la literatura (46,48).

El mecanismo de acción de la AmB se basa en la unión con el ergosterol (componente fundamental de la membrana celular de los hongos), esta unión crea un poro polar que modifica la permeabilidad de la membrana fúngica, además inhibe el protón ATPasa de la membrana, agotando las reservas de energía de las células fúngicas y reducción de la proliferación celular, produciendo disfunción y muerte celular. La flucitosina junto con la AmB producen un efecto fungicida sinérgico, debido a que la AmB aumenta la permeabilidad de la membrana fúngica permitiendo que la flucitosina entre con mayor facilidad (22,36,48).

Li, et al.(42) en su metaanálisis afirma que la mejor terapia para meningitis criptocócica en pacientes con VIH es AmB + flucitosina por 1 semana, ya que demostró menor probabilidad de mortalidad a las 10 semanas de terapia, que administrar AmB + flucitosina por 2 semanas. Los efectos adversos asociados a la terapia con AmB se observan con mayor frecuencia en pacientes tratados por 2 semanas en comparación con pacientes tratados por 1 semana, la toxicidad se produce debido a la interacción de la AmB con el colesterol celular del

huésped, para luego ingresar en su membrana , creando canales transmembrana que conlleva a un escape de metabolitos e iones monovalentes lo que desencadena muerte de las células en los órganos vitales, principalmente en los riñones (48).

En pacientes con supresión del sistema inmunológico sin infección por VIH, la IDSA recomienda desoxicolato de anfotericina B con o sin terapia de flucitosina, Wang et al.(9), manifiesta que los pacientes hematológicos incluidos en su estudio fueron tratados con una terapia inicial basada en desoxicolato de anfotericina B a dosis de 0.35-0.59 mg/kg/d o AmB liposomal 50 mg/d junto con 100 mg/kg/d de flucitosina, observándose buena tolerancia con respuestas clínicas favorables, siendo este esquema una opción segura de tratamiento (46).

Otro fúngico muy utilizado en el tratamiento de la neurocriptococosis es el fluconazol, que actúa mediante la inhibición de la lanosterol C14-alfa-desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico dando como resultado la inhibición de la biosíntesis del ergosterol, este fármaco fácilmente se difunde en el LCR, esputo y saliva, además es el que menos efectos adversos ocasiona. En muchos países se torna difícil el acceso a la anfotericina o flucitosina, por lo que Lofgren, et al.(19), menciona que una opción factible es el fluconazol en monoterapia a dosis de 1200 mg/d por 10-12 semanas, ya que se asocia a una mayor tasa de aclaramiento del LCR, en comparación con la dosis de 800 mg/sin embargo, no se ha establecido si reduce la mortalidad (36).

Beyene et al.(30) en su estudio observaron que la tasa de mortalidad fue de 24% en aquellos individuos con antigenemia criptocócica asintomática en comparación al 68% para los casos de meningitis que se trató basándose en las guías de la OMS: fluconazol a 1200 mg/d, demostrando que el fluconazol es más eficaz en personas con antigenemia criptocócica asintomática que los que ya presentan la enfermedad como tal, además refleja una importante eficacia en aquellos con títulos plasmáticos más bajos.

En el afán de buscar nuevas alternativas de tratamiento se ha estudiado a la sertralina como adyuvante en la terapia de inducción, debido a que en estudios in vitro se ha evidenciado efectos aditivos o sinérgicos, en modelos animales, produciendo eliminación de hongos con una velocidad mayor que cualquier

fármaco. Rhein et al, (39) realizaron un ensayo aleatorizado acerca de la sertralina como terapia adyuvante, observaron una mortalidad del 52% en comparación al 46% de la obtenida con el placebo, además de que no se pudo comprobar incremento en el aclaramiento del LCR, a pesar de ser un medicamento seguro no se puede evidenciar que mejore la supervivencia, ya sea por insuficientes concentraciones del fármaco o de sus interacciones con la terapia antirretroviral (36).

Varios estudios consideran que la terapia de consolidación se debe basar en fluconazol en dosis de 400-800 mg/d al menos por 8 semanas, en pacientes que hayan recibido monoterapia de fluconazol como terapia de inducción se recomienda períodos más extensos de fluconazol. Mientras que la terapia de mantenimiento se recomienda empezarla cuando ya exista esterilidad del LCR (cultivo negativo), esta se basa en fluconazol en dosis de 200 mg/d (8,19,30,39,42).

Mediante la discusión de los estudios que se analizaron se da respuesta al objetivo principal acerca de los métodos diagnósticos y manejo de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos. A pesar de que esta infección micótica no es muy prevalente en comparación a otras patologías sin embargo su morbimortalidad es preocupante en aquellos pacientes inmunodeprimidos. En la actualidad los estudios sobre esta infección oportunista en Ecuador son escasos, o solo se ven casos aislados en los que solo es posible analizar las características de manera individual de cada evento, lo cual limita los conocimientos y que estos sean escasos e imprecisos en cuanto a métodos diagnósticos y manejo terapéutico.

## **5. FINANCIAMIENTO**

La presente investigación fue autofinanciada en su totalidad.

