



Categoría: Health Sciences and Medicine

PRESENTACIÓN DE CASO

Cerebral cryptococcosis regarding two clinical cases and bibliographic review

Criptococosis cerebral a propósito de dos casos clínicos y revisión bibliográfica

Elizabeth Gutierrez Garcia¹ , Rommer Alex Ortega Martinez² 

¹Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud. Cochabamba, Bolivia.

²Universidad Privada del Valle. Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud. Cochabamba, Bolivia.

Citar como: Gutierrez Garcia E, Ortega Martinez OM. CC Cerebral cryptococcosis regarding two clinical cases and bibliographic review. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:679. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024679>

Enviado: 06-12-2023

Revisado: 24-02-2024

Aceptado: 08-04-2024

Publicado: 09-04-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Rommer Alex Ortega Martinez 

ABSTRACT

Cryptococcosis is a life-threatening infection, the species complexes *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* are yeasts with a polysaccharide capsule, metabolize urea and catecholamines; It is transmitted by inhalation of bird droppings, mainly pigeons, and is capable of causing outbreaks in both immunocompromised and immunocompetent hosts. In Latin America, cryptococcal meningitis is a health threat. The initial infection is localized to the lungs and spreads to other organs, such as the central nervous system, where it causes meningoencephalitis and rarely focal granulomatous lesions such as cryptococcomas. The diagnosis must be made early, with serological tests for the cryptococcal polysaccharide capsular antigen. Treatment is divided into induction, consolidation and maintenance. Below, two clinical cases are presented, the first case is a 68-year-old female with a history of tuberculosis 15 years ago; 10 days, with holocranial headache, nausea and vomiting; on physical examination with superficial stupor, nuchal rigidity; kerning sign (+); lumbar puncture with identification of cryptococcal meningitis, induction treatment with fluconazole was started. The second case, a 60-year-old male with a history of acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy 1 month ago, suddenly presented with altered consciousness, a lumbar puncture was performed, which reported cryptococcal meningitis by PCR, induction treatment with fluconazole was started; Both patients were admitted to the Intensive Care Unit, however, they had an unfavorable outcome.

Keywords: Cryptococci; Fluconazole; Meningitis; Treatment.

RESUMEN

La criptococosis es una infección potencialmente mortal, los complejos de especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* son levaduras con una cápsula de polisacáridos, metabolizan la urea y las catecolaminas; se transmite por la inhalación de excremento de aves, principalmente palomas y es capaz de provocar brotes, tanto en huéspedes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. En América Latina, la meningitis criptocócica es una amenaza para la salud. La infección inicial es de localización pulmonar y se disemina a otros órganos, como el sistema nervioso central, donde causa meningoencefalitis y rara vez lesiones focalizadas granulomatosas como criptococomas. El diagnóstico se debe realizar precozmente, con pruebas serológicas para el antígeno capsular polisacárido criptocócico. El tratamiento se divide en inducción, consolidación y mantenimiento. A continuación, se presentan dos casos clínicos, el primer caso femenino de 68 años con antecedente de tuberculosis hace 15 años; cuadro de 10 días, con cefalea holocraneana, náuseas y vómitos; al examen físico con estupor superficial, rigidez nuchal; signo de kerning (+); punción lumbar con identificación de meningitis criptocócica, se inicia tratamiento de inducción

con fluconazol. El segundo caso, masculino 60 años con antecedente de leucemia linfoblástica aguda con quimioterapia hace 1 mes, presenta de forma súbita alteración de la conciencia se realiza punción lumbar, que reporta por PCR, meningitis criptocócica, se inicia tratamiento de inducción con fluconazol; ambos pacientes ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva, sin embargo, presentan un desenlace desfavorable.

Palabras clave: Criptococosis; Fluconazol; Meningitis; Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, causada por levaduras patógenas encapsuladas del género *Cryptococcus*,⁽¹⁾ es responsable de aproximadamente 1,5 millones de muertes cada año;⁽²⁾ de las 37 especies conocidas, el *Cryptococcus neoformans* y el *Cryptococcus gattii* son los principales patógenos humanos.⁽³⁾ El *Cryptococcus neoformans* se origina en las heces de las palomas y gallinas, descrita por Emmons en 1955, quien aisló el hongo en las heces de dichos animales;⁽⁴⁾ infecta a personas inmunodeprimidas, como los ancianos, pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana)/SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y los receptores de trasplantes de órganos; por otro lado, puede causar infecciones del sistema nervioso central (SNC); en suma, el *Cryptococcus gattii*, puede infectar tanto a personas inmunocompetentes como a personas inmunodeprimidas y tiene una tasa de mortalidad de casi el 33 %, ⁽³⁾ a comparación de *Cryptococcus neoformans* que anualmente producen un millón de casos de meningitis criptocócica entre personas con infección por VIH en todo el mundo, lo que provoca casi 625 000 muertes.⁽⁵⁾

