

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA MARTINEZ



Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Incidencia y evolución de Criptococosis en pacientes con VIH atendidos en la
Clínica de atención integral en Hospital Antonio Lenin Fonseca de diciembre 2016
a diciembre 2017

Autor: Mario José Velásquez Martínez
Residente De III Año
Medicina Interna

Tutor: Hortencia Esther Peralta Lara
Internista- Infectóloga

Asesor Estadístico
Ing. Heber Dávila

Febrero 2018.



Lista de abreviaturas

AgCr	Antígeno de Criptococo
ALT	Alanino Aminotransferasa
AST	Aspartato Aminotransferasa
CAI	Clínica de Atención Integral
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CNS	Componente Nacional de ITS/VIH/Sida
CNT	Componente Nacional de Tuberculosis
DE	Departamento de Epidemiología
FC	Fijación de Complemento
HALF	Hospital Antonio Lenin Fonseca
IO	Infección oportunistas
INSS	Instituto del Seguro Social de Nicaragua
KOH	Prueba de Hidróxido de Potasio
LDH	Lactato deshidrogenasa
LFA	Lateral Flow Assay (Prueba de Flujo Lateral)
MINSA	Ministerio de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	Acido Peryódico de Schiff
PVIH	Persona que vive con VIH
TAR	Tratamiento Antiretroviral
SILAIS	Sistema Local de Atención Integral en Salud
URC	University Research Co. LLC

INDICE

1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	2
3. Antecedentes	3
4. Justificación	5
5. Objetivos	6
6. Marco Teórico	7
7. Diseño Metodológico	15
8. Análisis y Discusión de resultados	24
9. Conclusiones	35
10. Recomendaciones	36
11. Bibliografía	37
12. Anexo 1-Imágenes y Fotografías	42
13. Anexo 2-Resultados	48
14. Operacionalización de las variables	68

RESUMEN

El desarrollo del Antígeno lateral de flujo para *Criptococo* utilizado en suero y LCR es un novedoso Point Of Care para los pacientes con VIH, de gran utilidad en la detección de esta infección oportunista, en la modificación del algoritmo diagnóstico en neuroinfección, la especificidad de tratamiento y la detección de antigenemia para prevenir la incursión del hongo en SNC. Este es un estudio de cohorte que integra la vigilancia epidemiológica, llevada a cabo en la Clínica de Atención Integral de Pacientes con VIH del Hospital Antonio Lenin Fonseca, Managua, Nicaragua en el período diciembre 2016-diciembre 2017 con la integración de esta técnica diagnóstica para buscar incidencia y evolución de casos de Criptococosis. Se incluyen resultados de 162 pacientes de distintas zonas del país en búsqueda de diferentes formas de infección por *Criptococo*. Se encontró que 31 pacientes de los 162 muestreados reportaron positividad sérica para ALF (8.64%) y se obtuvo éxito en tratamiento con Anfotericina Desoxicolato en 55.6% y de 44.4% con Fluconazol. La positividad del antígeno en sangre guarda menos relación con los CD4 por debajo de 200 que la positividad en LCR. La incidencia de *Criptococos* meníngea en PVIH fue de al menos 0.11 casos por cada 100 pacientes y con una letalidad de 29%. Se recomienda la inclusión del ALF en el tamizaje de todos los casos nuevos antes de iniciar ARV.

Palabras clave: *Antígeno lateral de flujo, VIH, Cryptococcus spp, CD4.*

OPINION DEL TUTOR.

La infección por VIH en pacientes es actualmente una condición tratable, que puede permitir al individuo continuar su vida y actividades cotidianas, sin embargo, el diagnóstico de la misma tiende a ser tardío, cuando infecciones oportunistas se han vuelto sintomáticas y entre ellas la infección por *Cryptococcus spp*, que es capaz de generar secuelas incapacitantes en personas de cualquier edad.

La detección mediante pruebas sensibles bien validadas, permite el inicio de una vigilancia nacional que se ha integrado en este trabajo del Dr. Mario Velásquez, a quien felicitó por su constancia, persistencia, dedicación y el tiempo que ha designado para la recolección de la información y el análisis de los datos.

Este aporte a nivel programático hace la diferencia para la gestión de insumos necesarios para el tratamiento de infecciones fúngicas en los PVIH pues deja ver el inicio de una realidad que puede ser catastrófica si no se designan los recursos terapéuticos y se mantiene la vigilancia de estas infecciones.

Gracias por su aporte, felicidades.

Dra. Hortencia E. Peralta Lara
Internista/Infectologa
Coordinadora EMD PVIH HALF
Miembro Equipo Nacional de la TAR

Dedicatoria

A Dios por brindarme todas las herramientas para culminar un peldaño más en mi formación profesional y humana en esta casa de estudios como lo es el Hospital Antonio Lenin Fonseca.

A mi madre Nolfredys Martínez Corrales y a mi mejor mitad: Claudia, por toda su paciencia, comprensión y apoyo durante todo este tiempo y quienes no ven el tiempo transcurrido como una pérdida o sacrificio, sino como una muestra de que todo ocurre en su momento.

A Dra. Hortensia Esther Peralta Lara, quien no me queda más que agradecerle todo el conocimiento brindado y algo aún más valioso: su amistad.

INTRODUCCIÓN

En la era actual, aunque la terapia antiretroviral ha significado una transformación del VIH en una patología crónica y ha mejorado la sobrevida de los pacientes, las infecciones oportunistas continúan siendo un gran reto, principalmente la infección por *Criptococo*, por ser una de las mayores causas de síndrome de reconstitución inmune (SIRI) y una de las afecciones que genera mayor mortalidad (hasta 36%) y poco estudiada en países con recursos limitados.^{1, 22}

A nivel mundial se ha desarrollado tecnología para el diagnóstico de esta infección como lo es el Antígeno lateral de flujo (ALF) para *Criptococo*, que puede ser utilizado en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), significando un novedoso Point of Care (POC) para los pacientes. La detección del antígeno en sangre mucho antes de ser detectado en LCR puede significar la diferencia entre enfermedades incapacitantes y secuelas neurológicas graves para los pacientes que conviven con VIH.¹

En el abordaje de la criptococosis se mantiene, un complejo análisis de variables intercurrentes, aún en centros de alta capacidad diagnóstico (por ejemplo: adherencia al TAR, otras coinfecciones, falla virológica e inmunológica) haciendo el manejo de los pacientes todo un reto para el equipo.

Según el CDC de Atlanta, se estima que para 2013 la prevalencia en Norte, Centro y Sudamérica rondó los 70.000 casos, una cifra nada despreciable si tomamos en cuenta que no se alcanza la meta de tamizar a todos los pacientes contra el virus de VIH en nuestro medio.^(1, 2)

En Nicaragua se introduce vigilancia para infecciones micóticas, utilizando como sitio centinela el Hospital Lenin Fonseca (HEALF), lo que ha permitido desde diciembre 2016 poner en práctica el ALF para *Criptococo* en los pacientes con VIH en esta unidad y disponible para recibir muestras de todas las unidades del país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En esta intervención no hay hipótesis experimental a prueba.

Las preguntas de investigación son:

- ¿Cuál es la carga de Criptococosis en pacientes con VIH que enfrenta el Hospital Antonio Lenin Fonseca como sitio centinela?,
- ¿Cuáles son las características principales de los casos identificados (procedencia, sexo, edad, comorbilidades previas, uso de TARA)?
- ¿Existe relación entre el valor de CD4 al momento de diagnóstico de la infección por VIH y la positividad de la prueba de ALF a nivel sérico y de LCR?