## **6. LIMITACIONES**

Las publicaciones presentan diversos enfoques por lo cual se ha realizado un análisis exhaustivo al obtener información de la sensibilidad y eficacia de los métodos diagnósticos, la eficacia del tratamiento de la neurocriptococosis y como se relaciona con la mortalidad, además la población de varios estudios no es de Ecuador ya que no existen suficientes trabajos de investigación acerca del tema.

## **7. CONCLUSIONES**

La neurocriptococosis es una infección micótica poco común en comparación a otras patologías, sin embargo, su morbimortalidad en pacientes con depresión inmunológica es muy preocupante. Debido a que los síntomas iniciales son inespecíficos, el diagnóstico meningitis criptocócica suele ser tardío, en lugares de bajos ingresos, lo que retarda el tratamiento dando como resultado un importante impacto en las tasas de mortalidad.

-Las pruebas de imágenes como TC o RM son útiles en la detección de complicaciones, sin embargo, no confirman el diagnóstico, ya que el 50% pueden ser normales. El cultivo y la tinta china a pesar de que poseen una buena especificidad y sensibilidad, el tiempo que toma obtener los resultados es un punto desfavorable. La detección del CrAg es considerado el método más fiable, la sensibilidad y especificidad de la aglutinación en látex e inmunoensayo enzimático son muy buenos, pero no son rentables en países con baja economía, debido a los costos elevados de los reactivos y necesidad de cadenas de frío, por lo que, la mejor opción es el inmunoensayo de flujo lateral, es una prueba barata, con excelente sensibilidad y especificidad, además que se la puede realizar de forma ambulatoria.

-El tratamiento se ha basado por años en la anfotericina B, aunque en la actualidad sigue siendo el fúngico más utilizado, se han visto que en asociación con flucitosina, la mortalidad es mucho menor, además de un mayor aclaramiento del LCR, sin embargo, si no se puede administrar la anfotericina B por motivos de toxicidad o no se dispone de flucitosina, se puede emplear el fluconazol en altas dosis teniendo en cuenta los títulos de CrAg. Se ha evaluado a la sertralina como terapia adyuvante, pero no se ha demostrado su utilidad en la reducción de la letalidad o aclaramiento del LCR.

## **8. RECOMENDACIONES**

Se recomienda continuar con las investigaciones en cuanto al tratamiento, ya que la meningitis criptocócica es una patología poco común, pero con una alta tasa de mortalidad, además, es necesario, enfatizar en la posibilidad de elaborar nuevos fármacos con menos efectos adversos, puesto que el antifúngico que se utiliza es nefrotóxico, además que, sus efectos adversos pueden empeorar el cuadro del paciente, por lo que es indispensables que hayan mejoras en cuanto al tratamiento, en especial en aquellos pacientes con VIH que no tienen fácil acceso al tratamiento antirretroviral. A nivel de Ecuador, se recomienda que se realicen más estudios con nuestra población para comparar con estudios a nivel mundial, y así tener evidencia de los efectos de los antifúngicos en nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado N. et al. Cryptococcus neoformans en paciente VIH. A propósito de un caso. Revista científica INSPILIP V. (4), Número 1, Guayaquil, Ecuador.
2. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı MT, Castañeda E, Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113(7):e170554.
3. Herkert PF, Hagen F, Pinheiro RL, Muro MD, Meis JF, Queiroz-Telles F. Ecoepidemiology of Cryptococcus gattii in Developing Countries. J Fungi (Basel). 2017;3(4):62.
4. Sánchez Giler S, Zambrano Castro D, Martínez Machín GF, Fernández Andreu CM, Illnait-Zaragozı MT. Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2016;68(1):0-0.
5. Ancona-Castro C, Barrón-Hernández YL, Arenas R, et al. Neurocriptococosis: características demográficas, clínicas y paraclínicas en un estudio de casos. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2016; 14 (3): 199-203.
6. Pescador Ruschel MA, Thapa B. Cryptococcal Meningitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525986/>
7. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. J Clin Microbiol. 2019;57(1):e01238-18.
8. Wang R-Y, Chen Y-Q, Wu J-Q, Wang X, Cao Y-H, Zhao H-Z, et al. Cryptococcosis in patients with hematological diseases: a 14-year retrospective clinical analysis in a Chinese tertiary hospital. BMC Infect Dis. 2017;17(1):463.
9. Cruz B, Ricardo D. Criptococosis meníngea : a propósito de un caso en paciente con VIH/SIDA. 2019 [citado 27 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/8514>
10. ONUSIDA. Datos país Ecuador. 2020. [citado 17 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador>
11. Trejo-Espino AW, Ramírez-Izcoa A, Alvarado-Rivera S, Godoy-Mejía C, Valenzuela-Castillo R. Meningoencefalitis por Cryptococcus neoformans en adolescente con desnutrición. Acta Med Peru. 2016;33(3):232.