La meningitis criptocócica es el cuadro clínico más frecuente, representa el 90 % de los casos de criptococosis relacionada con el VIH. Se calculó que en el 2014 se presentaron unos 223 100 casos nuevos y que 181 000 personas con infección por el VIH murieron por esta causa, lo que representó el 15 % de las muertes a causa del VIH.⁽⁵⁾

En América Latina, como Brasil y Colombia reportan casos, con una incidencia anual de 2,4 a 4,5 casos de criptococosis meníngea por millón de habitantes. Argentina, Colombia, Guatemala, México y Venezuela reportaron que la criptococosis ha tenido una prevalencia del 10 al 76 % entre las micosis más frecuentes, con mortalidad entre el 30 y el 60 % de los casos. Estos datos muestran que la criptococosis sigue siendo una importante amenaza para la salud en América Latina.⁽⁶⁾ La epidemiología global de la criptococosis meníngea no-VIH no está bien descrita, sin embargo, la incidencia de la enfermedad generalmente está aumentando en los países de ingresos altos.⁽⁷⁾ En Bolivia se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Clínico Viedma de la ciudad de Cochabamba con la participación de 469 pacientes hospitalizados en la unidad de infectología con VIH/SIDA y criptococosis meníngea que reportan una mortalidad de 6 al 25 % durante las dos primeras semanas de tratamiento y del 40 al 70 % a los 12 meses, sin embargo en pacientes HIV (-) sin enfermedades subyacentes, el tratamiento adecuado cura casi la totalidad de los casos; sin tratamiento la mortalidad es de un 100 %.⁽⁸⁾

Al ser levaduras que contienen una cápsula de polisacáridos, que metabolizan la urea y las catecolaminas, afecta principalmente dos sitios: el pulmón y el sistema nervioso central (SNC), aunque puede afectar otros órganos, como riñón, próstata y huesos;⁽⁹⁾ también se ha descrito en otros pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con neoplasias hematológicas, receptores de trasplantes, aquellos que reciben corticosteroides en dosis altas o anticuerpos monoclonales.⁽¹⁰⁾

El Criptococo *neoformans* infecta a personas después de haber inhalado basidiosporas (espora reproductiva, producida por los hongos de la división de los basidiomicetes), donde, a nivel pulmonar, las cepas pueden provocar infecciones mixtas, a ello la respuesta inmune primaria, que se inicia en los pulmones puede eliminar con éxito los hongos, sin embargo cuando no se puede eliminar se aísla y se contiene en forma de granulomas, estableciendo así una infección latente en huéspedes inmunocompetentes, cuando existe inmunosupresión conduce a la reactivación de la infección latente y a la diseminación hematológica a distancia. La diseminación de los hongos desde los pulmones al SNC se produce a través del torrente sanguíneo, donde los hongos son detectables en la sangre mediante pruebas de detección de antígeno criptocócico y cultivo de hongos; el criptococo atraviesa la barrera hematoencefálica y se dirige hacia el espacio subaracnoideo mediante mecanismos transcelulares, paracelulares.⁽¹¹⁾

La infección del SNC puede manifestarse como meningitis aguda, subaguda o crónica, criptococomas cerebrales, granuloma medular o en etapas avanzadas, con deterioro cognitivo; los síntomas incluyen alteraciones conductuales, alucinaciones, confusión, cefalea progresiva, fiebre, letargo, pérdida de memoria y fotopsias, sin embargo, los signos meníngeos, si bien están presentes, se observan solo en un tercio de los pacientes. Para poder confirmar la sospecha se tiene que realizar estudios de laboratorio como hemocultivos, estudio de líquido cefalorraquídeo, la misma debe incluir estudio citoquímico (por lo general muestra características levemente inflamatorias con menos de 50 leucocitos/ml, de predominio mononuclear en la mayoría de los casos, proteínas aumentadas y puede asociarse frecuentemente a hipoglucorraquia).^(1,12) Debido a la alta morbilidad por

el criptococo, el tratamiento se encuentra dividida en 3 fases: inicial de consolidación y mantenimiento.⁽¹³⁾ La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda la anfotericina B y la 5-flucitosina como agentes preferidos para la terapia de inducción, sin embargo los azoles, especialmente fluconazol, se usan en las fases de consolidación y mantenimiento de la terapia, o como profilaxis primaria.⁽¹⁴⁾ Es importante destacar que los esquemas que contienen flucitosina tienen una eficacia superior, por lo cual se deben tomar medidas para asegurar el acceso a este medicamento.⁽¹³⁾