ANTECEDENTES

Siendo una Problemática mundial, es preciso delimitar los estragos realizados por esta infección oportunista por regiones:

En estados unidos, bases de datos de centros diagnósticos de Atlanta, y Houston Texas revelaban incidencia de 2.4-6.6% entre 1992-1993 a 0.2-0.7% para el año 2000.^{3,4}

Actualmente en Estados Unidos la incidencia anual es de 2 a 7 casos por cada 1000 PVIH y la incidencia global es de 0.4-1.3 casos por cada 100.000 habitantes, en cuanto a antigenemia aislada en pacientes con menos de 100 CD4 se ha estimado en 3%. En cuanto a la tasa de letalidad en esta región, ha sido establecida en 12%.⁵

En Uganda, un país de recursos limitados, se ha llegado a contabilizar una incidencia de 13.5% para el año 2011.⁶

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Colombia desde 1997 a 2005 con 937 encuestas de 37 centros de atención en salud se identificaron 891 casos de criptococosis meníngea (97.5% de los casos) 27 casos de criptococosis pulmonar (2.9%), 5 casos (0.5%) de tipo cutáneo y ganglionares 2 casos (0.2%). Y de toda esta población 87% fue del sexo masculino y su incidencia anual fue de 2.4 casos por cada 100.000 habitantes.⁷

A nivel centroamericano, en Guatemala, por ejemplo, en la población VIH positiva se estima que existe una seroprevalencia de criptococosis de 11%, e igualmente la mayoría de las formas de presentación corresponde a meningitis criptocócica en 90% de los casos.⁸

En nuestro país, el registro de infecciones oportunistas ha sido elaborado de manera dispersa, cada equipo de unidad de atención a PVIH muy limitado y sin

bases confirmatorias fiables (tinta china o sospecha diagnóstica), por tanto, no contamos con datos locales de dicha infección.

En la Clínica de Atención Integral (CAI) del Hospital Antonio Lenin Fonseca (HEALF) se han atendido pacientes viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (PVIH) con apoyo de medicina interna e infectología desde el año 2012, y llevando un recuento de infecciones oportunistas desde 2010 en base de datos de PVIH, en donde solo se llevaba recuento de 20 casos de criptococosis en 6 años (2010-2016) mediante método de tinta china la cual consta de una sensibilidad muy discreta (35-50%) , siendo una infección con una tasa elevada de letalidad (40%) y un alto porcentaje de discapacidad, y existiendo métodos a través de los cuales se eleva la sensibilidad y se puede diagnosticar la infección por *Criptococo spp* antes de alcanzar el SNC.

Por lo tanto: se hace necesario investigar la incidencia de este tipo de infección, en nuestro medio, mediante una técnica de mayor sensibilidad validada y mejorar la detección de infección en pacientes asintomáticos y sintomáticos.

JUSTIFICACIÓN

El inicio de la terapia antiretroviral es una necesidad en todos los PVIH, la falta de información sobre infecciones micóticas en esta población en nuestro país es una realidad y la necesidad de diagnóstico y la vigilancia una preocupación, por lo que dentro del apoyo programado para los programas de VIH, se incluyó el inicio de la vigilancia de las mismas y se designa al Hospital Antonio Lenin Fonseca (HEALF) desde noviembre 2016 como sitio centinela de vigilancia para infecciones oportunistas, entre ellas criptococosis, dado que los métodos diagnósticos utilizados previamente eran poco sensibles, con probabilidad de retraso en el diagnóstico de nuestros pacientes, por tanto era urgente mejorar el tamizaje y diagnóstico de esta infección en pacientes sintomáticos y asintomáticos con bajos CD4 para mejorar la sobrevida, principalmente porque son poblaciones expuestas al ser diagnosticadas con VIH en etapa avanzada.

Este estudio generará una visión bastante cercana a la realidad auxiliando en la toma de decisiones y la solicitud de insumos que promuevan una mejor atención a los pacientes de acuerdo a evidencia local, la cual, hasta la fecha, era más limitada, además de ayudar a generar datos que demuestren la utilidad de mantener la vigilancia en esta clínica de atención integral y expandirla a nivel nacional.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la incidencia y evolución de la criptococosis en pacientes con VIH atendidos o referidos a la clínica de atención integral de personas con VIH del Hospital Antonio Lenin Fonseca.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la población captada para búsqueda de criptococosis en sus distintas presentaciones en CAI-HEALFM
2. Caracterizar las distintas formas de presentación de criptococosis en pacientes con VIH captados por CAI-HEALFM.
3. Determinar la respuesta terapéutica al tratamiento específico de los casos infectados por Criptococo.
4. Identificar las características clínicas que más correlacionen el diagnóstico serológico de *Cryptococcus neoformans* mediante ALF en pacientes captados por CAI-HEALF

MARCO TEORICO

a. Conociendo al germen.

La criptococosis es una micosis sistémica aguda, sub-aguda o crónica, inicialmente pulmonar causada principalmente por las especies de hongos levaduriformes del grupo de los Basidiomycetos: *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* y variedad *grubii*, así por *Cryptococcus Gatti*. Existen aproximadamente 35 especies de Criptococos, y se han registrado casos raros provocados por *C. albidus*, *C. laurentii* y *C. uniguttulatus*.⁶

El *Cryptococcus neoformans* es quien causa la mayoría de las infecciones humanas. Esta especie es una levadura encapsulada cuyo hábitat natural es el suelo que, al estar contaminado con deyecciones de paloma, pollo o pavo que producen un pH alcalino y aumentan la concentración de nitrógeno, favorece la multiplicación del microorganismo. Las levaduras pueden ser transportadas por el aire en las nubes de polvo creadas en las tareas de barrido, limpieza y excavaciones. Por consiguiente, las personas que trabajan en granjas de pollos, los encargados de parques de la ciudad frecuentados por estorninos y otros pájaros, y los espeleólogos que pueden explorar cuevas infestadas por murciélagos tienen un riesgo especial de adquirir la infección.^{5,6}

Las características más estudiadas sobre *C. neoformans* son la presencia de la cápsula polisacárida y la producción de melanina. El polisacárido capsular puede: inhibir la producción de ciertas linfocinas provocando respuestas tanto celular como humoral muy débiles, enlazar e inmovilizar parcialmente a los anticuerpos dirigidos contra la pared celular y la cápsula del hongo, y además enmascarar a los anticuerpos. La presencia de la melanina funciona como un escudo que protege al hongo contra: anticuerpos del hospedero, agentes oxidantes y la Anfotericina B. Otros parámetros que pudiesen estar relacionados con la patogenicidad de este hongo son: el tipo sexual, la biosíntesis de adenina, producción de manitol y ureasas, así como la presencia de miristoil-transferasas.

El efecto más devastador del mismo es el síndrome de hipertensión endocraneana propio de la meningitis criptocócica afectando al 60% de los pacientes con esta infección fúngica y que lleva al 96% de las muertes. Este proceso se da por el tamaño del hongo (3-20 micrómetros) y las vellosidades aracnoideas sólo son permeables partículas de menos de 2 micrómetros, por lo que su mecanismo es meramente obstructivo y no por liberación de citoquinas como en la meningitis bacteriana.^{7, 8,9}

b. Epidemiología del germen

La mayoría de los casos de criptococosis meníngea es detectada en PVIH con conteo de CD4 <100 células.

En 2008 se estimó que la carga de criptococosis meníngea a nivel mundial fue de 957.900 casos, y conllevando a más de 600.000 muertes.^{10,11} La región con más casos fue el África Subsahariana con 720.000 casos.

Según McKenney, et al, la estimación de antigenemia en pacientes PVIH con recuento de <100 células CD4 es de 13.5%.

La infección pulmonar se da en 73% de los pacientes con sintomatología limitada a pulmón, pudiendo diseminarse a SNC en 65-94% de los casos (todo ello obviamente en pacientes inmunocomprometidos por VIH), empeorando su pronóstico si coexisten factores como: cáncer, diabetes, condición post-trasplantes, consumo crónico de corticoides.^{12, 13}

Representando la lesión más común: infiltrados alveolares, linfadenopatías, masas, derrame pleural. Pudiendo simular el patrón en vidrio esmerilado que se observa en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*^{14,15}. Ver Anexos-Imagen 1.