12. Sánchez DÁ, Zúñiga MAV. 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 Clin Esc Med*. 2016;6(1):8-30.
13. Téllez R. M, Salgueiro C. C, Leiva Hernández M, Fica A. Criptococosis cerebral, voriconazol, niveles plasmáticos y síndrome de reconstitución inmune. Reporte de un caso. *Rev méd Chile*. 2018;146(12):1481-5.
14. Alanio A, Vernel-Pauillac F, Sturny-Leclère A, Dromer F. *Cryptococcus neoformans* Host Adaptation: Toward Biological Evidence of Dormancy. *mBio*. 2015;6(2):e02580-14.
15. Rivero-Rodríguez D, Scherle-Matamoros C, Loza-Eraza G, Pillajo-Sulca G, Pernas-Sánchez Y. Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos. 2019;28(2):9.
16. Concepción MR, Fuego U, Arronte ME. Cryptococcosis infection in HIV-AIDS. 2017;21:8.
17. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(1):13-24.
18. Tenforde MW, Wake R, Leeme T, Jarvis JN. HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Bridging the Gap Between Developed and Resource-Limited Settings. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2016;3:92-102.
19. Lofgren SM, Abassi M, Rhein J, Boulware DR. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(4):331-40.
20. Nasri H, Kabbani S, Bou Alwan M, Wang YF, Rebolledo PA, Kraft CS, et al. Retrospective Study of Cryptococcal Meningitis With Elevated Minimum Inhibitory Concentration to Fluconazole in Immunocompromised Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw076.
21. Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(4):278-85.
22. Guo X-S, Bu H, He J-Y, Zou Y-L, Zhao Y, Li Y-Y, et al. Current diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis without acquired immunodeficiency syndrome. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2016;3:249-56.
23. Anjum S, Williamson PR. Clinical Aspects of Immune Damage in Cryptococcosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2019;13(3):99-108.
24. Fica A, Soto A, Dabanch P J, Pinilla J, Porte L. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. *Revista chilena de infectología*. 2015;32(1):73-9.

25. Mosqueira AJ, Pumar JM, Arias S, Rodríguez-Yáñez M, Blanco Ulla M, Vázquez Herrero F, et al. Falsas penumbras isquémicas en la TC de perfusión en pacientes con estenosis carotídea y cambios después de la angioplastia y stenting. *Neurologia*. 2020;35(1):24-31.
26. Tangarife Castaño V, Flórez-Muñoz SV, Mesa A. Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. *Medicina & Laboratorio*. 2015;21:211-42.
27. Castilla VB, Giler SS. Utilidad de la prueba de tinta china como tamizaje para meningitis por *Cryptococcus* spp / Utility of indian ink as screening for meningitis by *Cryptococcus* spp. *CIENCIA UNEMI*. 2016;9(20):63-7.
28. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: A cost-effectiveness modeling analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0210105.
29. Temfack E, Kouanfack C, Mossiang L, Loyse A, Fonkoua MC, Molloy SF, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Asymptomatic HIV-Infected Antiretroviral Naïve Patients in Cameroon and Evaluation of the New Semi-Quantitative Biosynex CryptoPS Test. *Front Microbiol*. 2018;9:409.
30. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, Hirpo B, Yitbarik T, Gebissa T, et al. Inadequacy of High-Dose Fluconazole Monotherapy Among Cerebrospinal Fluid Cryptococcal Antigen (CrAg)–Positive Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in an Ethiopian CrAg Screening Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(12):2126-9.
31. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB, et al. Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):464-7.
32. WAKE RM, JARVIS JN, HARRISON TS, GOVENDER NP. Point of Care Cryptococcal Antigen Screening: Pipetting Finger-Prick Blood Improves Performance of Immuno-Mycologics Lateral Flow Assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(5):574-8.
33. Vidal JE, Boulware DR, Vidal JE, Boulware DR. LATERAL FLOW ASSAY FOR CRYPTOCOCCAL ANTIGEN: AN IMPORTANT ADVANCE TO IMPROVE THE CONTINUUM OF HIV CARE AND REDUCE CRYPTOCOCCAL MENINGITIS-RELATED MORTALITY. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015;57:38-45.
34. Vu K, Garcia JA, Gelli A. Cryptococcal Meningitis and Anti-virulence Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2019;10:353.
35. Boyer-Chammard T, Temfack E, Alanio A, Jarvis JN, Harrison TS, Lortholary O. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-743.

36. Spadari C de C, Wirth F, Lopes LB, Ishida K. New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(4):613.
37. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1291-302.
38. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(12):1775-83.
39. Rhein J, Huppler Hullsiek K, Tugume L, Nuwagira E, Mpoza E, Evans EE, et al. Adjunctive sertraline in HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):843-51.
40. Huang H-R, Fan L-C, Rajbanshi B, Xu J-F. Evaluation of a New Cryptococcal Antigen Lateral Flow Immunoassay in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine for the Diagnosis of Cryptococcosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0127117.
41. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1004-17.
42. Li Y, Huang X, Qin Y, Wu H, Yan X, Chen Y. What Is the Most Appropriate Induction Regimen for the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis When the Recommended Regimen Is Not Available? Evidence From a Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:963.
43. Loaiza EC, Solís JBS. Meningitis por criptococo. *Revista Medica Sinergia*. 2021;6(7):e689-e689.
44. Makadzange AT, McHugh G. New Approaches to the Diagnosis and Treatment of Cryptococcal Meningitis. *Semin Neurol*. 2014;34(01):047-60.
45. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(2):90-9.
46. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(3):291-322.
47. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children, March 2018: supplement to the 2016 consolidated guidelines of the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. World Health Organization; 2018 [citado 24 de octubre de 2021]. viii, 51 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260399>

48. Liu M, Chen M, Yang Z. Design of amphotericin B oral formulation for antifungal therapy. *Drug Delivery*. 2017;24(1):1-9.