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentación del caso clínico 1

Femenino de 68 años de edad con antecedentes de tuberculosis pulmonar hace 15 años tratado, acude al servicio de emergencias del Hospital Central Ivirgarzama (2do nivel) con cuadro clínico de más o menos 10 días de evolución caracterizado por presentar cefalea holocraneana, náuseas y vómitos, al examen físico destaca estupor superficial, rigidez nuchal; signo de kerning (+); se realizan laboratorios correspondientes y reporta: hiponatremia crónica severa de 119 mEq (Sodio 135-145 mEq), hipocalcemia Ca^{2+} serico 1mmol/L (Ca^{2+} 2,2-2,6 mmol/L), leucocitosis de 15.000 (GB 4500-10 000 $\times 10^9/\text{mm}^3$); segmentados 88 % (20-50 %) y el examen general de orina reporta cetona (+). Se realiza prueba rápida para VIH (-) y punción lumbar donde citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) reporta (tabla 1).

Tabla 1. Resultado citoquímico de líquido cefalorraquídeo LCR Hospital Ivirgarzama

	Valor reportado	Referencia		Valor reportado	Referencia
Color	Cristal roca	Cristal roca	Glóbulos blancos	900	0-5 cel. MN/uL
Aspecto	Límpido	Límpido	Segmentados	25 %	Ninguno
Densidad	1010 g/mL		Linfocitos	75 %	60-70 %
pH	8,0	7,31-7,34	Tinción de Gram	Cocos gran positivos escasa cantidad	Negativo
Glucemia	33 mg/dL	40-70mg/dL	Tinción de Ziehl Neelsen.	no se observan BAAR	Negativo
Proteínas	0,4 g/dL	15-50 mg/dL	LDH	0,2 mg/dL	10-20mg/dL
Albumina	0,1g /dL	0,66-4,42 g/dL			

LDH: lactato deshidrogenasa, dL: decilitro, BAAR: bacilo resistente al alcohol ácido, pH: Potencial de hidrogeno.

Con la sospecha de una meningitis bacteriana e hiponatremia severa crónica; se inició tratamiento con cefalosporina de 3ra generación (ceftriaxona) y se añade glucopéptido (vancomicina); al sexto día de hospitalización, sin presentar mejoría, es transferido al servicio de emergencia de la Caja Nacional de Salud Hospital Obrero N°2 (3er nivel). Al ingreso llama la atención el estado neurológico, en estupor superficial; se realizan laboratorios correspondientes y destaca hiponatremia leve Na^+ :130 mEq/L; K^+ : 3,5 mEq/L; Cl^- : 98 mEq/L; GB: 13390 $\times 10^3/\mu\text{L}$; granulocitos: 92 %, examen general de orina (EGO): cetonas: (+). resto de valores dentro de parámetros. Además, se realiza nueva punción lumbar (PL) se manda a cultivo y se obtiene resultado de citoquímico con los siguientes valores (tabla 2).

Tabla 2. Resultado citoquímico de LCR (líquido cefalorraquídeo) Hospital Obrero Nro. 2

Color	Cristal roca
Aspecto	Límpido
Densidad	1010
Ph	6.5
Glucemia	20 mg/Dl
Proteínas	-
Albumina	-
LDH	141 mg/dL
Glóbulos blancos	5 cel/uL
Segmentados	-
Linfocitos	100 %

LDH: lactato deshidrogenasa; pH: Potencial de hidrogeno.

Ingresa a sala general, con los diagnósticos de meningitis en estudio e hiponatremia leve crónica a cargo del servicio de neurología; se continua con tratamiento antibiótico, se añade antimicótico (fluconazol 200 mg EV cada 12 horas) y antiviral (aciclovir 500 mg EV cada 12 horas); en forma posterior fue valorado por la Unidad de terapia intensiva (UTI), por mayor compromiso neurológico, estupor profundo, Glasgow 8/15; reflejos craneales conservados, rigidez nuca pero con kerning(-), brudzinsky (-), taquicárdico, taquipneico con estertores crepitantes en ambos campos pulmonares, apoyo de oxígeno suplementario por mascarilla con reservorio a 15 l/min. Ingresa inmediatamente a la UTI donde se procede a proteger vía aérea mediante intubación orotraqueal, se conecta a ventilador mecánico; se inicia de analgosedación, antibioticoterapia y antifúngicos, se obtiene resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo que reporta *cryptococcus neoformans* a las 24 horas de internación en UTI. Al no contar con la medicación de primera línea, en la seguridad social, se optimiza el antimicótico (fluconazol) a dosis plena con 800 mg EV cada 12 horas; se continua con antibióticos (carbapenémicos y glucopeptidos). Pese al tratamiento empleado, el manejo multidisciplinario con infectología y neurología, el paciente lamentablemente fallece al 7mo día de internación en UTI.