En cuanto al compromiso cutáneo, es del 10% en algunas series hasta 15%, pero más que un compromiso, resulta una manifestación de una infección diseminada. Su lesión típica simula al molusco contagioso. Ver imagen 2 en anexos. ^{16,17.}

c. Manifestaciones clínicas.

La sintomatología resulta florida en pacientes PVIH, máxime cuando el recuento de CD4 es < a 100 células. Lo más representativo es:

- a) Fiebre: 81-94%
- b) Tos: 63-71%
- c) Disnea: 5-50%
- d) Cefalea: 41%
- e) Hipoxia e insuficiencia respiratoria: 3%
- f) Parálisis de nervios craneales y/o alteración del estado mental: 24% ^{17,18,19}

d. Detección de casos

El diagnóstico de meningitis criptocócica es realizada usualmente mediante punción lumbar y tinta china de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero como la sintomatología de fiebre y cefalea es inespecífica, la punción lumbar es diferida con frecuencia, promoviendo el avance y peor pronóstico de la enfermedad. ¹

La prueba para detección en suero y LCR (incluso en orina) están basadas en método de estudio de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o Antígeno Lateral de flujo del polisacárido capsular de glucuronoxilmanano (GXM) capaz de detectar tanto antígeno contra *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus Gatti*. Teniendo sensibilidad de 100% en plasma y LCR y de 96% en orina. Esta discrepancia es por la detección de antígenos en concentraciones mayores a iguales y mayores de 5nanogramos/dl. Cosa que en pacientes muy inmunosuprimidos o con otras patologías de riesgo para infección por criptococosis (por ejemplo, cáncer) éstos títulos generan falsos positivos.²⁰

Manejo de los casos de criptococosis

Meningitis criptocócica:

El tratamiento de la meningitis criptocócica consta de 3 fases: inducción, consolidación y el tratamiento de mantenimiento.

Terapia de inducción (por lo menos durante 2 semanas, seguido de terapia de consolidación).

Regímenes preferidos:

- Anfotericina B liposomal 3-4 mg / kg IV al día, más flucitosina 25 mg / kg por vía oral, cuatro veces al día (AI); o
- Anfotericina B desoxicolato de 0,7-1,0 mg / kg IV al día, más flucitosina 25 mg / kg por vía oral cuatro veces al día (AI), si el costo es un problema y el riesgo de la disfunción renal es bajo.

Los regímenes alternativos:

- Anfotericina B complejo lipídico de 5 mg / kg IV al día, más flucitosina 25 mg / kg por vía oral, cuatro veces al día (BII); o
- Anfotericina B liposomal 3-4 mg / kg IV al día, más fluconazol 800 mg por vía oral o IV al día (BIII); o
- Anfotericina B desoxicolato de 0,7-1,0 mg / kg IV al día, más fluconazol 800 mg por vía oral o IV al día (BI); o
- Anfotericina B liposomal 3-4 mg / kg IV al día, solo (BI); o
- Anfotericina B desoxicolato de 0,7-1,0 mg / kg IV al día, solo (BI); o
- Fluconazol 400 mg por vía oral o IV al día, más flucitosina 25 mg / kg por vía oral, cuatro veces al día (BII); o
- Fluconazol 800 mg por vía oral o IV al día, más flucitosina 25 mg / kg por vía oral, cuatro veces al día (BIII); o
- Fluconazol 1200 mg PO o IV al día solo (CI)

La terapia de consolidación (por lo menos 8 semanas, seguido de tratamiento de mantenimiento)

Para comenzar después de al menos 2 semanas de la terapia de inducción con éxito (definido como una mejoría clínica substancial y un cultivo de LCR negativo, después de repetir la punción lumbar - PL).

Régimen preferido:

Fluconazol 400 mg por vía oral o IV una vez al día (AI).

Régimen alternativo:

Itraconazol 200 mg PO BID (IC).

Terapia de mantenimiento

Régimen preferido:

Fluconazol 200 mg por vía oral, durante al menos 1 año (AI).

Recomendación de cuándo parar la terapia de mantenimiento, si se cumplen los siguientes criterios (BII):

Se completó el tratamiento inicial (inducción, consolidación), y al menos 1 año para la terapia de mantenimiento, y: a) permanece asintomático de la infección criptocócica, b) recuento de CD4 ≥ 100 células / mm³ durante ≥ 3 meses, y c) carga viral del VIH suprimida en respuesta a la terapia antirretroviral eficaz.

Cuando reiniciar la terapia de mantenimiento:

Si el recuento de CD4 disminuye a ≤ 100 células / mm³ (AIII).

Tratamiento fuera del sistema nervioso central (SNC), criptococosis extra pulmonar y enfermedad pulmonar difusa:

El mismo tratamiento que para las enfermedades del SNC (BIII).

El tratamiento de la enfermedad pulmonar fuera del SNC, criptococosis focal y antigenemia criptocócica aislada:

El fluconazol 400 mg por vía oral al día, durante 12 meses (BIII).

Otras recomendaciones para el manejo de los pacientes:

- La presión de apertura siempre se debe medir cuando se realiza PL.
- Punciones lumbares repetidas o la colocación de una derivación de LCR son esenciales para el manejo de la presión intracraneana (PIC) aumentada sintomática.
- El uso de dexametasona como terapia adyuvante para la meningitis criptocócica no mejora la supervivencia de 10 semanas, en comparación con el placebo.
- Los corticosteroides no deben ser utilizados de forma rutinaria durante el tratamiento de inducción, a menos que se utilicen para el tratamiento de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica - SIRI (AI).
- Los corticosteroides y el manitol son ineficaces para reducir la PIC y no se recomiendan (BII).
- La infección por *C. gattii* debe ser tratada de manera similar a *C. neoformans* (BIII).^{21,22,23}

Papel de CD4 y evolución de criptococosis en pacientes con VIH

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Tailandia entre enero y diciembre de 2008, evaluó el papel del ALF en relación al nivel de CD4, encontrándose una prevalencia de 9.4%, con 12.9% cuando el nivel de CD4 era menor a 100 células,

3.6% con 100-200 células CD4 y de 0% con CD4 >200 células. La evolución a meningitis criptocócica fue de 0.8%.²⁴

ALF como evaluador de mortalidad.

En cuanto al desarrollo de meningitis criptocócica, un estudio llevado a cabo en Tanzania, por Peter Kisinger y Alexander Hawkins reveló que 50% de los pacientes tratados con fluconazol vía oral o por sonda nasogástrica se recuperaron y sobrevivieron al alta, así mismo estudiaron la relación de mortalidad y niveles de CD4 en pacientes con criptococosis meníngea, en cuyo estudio la mortalidad fue independiente del recuento de CD4 (18/37 pacientes CM con CD4 <100 / μ l fallecieron, frente a 15/56 pacientes sin criptococosis meníngea con CD4 <100 / μ l, $P < 0,05$).^{25, 26}

Otro estudio llevado a cabo entre las universidades de Boston, Harvard, y la división de enfermedades infecciosas de California en conjunto con la Facultad de medicina de Mbarara-Uganda reveló algo más llamativo, y es que la titulación de ALF en LCR era predictor de mortalidad tanto a las 2 semanas con títulos de >1:1280 (fallecieron 12/35 pacientes a las 12 semanas y 14/34 a las 10 semanas) ($p = > 0,005$). Hacen énfasis en que el ALF no debe ser tomado como parámetro para medir respuesta al tratamiento, porque el aclaramiento de polisacárido capsular de Criptococo por los macrófagos es un proceso más lento que la destrucción del germen por el mismo anti fúngico y nuevamente lo toman como Point-Of-Care para la detección de este germen, con tan solo un costo de \$2 por tira reactiva.²⁷

Comparación entre pruebas para detección de Cryptococcus neoformans.