## **GLOSARIO**

**AmB:** Anfotericina B

**AmB liposomal:** Anfotericina B liposomal

**CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria

**CrAg:** Antígeno criptocócico

**d-AmB:** Desoxicolato de Anfotericina B

**FLA:** Ensayo de Flujo Lateral

**IDSA:** Infectious Diseases Society of America

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**ONUSIDA:** Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

**PIC:** Presión intracraneal

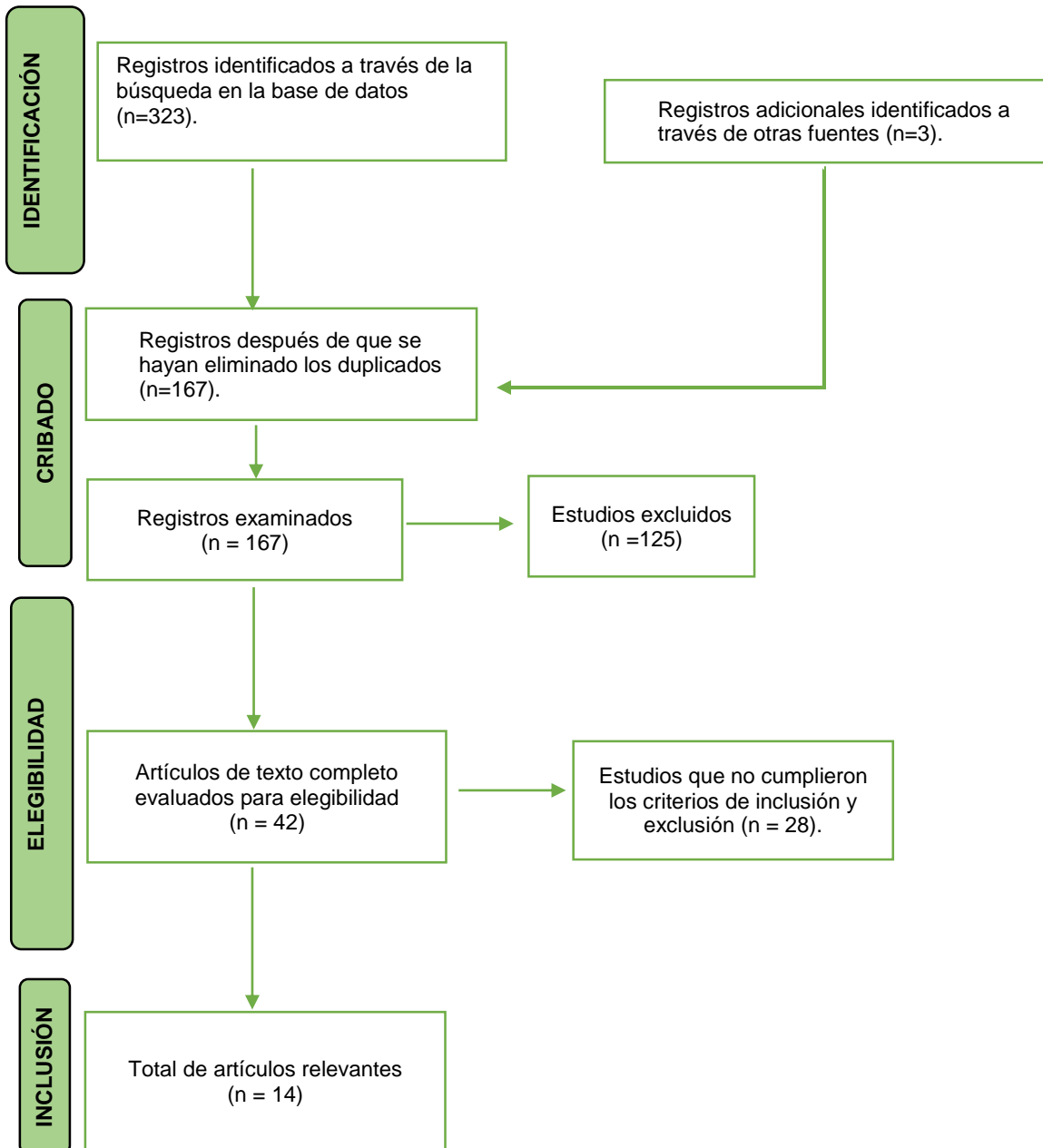
**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**VIH:** Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## ANEXOS

### ANEXO 1: MAPA MENTAL METODOLÓGICO



*Mapa mental de metodología de búsqueda.*

**Elaboración:** Nicole Paulette Gallegos Rodríguez, 2021

**ANEXO 2: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROCRÍPTOCOCOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS.**