Presentación del caso clínico 2

Masculino de 60 años de edad, con antecedente de consumo de corticoides. Acude al servicio de hematología por consulta externa, donde refiere cuadro clínico de 1 semana de evolución caracterizado por epistaxis, fatiga y deterioro neurológico, al examen físico se evidencia hipertrófia bilateral de las amígdalas además se palpa dos masas de más o menos 2 x 2 cm de diámetro blanda móvil y dolorosa a nivel submaxilar izquierdo. Los resultados de laboratorio muestran: glóbulos blancos (GB): $78,830 \times 10^3/\mu\text{L}$; linfocitos: 50 %; granulocitos: 3 %; blastos: 8 %; linfocitos atípicos: 34 %; hemoglobina (Hgb.): 7,0 g/dL; hematocrito (Hto.): 18,6 %, plaquetas (Plt.): $13\,000 \times 10^3/\text{mm}^3$; identificando leucocitosis a predominio linfocitario, acompañado de anemia y plaquetopenia con presencia de blastocitos y sombras de Gümprrecht (presencia de sombras celulares en extendido de sangre periférica de pacientes con leucemia linfocítica crónica). Se deriva al servicio de emergencia y se complementan los estudios con una ecografía de partes blandas: reporta sialoadenitis bilateral, múltiples adenopatías de aspecto reactivo; y una ecografía abdominal que reporta hepatomegalia y esplenomegalia.

Tabla 3. Reporte citoquímico de líquido cefalorraquídeo

LCR	1ra. Punción	2da punción
VOL:	1 ml	2 ml
Aspecto:	Límpido	Límpido
Color:	cristal roca	Cristal roca
Color post centrifugado	Cristal roca	Cristal roca
Botón hemático	No presenta	No presente
Coagulabilidad	Ausente	Ausente
Glucosa:	64 mg/dl	92 mg/dl
Proteínas	No hay reactivo	No hay reactivo
Albumina	No hay reactivo	No hay reactivo
LDH:	62 U/L	90 U/L
PH	8.0	8.0
Densidad	1020	1010
Leucocitos	1 mm^3	1 mm^3
Linfocito	100 %	100 %
PMN:	-	-
MN	-	-
LDH: lactato deshidrogenasa, PMN: polimorfo nucleares, MN: mononucleares, botón hemático ausente: ausencia de células sanguíneas.		

Se hospitaliza en sala de oncología, estable hemodinamicamente, algo desorientado (Glasgow 14/15), bajo los diagnósticos de sospecha de leucemia aguda; leucemia mieloide aguda; anemia y plaquetopenia severa. Se indica la transfusión de hemoderivados, concentrado de glóbulos rojos (CGR: 2) y concentrado de plaquetas (CPQ: 6). Se realiza control post transfusional (GB: 44010; Hgb: 8,5 g/dl; Hto.: 23,0 %; Plt: $35\,000 \times 10^3/\text{mm}^3$, mononucleares atípicos 1 %, además de observarse sombras de Gumprecht. A las 48 horas se realiza punción de medula ósea a cargo del servicio de hematología e inicio de quimioterapia intratecal (metotrexato 12 mg

y dexametasona 4 mg). Se confirma diagnóstico (Leucemia Linfoblástica Aguda [LLA] B común phr (-) con afección de SNC), al 8vo día se realiza 1ra. punción lumbar. (tabla 3) posteriormente inicia tratamiento a cargo de hematología, con protocolo phetema LLA - B phi (-) (vincristina 2 mg bolo y doxorubicina 50 mg en 1 hora, y continua quimioterapia intratecal: metotrexato 12 mg y dexametasona 4 mg), se añade al tratamiento L-A asparaguinasa 1800 UI, luego 1000 UI. Se realiza 2da punción lumbar al 17avo de internación (tabla 3). Al 19avo día de internación se transfunde 6 CPQ por plaquetopenia (plt: $7\,000 \times 10^3/\text{mm}^3$). Al 27avo día presenta plaquetopenia de $11\,000 \times 10^3/\text{mm}^3$ se realiza aféresis plaquetaria y transfusión de 2 CGR, al 30avo de internación se obtiene resultado de hemocultivo que reporta *E. Coli*. se rota ceftazidima por imipenem.