Por último, se han realizado pruebas con otros sistemas para detección de criptococosis en pacientes inmunocomprometidos, entre ellos una muestra considerable de 588 muestras séricas y 411 en LCR comparando la prueba de

aglutinación de látex y ALF teniendo concordancia positiva en 97.7% de los casos entre ambas pruebas a nivel sérico y de LCR. La discordancia escasa que hubo fue debido a la presencia de epítomos de serotipo C de *Cryptococcus* (que corresponden a variedad gatii).²⁸

Evolución Terapéutica con Anfotericina B Deoxicolato vrs. Liposomal

Anfotericina B Desoxicolato es la formulación utilizada y disponible a nivel del sistema de salud público (MINSa), pero hacemos esta referencia en nuestro marco teórico pues se conoce de diferencias sustanciales con Anfotericina Liposomal.

En nuestra revisión encontramos en meta-análisis de Cochrane de 10 estudios que incluyeron 2172 participantes en donde se compararon Anfotericina B-Liposomal (LAM-B) y Anfotericina B-Convencional (C-AMB), mostrando elevación de azoados en al menos dos desviaciones estándar de creatinina (RR 0.49, 95% CI 0.40 - 0.59). y en cuanto al éxito de tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos encontramos el estudio de Leenders y Jansen en donde se utilizó LAM-B y C-AMB teniendo tasas de éxito mayores con Anfotericina Liposomal (14 frente a 6, equivalente a 20% y 8% respectivamente), respuesta parcial: 7 pacientes con LAM-B y 13 pacientes con C-AMB. Y en cuanto a fracasos: 11 Pacientes con fracaso en esquema LAM-B y 15 pacientes con esquema C-AMB denotando ligera superioridad con Anfotericina Liposomal vs. Anfotericina Desoxicolato.^{29,30}

DISEÑO METODOLOGICO

1. Área de estudio:

Hospital Antonio Lenin Fonseca, CAI y área de hospitalizados, ubicada en medicina interna de varones.

2. Tipo de estudio: descriptivo

Características: descriptivo, observacional, prospectivo, de corte transversal (Una cohorte)

3. Unidad de análisis:

Pacientes con VIH atendidos con síntomas sugestivos de infección por *Cryptococcus spp* o con Cd4 menor de 100 y asintomáticos.

4. Definición del universo y muestra de trabajo.

El universo lo constituyen todos los PVIH atendidos o referidos a CAI-HEALF de los distintos Hospitales nacionales Privados y Públicos del sistema nacional de salud, la muestra incluida en el estudio corresponde al total de los pacientes en los que se sospechó o se tamizó según los criterios de inclusión del estudio.

5. Tipo de muestreo:

No probabilístico, definido por los criterios de inclusión.

6. Método de recolección de datos:

Inicialmente cualquier paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado VIH en que se cumplieran los criterios de inclusión se le ofrecía la prueba de antígeno lateral de flujo para Criptococo, se llenó una ficha previamente elaborada para este fin y se enviaba al paciente al laboratorio del Hospital, en donde se hacía una

extracción de la muestra sanguínea, la que se somete a centrifugación y se trabaja con el suero el que es sometido al kit de diagnóstico.

La ficha de solicitud es resguardada por el recurso presente en bacteriología y archivada, esta información básica del paciente que corresponde a código y procedencia es registrada en un libro de laboratorio dispuesto para este fin.

(Ver tabla 2 en anexos)

Para los pacientes hospitalizados que se incluyeron en el estudio el procedimiento es el mismo, únicamente que la extracción es realizada en la cama del individuo y la muestra llevada al laboratorio por personal de salud.

Para las muestras que se recibieron de otras unidades, estas venían de las otras unidades previamente extraídas y centrifugadas, en termo y acompañadas de la ficha de recolección de la información que es la misma para todos los casos.

Para la entrega del resultado positivo o negativo se diseñó una boleta de laboratorio con los datos de identificación básicos y el resultado. Al momento de entregar el resultado se verifican nuevamente los datos de la ficha de recolección.

La ficha de recolección de la información fue verificada por el investigador y de encontrar vacíos o dudas se procedía a comunicarse con el médico que la llenó, sea del hospital o externo, vía telefónica o por correo electrónico e incluso con asistencia a las unidades de origen del paciente (cuando este estaba en otra unidad).

Se debe mencionar que los casos de criptococosis cerebral fueron manejados en su mayoría en nuestra unidad hospitalaria.

La información de la ficha se trasladó a una hoja de cálculo de Excel para llevar el registro y calidad de dato y se creó una base de datos SPSS para la realización de este estudio.

Existieron pruebas repetidas para un mismo paciente, en cuyo caso se toma sólo un registro del dato.

7. Lista de variables

- a. Fecha de ingreso a hospital
- b. Departamento de procedencia
- c. Edad del paciente
- d. Exposición a excretas de aves
- e. Exposición al guano de murciélago
- f. Remoción de tierra
- g. Trabajo en demolición de cuevas
- h. Visita a cuevas
- i. Viajes previos
- j. Otros datos
- k. Enfermedad inmunosupresora
- l. Tipo de inmunosupresión
- m. Fecha de diagnóstico de VIH
- n. Cd4 al ingreso o captación
- o. Carga viral al ingreso o captación
- p. Ha tomado TAR anteriormente
- q. Tiempo tomando TAR
- r. Infecciones oportunistas
- s. Tipo de infecciones oportunistas
- t. Infecciones previas con micosis
- u. Anti fúngico profiláctico
- v. Anti fúngico como tratamiento
- w. Tipo de anti fúngico

- x. Sintomático respiratorio
- y. Sintomático gastrointestinal
- z. Sintomático cutáneo
- aa. Sintomático neurológico
- bb. Fecha de diagnóstico de hongo
- cc. Antígeno lateral de flujo sérico.
- dd. Antígeno lateral de flujo en LCR
- ee. Radiografía de tórax
- ff. Tac de tórax
- gg. USG de abdomen al ingreso

8. Criterios de inclusión:

Paciente con diagnóstico de VIH presuntivo o confirmado con CD4 menor a 100 cel. /ul.

Caso nuevo de VIH presuntivo o confirmado que asista a la clínica de atención integral por si solo o referido con síntomas sugestivos de Criptococosis cerebral o diseminada: cefalea persistente, alteraciones visuales, fiebre, pérdida de peso, alteraciones motores o sensoriales independiente de los CD4

Caso previamente diagnosticado con VIH que presente síntomas nuevos sugestivos de Criptococosis cerebral o diseminada: cefalea persistente, alteraciones visuales, fiebre, pérdida de peso, alteraciones motores o sensoriales independiente de los CD4.

9. Criterios de Exclusión:

Se excluyeron los datos captados de pacientes cuyo llenado de la ficha fue insatisfactorio. Delimitado por:

- 1. Letra inteligible.

2. Ausencia de llenado de al menos el 50% de los datos en acápite de exámenes de laboratorio solicitados.
3. Ausencia de registro de pacientes por limitante de archivo al no encontrar expedientes, luego de un resultado positivo o que no fuese posible contactar al médico que llenó la ficha.

10. Delimitación en tiempo y espacio

Implementada en la Clínica de Infectología y en área de Hospitalizados del área de Infectología de HEALF para la detección y manejo de criptococosis en pacientes VIH atendidos en dicha clínica, a partir de diciembre de 2016 hasta diciembre 2017.

11. Diseño del proceso de toma de muestra

Se seleccionó a los pacientes que tengan contacto con la CAI-HEALF o que ingresaron por emergencia, referidos de otras unidades o que acudieron por demanda espontánea con sintomatología (ver ficha de recolección de datos en anexos).

En el caso de los pacientes atendidos en CAI-HEALF que estuvieron asintomáticos, pero tenían menos de 100 células CD4+ fueron tamizados.

Igualmente, se recepcionó muestras procedentes de otras unidades de Managua o a nivel nacional.

Técnica para realización ALF para *Cryptococcus neoformans*.

Ver Fotos 3 y 4 en anexos.

1. Agregar 1 gota de diluyente de muestra LF al tubo
2. Agregar 40 µL de muestra de paciente al tubo
3. Insertar la tira como se observa en la figura.