Año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Método diagnóstico utilizado
Rajasingham et al (7)	2019	Revisión bibliográfica	<p><b>Cultivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-“Gold standard” para diagnóstico de meningitis criptocócica.</li> <li>-Punto desfavorable, tiempo que se tardan los resultados que varía de días a semanas.</li> <li>- Si aumenta carga cuantitativa, se considera factor de riesgo para mortalidad en 2 semanas (&gt;40% probabilidad de mortalidad por long<sub>10</sub> UFC/ml de aumento de LCR en crecimiento de <i>Cryptococcus</i>.</li> </ul> <p><b>Tinta china</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilidad de 86%.</li> <li>-Sensibilidad de 42% cuando CUF de <i>Cryptococcus</i> en LCR &lt;1,000 por ml de LCR (inicio de la enfermedad).</li> </ul> <p><b>Aglutinación en látex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilidad de 97-98% y la especificad de 86-100% dependiendo del fabricante.</li> <li>- Desventajas: se requiere de un entorno de laboratorio y cadenas de frío para conservación de la muestra.</li> </ul> <p><b>Ensayo de flujo lateral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un estudio en Uganda demostró para LCR una sensibilidad el 99,3% y especificidad de 99,1%, siendo esta y la aglutinación en látex más sensibles que el cultivo de LCR.</li> </ul>
Wang et al.(8)	2017	Retrospectivo Analítico	<p>33 pacientes con enfermedades hematológicas (26 pacientes con afectación del SNC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cultivo de LCR (+): 85% (de 20 pacientes).</li> <li>-Tinta china (+): 92% (de 25 pacientes).</li> <li>-CrAg en LCR (+): 100% (de 20 pacientes).</li> <li>-TC/RM (hallazgos craneales anormales): 72%( de 25 pacientes).</li> </ul>

<b>Sánchez et al (12)</b>	2016	Descriptivo observacional	33 pacientes (24 pacientes con afectación del SNC)	<p>-TC (hallazgos craneales anormales): 30% (7) de VIH positivo y 25% (1) de VIH negativo, demostrando que usualmente la meningitis criptocócica no se acompaña de hallazgos craneales anormales.</p> <p>-Tinta china: sensibilidad del 58% (14) de VIH positivo y 25% (1) de VIH negativo.</p>
<b>Rivero et al(15)</b>	2019	Retrospectivo	7 pacientes (5 pacientes con causa establecida de inmunosupresión)	<p>-Tinta china (+): 100%</p> <p>-RM: 100% (hallazgos craneales anormales; 5/7 dilatación de espacios de Virchow Robins; 2/7 lesiones isquémicas).</p>
<b>Guo et al (22)</b>	2016	Revisión Bibliográfica		<p><b>TC y RM</b></p> <p>-Presentan limitaciones para el diagnóstico de la neurocriptococosis.</p> <p>-Muy útiles en la detección de complicaciones como masas intracraneales o hidrocefalia.</p> <p>-Correlación entre la TC/RM y el avance de la enfermedad o la presión de LCR.</p> <p><b>Tinta china</b></p> <p>-Sensibilidad &lt;86%</p> <p>-Se vuelve insensible cuando hay baja carga de hongos en inicio de la enfermedad o aquellos que inician con tratamiento antirretroviral.</p> <p><b>Cultivo</b></p> <p>-Estándar de oro para el diagnóstico de criptococosis meníngea.</p> <p>-Desventajas: condiciones y tiempo de cultivo, cantidad de LCR y hongos, retrasa el diagnóstico.</p> <p>-Importante para pruebas de sensibilidad a medicamentos y a la categorización de especie.</p> <p><b>Detección de CrAg</b></p> <p>-CrAg sérico es un marcador biológico muy sensible y rápido, predice el diagnóstico de meningitis criptocócica en 1 año.</p> <p>-Presencia de CrAg en LCR tiene más valor diagnóstico.</p>

				<p><b>-Aglutinación en látex:</b> sensibilidad varía de 93-100%, puede haber falsos positivos en pacientes con enfermedades inmunológicas y la especificidad es de 93-98%.</p> <p><b>-Inmunoensayo enzimático:</b> sensibilidad de 100% y especificidad de 98% para LCR, y su punto desfavorable es su alto costo.</p> <p><b>-Ensayo de flujo lateral:</b> mayor especificidad y sensibilidad que la aglutinación en látex y el inmunoensayo enzimático en LCR, bajo costo, los resultados en 10 minutos y no necesita equipos experimentales ni cadenas de frío.</p>															
<b>Castilla et al(27)</b>	2016	Descriptivo Transversal	252 LCR (130 LCR fueron estudiados por cultivo, 41 LCR estudiados por tinta china y 81 LCR estudiados por ambos métodos).	<p><b>Un solo método</b></p> <p>-Cultivo (+): 8.46% (11). -Tinta china: 7.32% (3).</p> <p><b>Ambos métodos</b></p> <p>-Tinta china (+) / Cultivo (+): 19.75% (16). -Tinta china (+) /Cultivo (-): 3. -Tinta china (-) / Cultivo (+): 4.</p> <p>-Cultivo: sensibilidad 69,9%, especificidad 100% -Tinta china: Sensibilidad 80%, Especificidad 95,02%, Valor predictivo negativo 98,4%.</p>															
<b>Temfack et al (29)</b>	2018	Experimental	186 pacientes	<p>Se compararon 2 marcas de pruebas de FLA CrAg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IMMY LFA</th> <th>Biosynex CryptoPS (banda T1)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suero</td> <td>7,5% (14)</td> <td>5,9% (11)</td> </tr> <tr> <td>Plasma</td> <td>6,5% (12)</td> <td>5,9% (11)</td> </tr> <tr> <td>Orina</td> <td>22,6% (42)</td> <td>5,9% (11)</td> </tr> <tr> <td>LCR</td> <td>17,4% (4/23)</td> <td>147,4% (4/23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-De los 11 pacientes con banda T1 en suero el 45,5% (5/11) fueron positivos para la banda T2, tenían meningitis criptocócica confirmada con tinta china (5/5) y con cultivo (4/4).</p>		IMMY LFA	Biosynex CryptoPS (banda T1)	Suero	7,5% (14)	5,9% (11)	Plasma	6,5% (12)	5,9% (11)	Orina	22,6% (42)	5,9% (11)	LCR	17,4% (4/23)	147,4% (4/23)
	IMMY LFA	Biosynex CryptoPS (banda T1)																	
Suero	7,5% (14)	5,9% (11)																	
Plasma	6,5% (12)	5,9% (11)																	
Orina	22,6% (42)	5,9% (11)																	
LCR	17,4% (4/23)	147,4% (4/23)																	