La evolución posterior se caracterizó por presentar cefalea de moderada a gran intensidad, que se irradia hacia la región orbitaria, se realiza tomografía simple de cráneo simple (TAC) que reporta ausencia de lesiones agudas, sin embargo, por la persistencia del cuadro, se realiza una segunda TAC con contraste (Figura 1). Continúa el deterioro, con mayor compromiso neurológico, se evidencia exoftalmia del globo ocular derecho acompañada de midriasis, que se podría deber a una manifestación oftálmica en la leucemia. Se realiza punción lumbar; donde se solicita panel bacteriológico y viral además de cultivo de LCR, posteriormente solicitan valoración por la UTI; quienes encuentran a un paciente en malas condiciones con Glasgow 4/15, con pupila derecha midriática no foto reactiva, mala mecánica ventilatoria y mal manejo de secreciones; tras proteger la vía aérea con la intubación orotraqueal, con secuencia rápida y estabilización hemodinámica, se realiza una resonancia magnética cerebral (Figura 1). En la UTI se inició analgosedación, medidas de protección neurológica y antibioticoterapia, el primer día de internación se obtiene resultado de líquido cefalorraquídeo que reporta *Cryptococcus neoformans* por PCR, se optimiza antifúngico a dosis plena 400 mg EV cada 12 hora, continua antibioticoterapia y medidas de neuroprotección. Pese al manejo multidisciplinario con hematología, infectología y UTI, el paciente fallece al 5to día de internación.

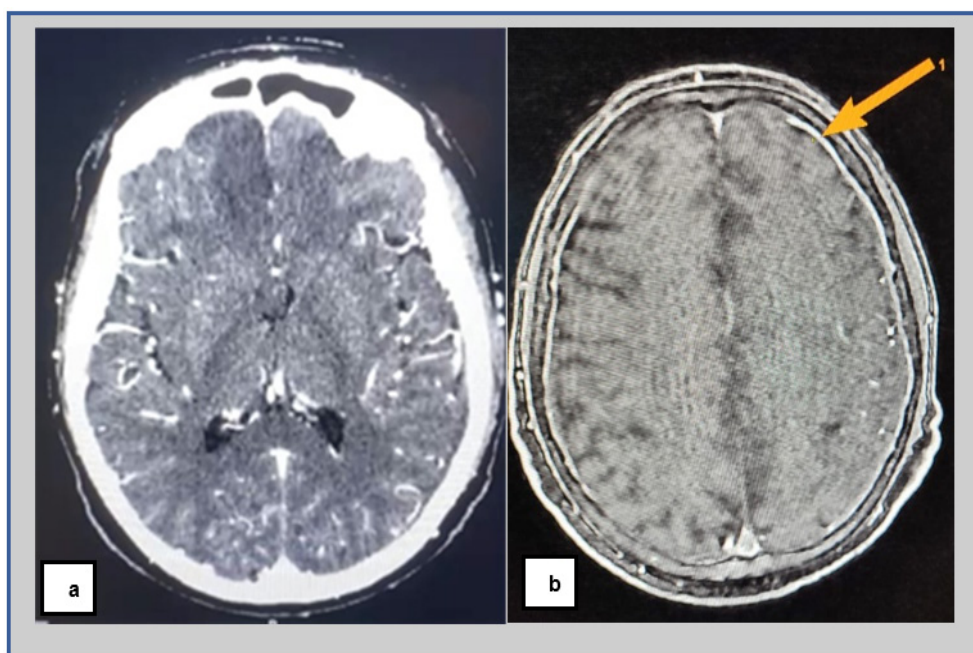


Figura 1. (a) tomografía Axial computarizada con contraste sin datos de trombosis enfermedad aterosclerótica carotídea y vertebral. (b) RM de cráneo con contraste donde se evidencia engrosamiento meníngeo frontoparietal izquierdo (flecha naranja).