4. Esperar durante 10 minutos.
5. Prueba / Control / Positivo / Negativo

Para el procedimiento de lectura se verifican la intensidad de las líneas de las tiras reactivas, como se observa en la foto No. 4 de anexos. Ver al final del documento.

Los casos que se confirmaron como criptococosis fueron tratados según las guías de manejo de Criptococo de la OMS.

El Registro de Resultados de Pruebas de Laboratorio (Anexo 1) fue completado, asegurando en su calidad y digitado por personal de laboratorio. Los Formularios de Datos del Paciente, y Registros de Seguimiento de Pacientes fueron completados y asegurados en la calidad de sus datos por el personal médico tratante, o por el responsable del estudio, para luego ser digitados en nuestra base de datos SPSS versión 22.0.

El acceso a dichas bases de datos fue restringido únicamente a personal involucrado en el nuevo proceso de vigilancia (Epidemiología HEALF, URC).

12. Plan de tabulación y análisis

Los datos han sido validados por medios estadísticos gracias a la colaboración de Ing. Heber Dávila bajo uso de programa SPSS V. 22.

Se realizó mediante tablas y gráficos:

Objetivo 1.

Caracterizar a los pacientes captados en CAI-HEALF

Edad de los pacientes

Procedencia, llámese al departamento de origen de los pacientes

Años de diagnóstico con VIH

Valores de CD4 al momento de ingreso al programa PVIH.

Existencia de comorbilidades y/o de otras infecciones oportunistas al momento del estudio.

Objetivo 2.

Dividiendo a los pacientes en sus distintas formas de diagnóstico según presentación clínica y resultado de prueba de ALF para *Cryptococcus neoformans* en:

Criptococosis meníngea

Criptococosis pulmonar

Criptococosis diseminada

Antigenemia aislada, la cual corresponde a la presencia de positividad de la prueba sin sintomatología y con CD4 mayores a 100 células.

Determinando también incidencia de criptococosis en la población estudiada.

Objetivo 3.

Se expresó como el resultado de éxito al cabo de 21 días de tratamiento con Anfotericina o fluconazol y la disminución o mejoría total de síntomas, reuniendo criterios de egreso de unidad hospitalaria (HEALFM o unidad de referencia). En caso contrario, se declaró falla terapéutica si los síntomas persistieron o si el paciente falleció.

Objetivo 4.

Para el cumplimiento de este objetivo se tomó el dato cardinal de criptococosis meníngea, se correlacionó con el resultado positivo de la prueba y la existencia o no de sintomatología neurológica, específicamente cefalea.

Para el cálculo de la incidencia de criptococosis de la población estudiada se procedió a dividir el número de casos de criptococosis anual entre el número de pacientes diagnosticados con VIH del año en estudio.

Para evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento específico de los casos infectados por Criptococo. Para cumplir este objetivo se procedió a realizar una prueba Chi Cuadrada.

A continuación, se procedió a encontrar relaciones entre el valor de CD4 y la positividad de la prueba tanto sérica como en LCR con Prueba T para Antígeno Lateral de Flujo Sérico.

Como se trató de una relación entre una variable cuantitativa (CD4) y una categórica (resultado positivo o negativo de ALF), se procedió a utilizar la diferencia de medias obtenidas mediante la aplicación de una prueba T, la cual es análoga al índice de Cohen, donde si dos variables son consideradas independientes entonces dicho índice será igual a 0, mientras que en cuanto mayor asociación exista entre ellas el valor de d en términos absolutos será mayor.

Para determinar asociación entre un dato clínico sugerente de hipertensión endocraneana secundaria a criptococosis meníngea (Cefalea) y el resultado positivo de la prueba en LCR se hizo coeficiente de contingencia y la V de Cramer.

13. Aspectos éticos y administrativos.

El inicio de la vigilancia se acordó entre el Programa Nacional de VIH, la CONISIDA y la dirección de la institución con el apoyo de URC en Nicaragua.

La dirección de la institución y el equipo multidisciplinario de atención a PVIH de la misma apoyan el proyecto de vigilancia y se pone en marcha.

El estudio es autorizado por el comité científico del servicio de medicina interna y docencia.

Se utilizó la información sólo para fines de investigación, y bajo resguardo la identidad de los pacientes a través de código MINSA y siguiendo los contenidos de la ley 820 “ley de promoción y protección de los derechos de las PVIH” de la República de Nicaragua.

A los pacientes se les informó de la disponibilidad de la prueba, las implicaciones que tendría un diagnóstico positivo o negativo según el algoritmo y la necesidad de abordaje y tratamiento según fuese el caso.

En aquellos casos de antigenemia positiva sérica y que es necesario la punción lumbar se firmó un consentimiento informado.

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos de 162 pacientes con VIH que se recolectaron durante el período de estudio en donde se observó que:

El porcentaje de casos positivos de antígeno en sangre corresponde a 31 pacientes para un 19.3% del total de las muestras y a nivel de LCR se encontraron 14 casos positivos de antígeno para un 8,64%, para el año 2017 las estadísticas nacionales de vigilancia reportan 12667 personas que viven con VIH por lo que este dato estaría dando una incidencia aproximada de al menos 0.24 casos de criptococosis por cada 100 pacientes con VIH.(anexo 2 tabla 1) , este resultado es inferior al encontrado en regiones como Uganda, y en Texas EEUU, sin embargo, se trata del inicio de una vigilancia nacional con un único sitio centinela dotado de la técnica diagnóstica y quizás no logra representar el total de pacientes con esta condición, esperando que para este 2018 se obtengan datos de vigilancia por SILAIS, y así calcular de manera más precisa el dato.

El objetivo de la vigilancia es obtener la información en salud para orientar la toma de decisiones y la planificación de estrategias de prevención, tratamiento y control. En términos generales la vigilancia permite la descripción de los patrones de o los riesgos y orientar las acciones preventivas y de control de una manera eficaz y eficiente. El análisis de la información puede detectar cambios en la tendencia o distribución de los problemas de salud, o en este caso al evidenciar de forma tangible y veraz un problema de salud dentro de la población de PVIH que hace necesario programar los insumos para que esta sea sostenible por medios propios y además pueda expandirse a los diferentes centros de atención integral a nivel nacional.

Según la OMS la Criptococosis es una enfermedad grave que aparece en pacientes con VIH que no siguen el tratamiento establecido, o que son diagnosticados tardíamente, esta no se encuentra entre las consideradas “Enfermedades de Declaración Obligatoria” en ningún país del mundo; por lo tanto, existe muy poca información acerca de su incidencia en grupos de riesgo

como son los enfermos de SIDA, pacientes con cáncer o individuos receptores de trasplantes. Es por eso, que se dice que la incidencia de criptococosis ha disminuido por la terapia antiretroviral, pero esta realidad no es igual en todos los países del mundo, pues el acceso es variable, no sólo al diagnóstico de VIH el que en muchas ocasiones es tardío, sino a la enfermedad oportunista como tal, pues en muchos casos las técnicas utilizadas pueden ser rudimentarias y de baja sensibilidad como las usadas en nuestro país, hasta la introducción del ALF.

A nivel mundial se estima que ocurren casi un millón de casos de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA y de estos, unos 720.000 tienen lugar en el África Subsahariana. La mortalidad de esta forma oscila entre el 15-60%. En España, la incidencia de la enfermedad es decreciente, lo que puede atribuirse a la disminución del número de individuos susceptibles de padecerla dentro del grupo de riesgo más importante: enfermos de sida. La incidencia anual promedio en la población colombiana de esta enfermedad es de 2,4 casos por millón de habitantes, y en los pacientes con VIH se eleva a 3 casos por mil.³⁰

Otros datos obtenidos en otras poblaciones donde la prevalencia de VIH es elevada como en Tanzania, se encontró 9.2 casos por cada 100 pacientes.²⁵

En lugares donde la epidemia está concentrada como nuestro país existe la oportunidad de que, a través de acciones de prevención combinada encaminadas hacia el diagnóstico oportuno, conexión con los servicios de salud y el inicio de tratamiento antirretroviral temprano, siguiendo la meta 90-90-90, se logre hacer captaciones tempranas y evitar el avance de la enfermedad y sus consecuencias, la expansión de la vigilancia hacia los diferentes SILAIS del país nos brindaría un dato más cercano a la realidad.