				<p>-Considerando al EIA como referencia, ambas pruebas tenían una sensibilidad del 100% y especificidad: IMMY LFA (96,6%, IC del 95%:92,8-98,6) y Biosynex CryptoPS (98,3%, IC del 95%:95,2-99,7).</p> <p>-EIA: títulos &gt;160 (correlación fuerte con meningitis criptocócica comprobada).</p>
<b>Beyene et al (30)</b>	2017	Prospectivo Observacional	817 pacientes	<p>-CrAg plasma mediante LFA: 6,2% (51 de 817)</p> <p>-CrAg LCR mediante LFA: 67% (31 de 46) + 3 pacientes sintomáticos que no se realizaron punción lumbar, total 67% (34/51) probables positivos CrAg LCR.</p> <p>-Pacientes con títulos de CrAg plasmático <math>\leq</math>1:80, ninguno fue LCR positivo.</p> <p>-Títulos &gt;1:160 predice meningitis y requerimiento de terapia antimicótica más intensiva.</p> <p>-Pacientes con títulos de CrAg plasmático <math>\geq</math>1: 640: 97% (28/29) tenían compromiso del SNC.</p> <p>-La correlación entre títulos de CrAg plasma y CrAg LCR fue modesta (<math>p=0.013</math>)</p>
<b>Williams et al (31)</b>	2015	Prospectivo	207 participantes	<p>-CrAg LFA sangre total por punción digital: 72% (149/207).</p> <p>-CrAg LCR: 93% (138/149).</p> <p>-CrAg suero/plasma: 72% (149/207).</p> <p>-Concordancia del 100% entre resultados CrAg en suero y plasma.</p> <p>-Concordancia del 100% entre sangre total por punción digital y suero/plasma (IC del 95%, 0,979).</p> <p>-Crecimiento de cultivo (+): 91% (127/138).</p> <p>-Valor predictivo negativo: 100% (ninguna persona con CrAg negativo por punción digital tuvo cultivo positivo).</p> <p>-Valor predictivo positivo de LFA por punción digital en sangre para meningitis criptocócica: 93% (138/149).</p>

<b>Huang (40)</b>	2015	Metaanálisis	12 artículos	<p><b>CrAg LFA en suero</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilidad: 90%-100%. –Especificidad: 93%-100%</li> <li>-Razón de probabilidad positivo: 43,79 (IC del 95%, 22,60-84,81).</li> <li>- Razón de probabilidad negativo: 0,03 (IC del 95%, 0,01-0,09).</li> </ul> <p><b>CrAg LFA en LCR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilidad: 96%-100%. –Especificidad: 93%-100%</li> <li>-Razón de probabilidad positivo: 48,33 (IC del 95%, 21,59-110,40).</li> <li>- Razón de probabilidad negativo: 0,02 (IC del 95%, 0,01-0,04).</li> </ul> <p><b>CrAg LFA en orina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad: varía 70%-98%.</li> </ul>
-------------------	------	--------------	--------------	---

*Tabla 3: Métodos diagnósticos de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos..*

**Elaboración:** Nicole Paulette Gallegos Rodríguez

### ANEXO 3: MANEJO CLÍNICO DE LA NEUROCRÍPTOCOCOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS.

Autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Plan terapéutico
Wang et al (8)	2017	Retrospectivo Analítico	33 pacientes con enfermedades hematológicas (26 pacientes con afectación del SNC)	<p style="text-align: center;"><b>Terapia antimicótica inicial (18 semanas)</b></p> <p><b>Basado en anfotericina B: 18 pacientes.</b>                      -d-AmB (16/18) dosis de 0,35-0,59 mg/kg/d (media de 0,43 mg/kg/d):                      - AmB liposomal (2/18) dosis 50 mg/d.                      - Éxito clínico (respuesta parcial): 55,6% (10/18).                      -Respuesta estable: 22,2% (4/18).                      -1 paciente tuvo progresión de la enfermedad.                      -2 pacientes fallecieron.                      -Se añadió flucitosina e100 mg/kg/d en 18 pacientes.</p> <p><b>Efectos adversos</b>                      -AmB: hipopotasemia (4 casos determinados), leucopenia (1 caso concreto), trombocitopenia (4 casos; 2 ciertos, 1 probable, 1 posible), anomalías función hepática (1 caso posible) y anomalías función renal (1 caso determinado, 1 caso posible).                      -Flucitosina: alergia ( 1 caso posible) y leucopenia (1 caso posible).</p> <p><b>Basado en fluconazol: 5 pacientes</b>                      -1 paciente falleció el 1er día (fue excluido de la evaluación de eficacia).                      -Respuesta estable: 4/4 (ninguno logró el éxito clínico).                      -No se observaron reacciones adversas en período de tratamiento.</p> <p>-Otros: voriconazol (2 pacientes), itraconazol (1 paciente)                      -Respuesta parcial :1 paciente</p> <p>Tasa de mortalidad                      -A las 2 semanas: 11,6% (3/26).                      -Se perdió el seguimiento de 10 semanas y 1 año de un paciente.</p>