DISCUSIÓN

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada, que causa enfermedad tanto en huéspedes inmunodeprimidos como en huéspedes inmunocompetentes, tienen una gran predilección por establecer la enfermedad clínica en los pulmones y el SNC. El diagnóstico de criptococosis se realiza con pruebas serológicas para el antígeno capsular polisacárido criptocócico, que se elimina durante la infección.⁽¹⁾

Los dos casos de criptococosis se presentaron en pacientes sin infección por VIH; si bien las infecciones por la criptococosis del SNC se atribuye a personas con la infección por VIH, sin embargo en países de mayores ingresos y desarrollados; un número cada vez mayor de estudios se han centrado en la epidemiología clínica y los resultados de la criptococosis en personas sin VIH, estos incluyen individuos con enfermedades malignas que reciben quimioterapia, trastornos de inmunodeficiencia primaria o adquirida, trastornos reumáticos y aquellos que reciben una supresión inmune significativa por otros motivos que incluyen corticosteroides,

productos biológicos y otros agentes inmunomoduladores. En particular, la enfermedad también ocurre en huéspedes que por lo demás son inmunológicamente competentes.^(15,16) Nuestra primera paciente tiene como antecedente tuberculosis pulmonar, siendo vulnerable a la infección, contribuyendo de esta manera a una mayor morbilidad y mortalidad. En el segundo caso clínico el paciente recibió quimioterapia por LLA además de recibir corticoides; según Dioverti M et al., manifiesta que los pacientes con neoplasia linfoproliferativa, se asociaron con una alta morbilidad y mortalidad, a pesar del tratamiento adecuado y específico, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 41 % y el 71 %. Así mismo menciona que los pacientes que recibieron quimioterapia antes del diagnóstico de infección obtuvieron malos resultados, sobre todo en pacientes con un compromiso neurológico.^(10,11,12,13,14,15)

La sintomatología, de los pacientes con meningitis criptocócica presentan más típicamente cefalea y alteración de la conciencia, así como fiebre, náuseas y vómitos; muchos pacientes desarrollan síntomas visuales, como diplopía y, más tarde en la enfermedad, reducción de la agudeza visual secundaria a la hipertensión intra cerebral y compromiso del nervio óptico y sus vías. En ambos casos se presentó alteraciones neurológicas y con un compromiso visual en el segundo caso clínico. Así mismo la mediana de duración desde el inicio de los síntomas hasta la presentación es de 2 semanas en pacientes con infección por VIH y de 6 a 12 semanas en casos de meningitis criptocócica sin VIH, similar a nuestros pacientes. Muchos casos tienen compromiso pulmonar concomitante, aunque en la meningitis criptocócica asociada al VIH, esto a menudo se pasa por alto o se diagnostica erróneamente como tuberculosis.⁽¹⁷⁾

En cuanto al tratamiento se divide en inducción, consolidación y mantenimiento, la primera línea destaca la anfotericina B, sin embargo, no se recomienda administrar fluconazol como monoterapia por su capacidad fundistática, pero en regiones sin acceso a anfotericina B se debe iniciar dosis altas de fluconazol (≥ 1200 mg/d);⁽¹⁾ en nuestro caso se inició tratamiento en ambos pacientes con fluconazol a dosis plena por la falta de disponibilidad de anfotericina B liposomal y flucitosina. Sin embargo, según las directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH, publicada por la organización panamericana de salud (OPS), el esquema terapéutico de elección para personas con meningitis criptocócica comprende una dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día dividida en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día), no se recomienda la monoterapia con dosis altas de fluconazol debido a una evidencia insuficiente sobre la mejora de la supervivencia, empero, la misma directriz hace hincapié sobre el acceso a la anfotericina B liposomal destacando que todavía es muy limitado en los países de ingresos bajos y medianos debido al elevado costo, la falta de registro autorizado y la limitada cantidad de productores con medicamentos de calidad asegurada;⁽¹³⁾ así mismo nos brinda una guía de tratamiento (tabla 4).

Nos queda claro que el inicio del tratamiento con anfotericina B liposomal es lo más adecuado, sin embargo, en la revisión realizada el fluconazol está fácilmente disponible, se asocia con tasas bajas de eventos adversos y tiene buena penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero se asocia con malos resultados cuando se usa como monoterapia para la meningitis criptocócica;⁽⁷⁾ en otra revisión bibliográfica el fluconazol al ser un potente inhibidor de la lanosterol C14 α desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico, que conduce a la inhibición de la biosíntesis de ergosterol; a dosis superiores a 800 mg/día muestra actividad fungicida dosis dependiente frente a *Cryptococcus*.^(14,15,16,17,18)

En nuestro caso al no contar con la medicación de primera línea se administró dosis superiores o iguales a 800 mg/día EV de fluconazol. Esta falta de disponibilidad no solo se presenta en nuestro medio ya que según Beyene et al. en pacientes con VIH la mayoría de las pautas recomiendan anfotericina B más flucitosina durante 2 semanas como tratamiento de inducción inicial para la meningitis criptocócica; sin embargo, también menciona que la accesibilidad de estos dos medicamentos, en África es limitada donde la carga de morbilidad es más prevalente; por lo tanto, utilizaron monoterapia con altas dosis de fluconazol como terapia de inducción; por otro lado, las personas con meningitis tenían una tasa de mortalidad dramáticamente más alta con administración de fluconazol como opción de primera línea con una tasa de mortalidad del 68 %;⁽¹⁹⁾ si bien nuestros pacientes no tenían la infección del virus de la inmunodeficiencia humana el uso de fluconazol como monoterapia era la única opción disponible al momento.