Continuando con los resultados se encontró que el 74.7% de los pacientes incluidos son hombres (121 pacientes), el 25.3% restantes corresponden a mujeres (41 pacientes); estudios realizados en PVIH han señalado que el sexo masculino tiene mayor riesgo de tener criptococosis que el sexo femenino³⁰ sin

encontrar explicaciones claras, esto podría estar relacionado a la distribución en sí de la epidemia de VIH que es mayor en hombres que en mujeres.

De los pacientes la procedencia en su mayoría es de Managua (82.1%), siendo el 17.9% restante procedente de Carazo (1.9%), Chinandega (0.6%), Estelí (0.6%), Granada (0.6%), Jinotega (4.9%), León (1.2%), Masaya (0.6%), Matagalpa (1.2%), RAAN (5.6%) y Río San Juan (0.6%). (Gráfico 1 y 2)

Existe un mayor número de casos en el Departamento de Managua, esto puede estar relacionado con la distribución de los casos a nivel nacional, donde el SILAIS Managua concentra alrededor de 51% de los casos totales de PVIH, y donde se cuentan para el año 2017, 959 casos nuevos de VIH, de los que 706 son reportados en este SILAIS³² puede ser que esto se deba a acceso a la prueba u otros factores, sin embargo el Ministerio de Salud ha venido trabajando la estrategia de descentralización de la atención de PVIH, por lo que ha dotado de capacidad diagnóstica con pruebas rápidas a las diferentes unidades de salud a nivel nacional, aun así deben tomarse en cuenta otros factores como el miedo al estigma y la discriminación que puede significar ir a solicitar la prueba de VIH , lo que debe trabajarse aún más a nivel regional. Es probable que este comportamiento afecte también la distribución de los casos donde se sospechó *Criptococosis*.³¹

Un dato muy interesante es que la implementación de esta estrategia ha hecho que se reciban muestras desde lugares alejados como Río San Juan y Región Autónoma del Caribe Norte, lo que señala la necesidad de acercar esta prueba a estas regiones y de esta manera mejorar la vigilancia a nivel nacional, este acercamiento podría incluso incrementar los casos encontrados y llevar a la implementación de un protocolo de manejo nacional incluido en una guía de manejo de infecciones oportunistas.

En lo que respecta al rango de edad, este estuvo comprendido entre 16 y 76 años, agrupándose 67.3% de los pacientes entre los 20 y 40 años. Este resultado refleja la realidad a nivel nacional, pues datos locales revelan que es este mismo grupo

poblacional sobre quienes recae la mayor carga de pacientes con infección por VIH, considerando el impacto negativo a nivel familiar y social por las secuelas incapacitantes que es capaz de dejar la criptococosis y afectar esto a nivel socioeconómico (ver anexo grafico 3.)

Estudios realizados en Perú señalan como factor de riesgo de contraer criptococosis estar en el rango de 25 – 35 años, similar a lo encontrado por estudios de prevalencia en Estados Unidos en donde señalan una mediana de edad de 39 años para los pacientes con antígeno positivo, lo que se relaciona ampliamente con los datos del estudio. (6, 32)

En el 51.9% de los pacientes el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad es menos de un año, (anexo grafico 4) lo que refleja el diagnóstico tardío de la enfermedad casi cuando el VIH ha avanzado tanto que las infecciones oportunistas han hecho su aparición y los pacientes consultan por síntomas, por lo que es necesario continuar las estrategias de búsqueda temprana de los pacientes; si la epidemia está concentrada en poblaciones vulnerables es necesario que la respuesta sea multisectorial y se trabaje el tema de acceso a la prueba libre de estigma, ya que el ministerio de salud ha dotado de pruebas rápidas a las unidades de atención primaria y ha mejorado la tecnología con la descentralización de la prueba de ELISA a nivel de SILAIS priorizados.

En cuanto a las comorbilidades de la población estudiada, las de mayor frecuencia fueron Toxoplasmosis y Tuberculosis en cualquiera de sus presentaciones con un porcentaje de 14.2% y 9.26% respectivamente. Esto refleja a una población gravemente enferma producto de diagnóstico tardío, lo que es congruente con el dato previo. La tuberculosis es la primera infección oportunista en otras cohortes y en este caso la toxoplasmosis corresponde a la primera causa de neuroinfección en PVIH en diferentes cohortes. (Ver gráfico 5)

La neuroinfección en PVIH es de abordaje complejo pues se necesita además de la sospecha que muchas veces puede pasar desapercibida por el clínico poco entrenado, estudios diagnósticos complementarios como la neuroimagen y el

estudio de LCR; en el Hospital el diagnóstico en años previos a la introducción de esta vigilancia estaba basado en la neuroimagen que es bastante útil en el caso de toxoplasmosis cerebral pero no siempre aporta a los casos de Criptococosis excepto en aquellos casos que se acompañan de hidrocefalia.

Muchos casos eran cerrados en los expedientes clínicos como neuroinfección sin poder discernir la coinfección o corroborar la presencia del hongo, sin embargo con la introducción del ALF se ha encontrado que existen casos de coinfección y se detecta con mayor precisión para no sobre-diagnosticar ni utilizar antifúngicos de forma empírica que traen efectos adversos severos (ver gráfico 5).

Continuando con la caracterización de la población estudiada, encontramos que 158 de ellos ya iniciaron TAR, de ellos el tiempo promedio con este tratamiento son 20.6 meses, y aun así persiste el riesgo de infecciones oportunistas graves como la criptococosis meníngea y diseminada, que es causa de síndrome de reconstitución y las medidas preventivas de la enfermedad deben iniciarse por ende desde antes de iniciar los ARV y vigilarse aún después de 2 años, para mantenerlos libres de infecciones oportunistas.

El diagnóstico temprano y el inicio precoz de los ARV con el suficiente nivel de certeza de ausencia de infecciones micóticas debe conducir a disminuir el riesgo de enfermedad y el síndrome de reconstitución en los pacientes, que es lo que se sospechó en los casos que se presentaron después de iniciado el TAR y cuya gravedad es aún más severa y de difícil abordaje, pues se deben usar esteroides. (Ver gráfico 4)

En los hallazgos de historia clínica y antecedentes de comorbilidades se nota una alta frecuencia de tuberculosis pulmonar, esta patología activa no neurológica representa en muchas series la primera causa de enfermedad oportunista en PVIH. Por tanto, es válido sospechar un diagnóstico diferencial con criptococosis pulmonar, y el ALF es capaz de discernir este resultado sin falsos positivos a pesar de que el paciente posea tuberculosis activa. (Ver gráfico No. 5).

Referente a la frecuencia de las distintas formas de criptococosis se determina que la más común fue la meníngea, la más grave de todas, con un 8.64%, hay series en otros países como Tanzania donde la frecuencia de hasta 42%, sin embargo en estos estudios el objetivo era la validación de la prueba de ALF comparando con cultivo o con prueba de aglutinación de látex que ya estaba validada y los cálculos fueron hechos en base a positividad de las pruebas y no en base a población expuesta por ende existía la posibilidad de repetición, además la frecuencia de la enfermedad puede estar relacionada con la prevalencia de VIH en la población estudiada y el tipo de epidemia que el país presenta (generalizada vs concentrada). (Gráfico 7)

La sensibilidad de la prueba de ALF en LCR es elevada, no se recomienda hacer punciones de control en los pacientes para valorar su negativización pues la persistencia del antígeno puede existir mucho tiempo aún después de mejoría de los síntomas y erradicación del germen en cultivos con tratamientos efectivos. Hay estudios que mencionan que el antígeno en LCR puede permanecer positivo hasta 1 año luego de tratamiento anti fúngico específico.²⁷

En esta muestra no se realizó cultivos de LCR por no disponer en el Ministerio de Salud de técnicas de este tipo para la confirmación de la vitalidad del Criptococo, sería muy útil que, al ampliar la vigilancia, también se aumente la capacidad de resolución del laboratorio nacional para dotarlo de estas pruebas de gran utilidad, que permitirían además una mayor identificación de otras especies de hongos.