				-A las 10 semanas: 20%( 5/25).
				Tasa de supervivencia -Al año: 72% (18/25).
<b>Lofgren et al (19)</b>	2017	Artículo de revisión		<p><b>Terapia de Inducción</b></p> <p>-1<sup>era</sup> línea: desoxicolato de anfotericina de B 0,7-1 mg/kg/d IV + flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas.</p> <p>-Se puede sustituir por AmB liposomal (menos toxicidad, pero no aumenta la eficacia) 3-4 mg/kg/d o AmB complejo lipídico 5 mg7kg/d.</p> <p>-Terapia combinada de AmB con flucitosina está asociada a menor riesgo de mortalidad (-40%) a las 10 semanas y mayor tasa de aclaramiento del LCR comparado a la AmB en monoterapia.</p> <p>-Si no hay disponibilidad de flucitosina, se recomienda el fluconazol 800-1200 mg/d combinado con AmB (recursos limitados).</p> <p>-Si no es posible administrar fluconazol por 14 días, una alternativa es AmB de ciclo corto (5-7 días) con dosis altas de fluconazol 1200 mg/d (debido a la hipopotasemia grave que suele suscitarse en la segunda semana).</p> <p>-Si no hay disponibilidad de AmB o flucitosina, se recomienda fluconazol 1200 mg/d por 10-12 semanas (mayor tasa de aclaramiento del LCR).</p> <p><b>Terapia de consolidación</b></p> <p>-Se recomienda empezarla luego de 2 semanas de terapia de inducción (teniendo en cuenta la esterilidad del LCR).</p> <p>-Fluconazol 400-800 mg/d por lo menos 8 semanas.</p> <p>-Períodos más prolongados de fluconazol en dosis altas en casos de monoterapia de fluconazol en terapia de inducción o si no hay esterilidad del LCR.</p>

				<p><b>Terapia de mantenimiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes cultivo negativo: 200 mg/d fluconazol (superior que la AmB para prevención de recaída).</li> <li>-Se recomienda la profilaxis secundaria luego de 2-3 meses de terapia antirretroviral.</li> <li>-Se puede interrumpir en pacientes que reciban terapia antirretroviral si la carga viral es indetectable (más de 3 meses) y un recuento de células CD4 <math>\geq</math> 100 células/ <math>\mu</math>L.</li> <li>-Si no se dispone de la prueba de carga viral de pacientes con VIH: continuar con la terapia por 1 año e interrumpirla si el recuento de CD4 es <math>&gt;</math>200 células/ <math>\mu</math>L.</li> </ul>
<b>Beyene et al (30)</b>	2017	Prospectivo Observacional	51 pacientes	<p><b>Pacientes CrAg sérico (+) y CrAg LCR (-)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fluconazol 800 mg/d por 2 semanas.</li> <li>-Seguido de 400 mg/d por 8 semanas.</li> <li>-Luego profilaxis secundaria 200 mg/d.</li> <li>-Tasa de mortalidad: 24% (4/17).</li> </ul>
				<p><b>Pacientes LCR (+)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fluconazol 1200 mg/d (<math>p=0,003</math>) por 2 semanas (anfotericina B no disponible).</li> <li>-Luego 800 mg/d por 8 semanas.</li> <li>-Profilaxis secundaria 200 mg/d.</li> <li>-Tasa de mortalidad: 68% (23/34); títulos CrAg <math>\geq</math>1:1280 (94%, 17/18); títulos CrAg <math>\leq</math>1:460 (38%, 5/13).</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>-El fluconazol fue más eficaz en pacientes con antigenemia criptocócica asintomática que para pacientes con meningitis criptocócica y títulos plasmáticos más bajos.</li> <li>-Fluconazol a 1200 mg/d tuvo eficacia pobre en pacientes con elevadas cargas fúngicas.</li> </ul>
<b>Rhein et al (39)</b>	2019	Ensayo aleatorizado	460 participantes (229 pacientes en grupo sertralina adyuvante y 231 pacientes en grupo placebo)	<p><b>Recibieron terapia antimicótica estándar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapia de inducción: d-AmB IV 0,7-1 mg/kg/D por 14 días + fluconazol 800 mg/d VO, ajustada a 1200 mg/d si recibían rifampicina (fluconazol por falta de flucitosina) por 4 semanas.</li> <li>-Terapia de consolidación: fluconazol 400 mg/d por 8 semanas.</li> </ul>