Si bien en ambos casos se administraron fluconazol, el primer caso con 800 mg cada 12 horas en relación al segundo caso con 400 mg/ día, ambas dosis estuvieron adecuados como lo describe un estudio observacional prospectivo de adultos infectados por VIH con meningitis criptocócica en Malawi; donde se realizó una comparación de supervivencia para pacientes que iniciaron tratamiento con fluconazol 800 mg (1A) y fluconazol 1200 mg (1B), se determinó que no hay diferencia en la supervivencia entre las dos dosis de inducción. El HR de muerte con 1200 mg frente a 800 mg fue de 1,29 (IC del 95 %: 0,77-2,16, $p=0,332$). dentro de las primeras 10 semanas (20). Nos queda claro que, sin tratamiento, la enfermedad progresa y los síntomas se extienden a confusión, convulsiones, reducción del nivel de conciencia y finalmente, coma.⁽¹⁷⁾ Algunas de las complicaciones, de la meningitis criptocócica y la enfermedad del SNC, más devastadoras incluyen aumento de la presión intracraneal, criptococomas e infarto cerebral, que es lo que probablemente ocurrió en nuestros pacientes.

Tabla 4. Tratamiento de inducción recomendación de la OPS

Tratamiento de inducción (recomendación del 2022)

El esquema terapéutico de elección para personas con meningitis criptocócica comprende una dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día dividido en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg/día).

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada en el caso de adultos, y de certeza baja en el caso de niños

Otros esquemas de tratamiento de inducción

Si la anfotericina B liposomal no está disponible:

Siete días de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis al día), seguido por siete días de fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg/día).

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada en el caso de adultos, y de certeza baja en el caso de niños y adolescentes

Si ninguna presentación de anfotericina está disponible:

Catorce días de fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes) y flucitosina (100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis al día).

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada

Nota: El único esquema combinado de administración oral recomendado es fluconazol y flucitosina, que se vincula con menor mortalidad en comparación con la combinación de desoxicolato de anfotericina B y fluconazol.⁽³⁾

Si la flucitosina no está disponible:

Catorce días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg/día).

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada

Si la anfotericina B liposomal y la flucitosina no están disponibles:

Catorce días de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg/día).

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada

Nota: Los esquemas que contienen flucitosina tienen una eficacia superior, por lo cual se deben tomar medidas para asegurar el acceso a este medicamento.

Nota: Tomado de Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2023. PMID: 37440678; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/357088>.

La criptococosis, siendo una infección oportunista común entre huéspedes inmunodeprimidos asociado con VIH/SIDA, en pacientes inmunodeprimidos no infectados por el VIH, así como en pacientes inmunocompetentes, representa una gran amenaza para la vida y la salud humana. Sin embargo, la meningitis criptocócica es una de las principales causas fúngicas de enfermedad y de muerte en humanos en todo el mundo; su diagnóstico es un reto, se debe realizar lo más antes posible, ya que las manifestaciones atípicas y los escasos hallazgos neuro radiológicos inespecíficos, son responsables de retraso en el diagnóstico que pueden contribuir en la morbilidad y la mortalidad; esto debido a la falta de respuesta inflamatoria en los pacientes con meningitis criptocócica. Desde otra óptica, ampliar el acceso a los medicamentos antimicóticos actuales y optimizar su uso en regímenes que sean sostenibles en entornos con recursos limitados, junto con un diagnóstico más temprano, tienen el objetivo de reducir notablemente la carga de enfermedad. Así mismo, está claro que se necesitan estudios epidemiológicos centrados en grupos de pacientes en riesgo para determinar más completamente los factores predictivos de la enfermedad y comprender los resultados. Hoy en día aún no se cuenta con plena accesibilidad a medicamento de primera línea sobre todo en la seguridad social a corto plazo como en nuestro país. Las limitaciones en la presentación del primer caso clínico fue la falta de datos idóneos, ya que fue derivada de un centro de salud de segundo nivel, además que no contábamos con la anfotericina B liposomal, al igual que el segundo caso. Sin duda, se recomienda realizar una diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar mayor compromiso neurológico y la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maziarz EK, Perfecto JR. Criptococosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179-206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>
2. Hatinguais, R., Willment, JA, Brown, GD (2020). PAMP de la pared celular de hongos y PRR de mamíferos. En: Latgé, JP. (eds) La pared celular de los hongos. Temas actuales en microbiología e inmunología, vol 425. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/82_2020_201
3. Yang C, Huang Y, Zhou Y, Zang X, Deng H, Liu Y, et al. Cryptococcus escapa a la inmunidad del huésped: ¿qué sabemos? Microbiol de infección de células frontales. 2022;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.1041036>