En cuanto a la titulación de ALF en LCR para predecir mortalidad, es preciso señalar que como el reporte escrito de nuestra unidad fue cualitativo (positivo o negativo) y no cuantitativo, no fue posible predecir mortalidad con dicho factor, sin embargo, gracias a la vigilancia implementada, se generará nuestra propia predicción de mortalidad con análisis multivariado (comorbilidades, apego al TAR).

El número de casos positivos sintomáticos a nivel sérico con prueba de ALF fueron 31 y en LCR fueron 12, por tanto, los 17 casos corresponden a pacientes en los que la infección aún no ha alcanzado SNC, representando el 61% de la población estudiada y sobre la cual hay que incidir para evitar la infección meníngea, la cual en las distintas series se espera que alcance, sin intervención al cabo de 3 semanas el SNC. (Ver tabla 3)

La criptococosis meníngea es la primera causa de SIRS con manifestaciones neurológicas con un 20% ³⁴ de frecuencia de los casos de SIRS, por tanto, la introducción de ALF aplicada a todos los pacientes nuevos favorecería la prevención de esta complicación grave que se presenta al iniciar ARV haciendo necesario que se realice a todo paciente naive sobre todo ahora que la clínica trabaja la estrategia de inicio rápido de ARV el mismo día que el paciente es diagnosticado, por lo que a luz de los resultados de esta vigilancia y de lo que muestra la literatura la vigilancia en el 2018 debe ser modificada y será dirigida a prevenir casos de SIRS al iniciar ARV.

La antigenemia aislada fue de 1.9%, muy parecido a los datos recolectados en países como Tanzania y Uganda y Estados Unidos. Tal vez debido a que este resultado no se ve afectado por ninguna variable de peso estadístico (carga de CD4, tiempo tomando TAR, tiempo de diagnóstico de VIH). A estos pacientes se deberá de dar seguimiento por el riesgo de criptococosis, establecido como recaída, ya que en estudio previos desarrollan meningitis criptocócica en 0.8%, por lo que se tuvo que usar fluconazol preventivo para prevenir esta letal complicación, la vigilancia de estos pacientes debe hacerse hasta por dos años, o hasta que se alcance la reconstitución inmune.

Se determinó respuesta terapéutica de los pacientes positivos para criptococosis meníngea y los fármacos: fluconazol y Anfotericina B. Realizándose prueba de Chi cuadrada. Hipótesis Nula (Ho): Región de rechazo: Consiste en todos los valores de Chi cuadrado tan grandes que la probabilidad asociada de ocurrencia es igual o

menor que 0.05. Dado que H1 predice la dirección de la diferencia entre los dos grupos, la región de rechazo es de una cola. La tabla de distribución muestra que, para una prueba de una cola con un grado de libertad, una chi cuadrado de 2.71 o mayor tiene probabilidad de ocurrencia conforme a Ho de $p=0.05$. Por lo tanto, la región de rechazo consiste en todas las chi cuadrado mayores o iguales de 2.71, si la diferencia de los resultados es predicha, por tanto se concluye que: No hay diferencia entre los dos tratamientos (Fluconazol vs Anfotericina), lo que significa que no existe diferencia en cuanto a la mejora del paciente de un tratamiento a otro. En valores netos se obtuvo un porcentaje de éxito en la terapia con fluconazol de 44.4% de los casos y de 55.6% con Anfotericina. (Ver gráfico 8)

El resultado de éxito en tratamiento es en función de la mejoría de síntomas y de reconstitución inmune, en cuyo caso se deberá de muestrear CD4 a los 12 meses luego de un tratamiento antifungico eficaz, esto conlleva a discutir de que ambos tratamientos, tanto fluconazol como Anfotericina Desoxicolato fueron efectivos, pero la inclinación del resultado exitoso a favor del fluconazol podría estar influenciado por la carga de efectos adversos atribuibles a Anfotericina, principalmente falla renal (se estima que 6 de cada 10 pueden desarrollar falla renal secundaria a Anfotericina B) ³⁰ y por ende menos tolerancia y menos probabilidad de que alcance su umbral terapéutico con alta tasa de mortalidad, coincidiendo con revisiones disponibles en New England Journal Of Medicine de abril 2013 ²¹, revelaba algo similar a lo encontrado en nuestro estudio, (44 Pacientes fallecidos de un total de 77 tratados sólo con Anfotericina B, equivalente al 57.14%) en comparación con nuestro estudio (6 tratados solo con Anfotericina fallecieron de un total de 12, es decir 50%), por otro lado el seguimiento de la cohorte de cada paciente fue hasta por 70 días, y en este caso debe continuarse seguimiento a estos pacientes con tratamiento según las fases del protocolo y verificar la sobrevida de los mismos en un período de tiempo similar. Estos estudios toman en cuenta a Anfotericina Liposomal más flucitosina, y en nuestro caso sólo usamos Anfotericina Desoxicolato, que es más toxica a nivel renal, obteniendo resultados ligeramente positivos a los ya mencionados. Por tanto es

posible que la utilización de Anfotericina Liposomal pudiese llevar a mejores resultados que los encontrados.

Así mismo, la tasa de éxito en sobrevida (meses) amerita más seguimiento, al menos por 6 meses más, dicho estudio de NEJM²¹ reveló una muy discreta disminución de discapacidad o muerte a los 6 meses a favor de Anfotericina b más flucitosina que con Anfotericina sola (Hazard ratio 0.55 vs. Hazard ratio 0.56) y por último, el aspecto de discapacidad fue superior con el tratamiento de ambos fármacos que con Anfotericina sola, por tanto, se deberá de obtener la lección y continuar la vigilancia de nuestros pacientes a fin de poder comparar este tipo de resultados en un futuro y así estimar mejor la idoneidad de estos fármacos.

Para el análisis de las características clínicas de presentación de los pacientes previo a la toma de ALF se tomaron distintos parámetros clínicos, entre ellos: fiebre, pérdida de peso, tos, disnea y cefalea. Siendo éste último un hallazgo frecuente en la población a estudio (28% de la población estudiada), el coeficiente de contingencia y la V de Cramer tuvieron un valor de 0.31 y 0.328 respectivamente, con un nivel de significancia de 0.082 para ambos casos (cefalea y positividad de ALF en LCR), por tanto, al ser mayor que 0.05 se acepta la Ho de asociación entre ambas variables, siendo dicha asociación débil por los valores cercanos a cero de ambos estadísticos. Esto tiene su explicación en que es un síntoma muy común y tuvo alta frecuencia en ambos lados de la condición (tanto para ALF positivo en LCR como para ALF negativo en LCR). (Ver gráfico 10 y 11).

Otro parámetro clínico tomado en cuenta fueron los patrones radiológicos, en este sentido, se notó que la mayoría de estudios de imagen fueron normales (45%), y las opacidades nodulares, no son específicas bajo ningún estudio previo, para criptococosis pulmonar, siendo un resultado más a favor de tuberculosis o neumonía por *P. Jirovecii*. (Ver gráfico 10 y tabla 4)

Se valoró la asociación entre los niveles de CD4 al momento de la extracción y la positividad del ALF sérico (ver gráfico No. 12) con pruebas estadísticas de muestras independientes (prueba T), la cual es análoga al índice de Cohen, dónde si dos variables son consideradas independientes entonces dicho índice será igual a 0, mientras que en cuanto mayor asociación exista entre ellas el valor en términos absolutos será mayor. En este caso se obtuvo un valor de 0.205 lo cual indica una intensidad de asociación baja, entre CD4 y el antígeno lateral de flujo sérico. (Ver tabla 5) Lo contrario ocurre, al medir la asociación de positividad entre la prueba de antígeno lateral de flujo en LCR y la cantidad de CD4 al momento de la muestra, se encontró una alta asociación, comprobada mediante prueba T, en donde se obtuvo una diferencia de medias de 0.68, lo cual indica una asociación alta. (Ver tabla 6 y Gráfico 11).