				<p>-Profilaxis secundaria: fluconazol 200 mg/d.</p> <p>-Grupo de sertralina adyuvante: 400 mg/d durante 2 semanas, seguido de 200 mg/d por 12 semanas, se redujo la dosis gradualmente durante 3 semanas.</p> <p><b>Mortalidad a las 18 semanas</b></p> <p>-Grupo sertralina adyuvante: 52% (120/229).</p> <p>-Grupo placebo: 46% (106/231).</p> <p>-Razón de riesgo para sertralina 1,21; IC del 95%, p=0,15).</p> <p>-Esterilidad de cultivo de LC a las 2 semanas: 45% (no difirió según grupo de tratamiento).</p>
<b>Molloy et al(41)</b>	2018	Ensayo aleatorizado	721 pacientes	<p><b>Régimen oral (225 pacientes)</b></p> <p>-Fluconazol 1200 mg/d + flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas</p> <p><b>Mortalidad:</b> 2 semanas (18,2%), 4 semanas (24,9%) y 10 semanas (35,1%).</p> <p><b>Régimen AmB por 1 semana (224 pacientes)</b></p> <p>-AmB 1mg/kg/d IV + fluconazol 1200 mg/d (111 pacientes)</p> <p>-AmB 1mg/kg/d IV + flucitosina 100 mg/kg/d por 7 días (113 pacientes).</p> <p><b>Régimen AmB por 2 semanas (229)</b></p> <p>- AmB 1mg/kg/d IV + fluconazol 1200 mg/d (114 pacientes)</p> <p>-AmB 1mg/kg/d IV + flucitosina 100 mg/kg/d por 7 días (115 pacientes)</p> <p><b>Terapia de consolidación</b></p> <p>-Fluconazol 800 mg/d por 4 semanas.</p> <p><b>Mortalidad</b></p> <p>-2 semanas: Similar en los 3 grupos (18,2% régimen oral, 21,9% AmB 1 semana y 21,4%AmB 2 semanas).</p> <p>-10 semanas: Similar en los 3 grupos (35,1% régimen oral, 36,2% AmB 1 semana y 39,7%AmB 2 semanas).</p> <p><b>Cociente de riesgo (en comparación con los grupos de AmB de 2 semanas)</b></p> <p>-2 semanas: régimen oral 0.82 (IC del 95, 0,54-1,25) y régimen AmB 1 semana 1,01(IC del 95%, 0,68-1,51).</p>

				<p>-10 semanas: régimen oral 0,83(IC del 95%, 0,61-1,13) y régimen AmB 1 semana 0,89(IC del 95%, 0,66-1,21).</p> <p><b>En cuanto a tratamiento asociado a AmB</b></p> <p>-La flucitosina fue superior al fluconazol (índice de riesgo de muerte a las 10 semanas 0,62; IC del 95%, 0,45-0,84; p=0,002).</p> <p><b>En cuanto a aclaramiento de LCR</b></p> <p>-Similar en los grupos de AmB de 1 y 2 semanas.</p> <p>-Más rápida en los grupos de AmB que el grupo de régimen oral.</p> <p>-Más rápido con la flucitosina como fármaco asociado a AmB en comparación con el fluconazol.</p> <p><b>En cuanto a efectos adversos</b></p> <p>-Hubo menos efectos secundarios en el régimen oral comparado a los grupos de AmB de 1 y 2 semanas.</p> <p>-Fueron más frecuentes en AmB de 2 semanas.</p>
Li et al(42)	2020	Metaanálisis	7 artículos	<p><b>Grupo A:</b> 1 semana de AmB + flucitosina seguida de 1 semana de fluconazol (1 estudio).</p> <p><b>Grupo B:</b> 1 semana de AmB + fluconazol seguida de 1 semana de fluconazol (4 estudios).</p> <p><b>Grupo C:</b> 2 semanas de AmB + flucitosina (5 estudios).</p> <p><b>Grupo D:</b> 2 semanas de AmB + fluconazol (7 estudios).</p> <p><b>Terapia de consolidación:</b> fluconazol 400-800 mg/d por 8-10 semanas (6 estudios).</p> <p><b>Mortalidad a las 10 semanas</b></p> <p>Los RR del grupo A vs B y del grupo A vs D con IC del 95%, 2,04 (1,39-2,98) y 1,60 (1,07-2,40), favoreciendo al grupo A.</p> <p><b>Mortalidad d las 2 semanas</b></p> <p>-El grupo A tuvo notable ventaja comparado con el grupo B (2,82, IC del 95%, 1,15-6,90).</p> <p>-No se observó diferencias estadísticas significativas entre los grupos B, C y D.</p> <p><b>Según el valor SUCRA (representa la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa y probabilidad de que cada régimen sea la mejor opción de tratamiento).</b></p>

				<p>-Grupo A (93,4%), D (49,3%), C (46,3) y B (11%).</p> <p><b>Actividad fungicida efectiva a las 2 semanas</b></p> <p>-No se encontraron diferencias significativas entre los grupos B, C y D.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <p>-No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos: B y D; C y D; B y C.</p>
--	--	--	--	--

*Tabla 4: Manejo clínico de la neurocriptococosis en pacientes inmunodeprimidos.*

**Elaboración:** Nicole Paulette Gallegos Rodríguez

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Nicole Paulette Gallegos Rodríguez** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705967727**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Neurocriptocosis en pacientes inmunodeprimidos: métodos diagnósticos y manejo clínico”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **18 de noviembre de 2021**

F: .....

**Nicole Paulette Gallegos Rodríguez**

**C.I. 0705967727**