4. Criptococosis Pulmonar Y Meníngea A, Puerta R, Siso M. Criptococosis pulmonar y meníngea, en paciente inmunocompetente* Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin, Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha, José Antonio Parejo.

5. Cogliati M, D'Amicis R, Zani A, Montagna MT, Caggiano G, De Giglio O, et al. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* around the Mediterranean basin. FEMS Yeast Res. 2016;16(4):fow045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/femsyr/fow045>

6. Firacative C, Meyer W, Castañeda E. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes in Latin America: A map of molecular types, genotypic diversity, and antifungal susceptibility as reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. J Fungi (Basel). 2021;7(4):282. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof7040282>

7. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Terapia antifúngica combinada para la meningitis criptocócica. N Engl J Med. 2013;368(14):1291-302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1110404>

8. Castro Soto María del Rosario, Córdova Arancibia Hebe. Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH-SIDA y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. Gac Med Bol. 2014 Dic [citado 2024 Feb 14] ; 37(2): 64-67. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662014000200004&lng=es.

9. Auza-Santivañez JC, Lopez-Quispe AG, Carías A, Huanca BA, Remón AS, Condo-Gutierrez AR, et al. Improvements in functionality and quality of life after aquatic therapy in stroke survivors. AG Salud 2023;1:15-15. <https://doi.org/10.62486/agsalud202315>

10. Dioverti MV, Parikh SA, Osmon DR, Habermann TM, Tande AJ. *Cryptococcus neoformans* infections in patients with lymphoproliferative neoplasms. Leuk Lymphoma. 2019;60(4):920-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2018.1508666>

11. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, et al. Cryptococcal meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00472-z>

12. López Mora E, Espinoza Rojas J, Dabanch Peña J, Vieille Oyarzo P, Cruz Choappa R. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Cryptococcus* spp. Rev Chilena Infectol. 2022;39(6):725-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182022000600725>

13. Valdés IYM, Valdés LC, Fuentes SS. Professional development, professionalization and successful professional performance of the Bachelor of Optometry and Opticianry. AG Salud 2023;1:7-7. <https://doi.org/10.62486/agsalud20237>.

14. Fang LF, Zhang PP, Wang J, Yang Q, Qu TT. Características clínicas y microbiológicas de la criptococosis en un hospital universitario de China de 2013 a 2017. Braz J Infect Dis. 2020;24(1):7-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.11.004>

15. Yu C-H, Sephton-Clark P, Tenor JL, Toffaletti DL, Giamberardino C, Haverkamp M, et al. Gene expression of diverse *Cryptococcus* isolates during infection of the human central nervous system. MBio. 2021;12(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.02313-21>

16. Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC-A. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. J Fungi (Basel). 2019;5(3):71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof5030071>

17. Alarcon JCM. Information security: A comprehensive approach to risk management in the digital world. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations 2023;1:84-84. <https://doi.org/10.56294/piii202384>.

18. Bongomin F, Oladele RO, Gago S, Moore CB, Richardson MD. A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species. Mycoses. 2018;61(5):290-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12747>

19. Lopez ACA. Contributions of John Calvin to education. A systematic review. AG Multidisciplinar 2023;1:11-11. <https://doi.org/10.62486/agmu202311>

20. Gaskell KM, Rothe C, Gnanadurai R, Goodson P, Jassi C, Heyderman RS, et al. A prospective study of mortality from cryptococcal meningitis following treatment induction with 1200mg oral fluconazole in Blantyre, Malawi. PLoS One. 2014;9(11):e110285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110285>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Curación de datos: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Análisis formal: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Adquisición de fondos: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Investigación: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Metodología: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Administración del proyecto: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Recursos: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Software: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Supervisión: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Validación: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Visualización: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Redacción - borrador original: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.

Redacción - revisión y edición: Elizabeth Gutierrez Garcia, Rommer Alex Ortega Martinez.