Como vemos la aparición del antígeno en sangre se da incluso por encima de los cd4 de 200 mientras que a medida que disminuyen los CD4 el ALF se hace positivo en LCR, esto es igual a decir que mientras más temprano se hace la búsqueda del antígeno en sangre sin depender tanto de los niveles de CD4 existe mayor oportunidad de encontrar casos positivos séricos en los que se pueda hacer prevención de la positividad en LCR. Bajo el principio que todo paciente con VIH debe tener ARV esto apoyaría el hecho de realizar el ALF a todo paciente nuevo antes de iniciar el ARV para poder prevenir SIRS por *Cryptococcus* sobre todo a nivel cerebral. Esta estrategia viene a ser costo-efectiva ya que el valor de la prueba de ALF es cercano a los 2 o 4 dólares y considerando que para el año 2017 se diagnosticaron un poco menos de 1000 casos nuevos, esto corresponde a una inversión entre 2 a 4 mil dólares que comparado a costos de hospitalización, muerte y años de vida perdidos no tendría comparación.

Se dio tratamiento con antifúngicos a 27 PVIH (87%) (Los otros 4 correspondieron a antigenemia asintomática) con un porcentaje de mortalidad de 29.03%, mayor que lo reportada en otros centros de Estados Unidos de un 12%⁵ pero, menor que en Uganda y Sudáfrica en donde asciende hasta el 40%^{27,28}. Este resultado

se puede ver influenciado por otras variantes como recursos o el estado muy avanzado de enfermedad en que acuden los pacientes.

Para finalizar, la relación estadística entre el uso de antifúngicos por el paciente, por cualquier causa para fines de profilaxis infecciosa identificó que el uso de éstos fármacos no modifica el resultado de positividad del antígeno lateral de flujo a nivel sérico. Para tratar de comprobarlo se determinó el estadístico Phi con una significancia de 0.395, que es mayor a 0.05, no se rechaza la Hipótesis Nula de independencia entre las variables. Por ende no se puede aceptar ni rechazar la asociación. Deberá analizarse con más resultados ahora que la vigilancia incluirá más asintomáticos. (Ver tabla 7)

CONCLUSIONES

1. El porcentaje de positividad del ALF en LCR es de 8.64% con una incidencia de criptococosis meníngea estimada en al menos 0.11 casos por cada 100 pacientes con VIH y una letalidad de 29. %
2. En los casos tratados con antifúngicos, la terapia fue exitosa con fluconazol en 44.4% de los casos y de 55.6% con Anfotericina. No existe diferencia estadística entre Fluconazol vs Anfotericina desoxicolato, en relación a la mejoría del paciente.
3. La positividad del antígeno en sangre guarda menos relación con los CD4 por debajo de 200 que la positividad en LCR.

RECOMENDACIONES

1. Instaurar un sitio de vigilancia en las demás CAI a nivel departamental que favorezca mejor registro y medidas de acción oportunas antes tan devastadora infección, con el mantenimiento de esta vigilancia ampliando sitios centinelas regionales.
2. Modificar los criterios de tamizaje a todo paciente de nuevo ingreso independiente de los linfocitos CD4 antes de iniciar ARV
3. Colocación de máquina PIMA para recuento de linfocitos CD4 basales en la clínica de atención integral HEALF para dar seguimiento a la reconstitución en estos pacientes.
4. Medir tasas de éxito a los 12 meses y 24 meses para definir curación.
5. Traspaso de registro manual a electrónico para el personal de laboratorio como primer filtro de calidad para llenado de ficha epidemiológica, a fin de mitigar la aparición de múltiples pruebas solicitadas fuera de algoritmo determinado para identificar infección por Criptococo, además de facilitar el resultado de número de pacientes y no el número de pruebas, pues el beneficio estimado tiene que ir en función de los primeros.
6. Introducción de Anfotericina Liposomal y Flucitosina para manejo de Criptococosis meníngea, que se encuentran en los protocolos internacionales y son menos tóxicas para los pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Jarvis Joseph, Percival Ann, Bauman Sean, 25 de julio 2011, Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. HIV-AIDS, CID 2011:53.
2. Tanner David, Weinstein Melvin, Fedrociw Boris, et al. Comparison of kits for detection of cryptococcal antigen, Journal of clinical Microbiology, July 1994, p. 1680-1684.
3. Achembadchad, et al, Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients, treated with combinations antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infections. HIV-AIDS MAYOR ARTICLE, 23 SEPTIEMBRE 2011. 2012:54.
4. Dromer F, Mathoulin-Pelisser S, Fontaner A, Epidemiology of HIV-associated Cryptococcus in France. Comparison of the pre and post HAART eras. AIDS 2004; 18(3):555-62.
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, et. Al. Global Burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis; an updated analysis. LANCET Infec. Di 2017 May 5.
6. McKenney J. Bauman S, Neary B. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positive among patients with AIDS, United States, 1986-2012. Clinic Infect Dis. 2015 Mar; 60(6):959-65. Epub 2014 nov 24.
7. Lizarro Jairo, Patricia Escandon, Agudelo Clara Inés, Retrospective study of the epidemiology and clinical manifestation of Cryptococcus Gatti infections

in Colombia from 1997-2011. Noviembre 2014. Volumen 8. Issue 11. E 3272.

8. Mazariegos I, Enfermedades neurológicas oportunistas del paciente con SIDA en el Hospital Roosevelt, Guatemala, Universidad de San Carlos, Tesis de graduación, facultad de Medicina. 1998. 43p.
9. Amador Fernando-Lara. Revista Médica MD. Manejo de la hipertensión endocraneana en criptococosis meníngea en SIDA. Volumen 3. Octubre-diciembre 2011.
10. Universidad Nacional Autónoma de México, Artículos sobre Histoplasmosis y Criptococosis publicados por la Dra. Laura Rosio Castañón, 2011
11. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
12. Kasper Dennis, Fauci Anthony, Longo Dan, Principios de medicina interna, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 16ª. Edición. Año 2005. Tomo 1. Capítulo 186. Pago. 1313-1315.
13. Brooks Geo, Butel Janet, Morse Stephen, Microbiología médica de Jawetz, editorial Manual Moderno, edición 18. Traducida de edición 23 idioma inglés, año 2005. Sección V. páginas 643-645.
14. Park BJ, Marston BJ, Govender N. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS 2009; 23 (4): 525.

15. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Milonakys E... Update on epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 apr. 13(6):783-9. EPUB 2012.
16. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with AIDS. *Rev Infect Dis*. 1991; 13(1):64.
17. Meyohas MC, Roux P, Bollens D. Pulmonary Cryptococcosis localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clinic Infec Dis*. 1995; 21(3):628.
18. Ding YG, Fang H. Edematous erythema, subcutaneous plaques, and severe pain in lower extremities in an immunocompromised patient. *JAMA* 2013 Apr; 309(15):1632-3.
19. Cox GM, Perfect Jr. *Cryptococcus neoformans* and *Gattii* and *Trichosporum* species. In: Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. 9th edition. Edward LA (Ed). Arnold Press, London 1997.
20. Jeremy N. Day, M.D., Ph.D., Tran T.H. Chau, M.D. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. Published in final edited form as: *N Engl J Med*. 2013 April 4; 368(14): 1291–1302. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis.
21. Derek J Sloan, victoria Parris. Tropical and infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. UK. 13 de mayo del 2014.
22. Sloan D, Dlamini S, Paul N, Dedicoat M, The chocrane collaboration, Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an

emphasis on resource-limited settings (Review). Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

23. Pannee Pongsai a, Kalayanee Atamasirikul b, Somnuek Sungkanuparph a, *. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts*. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. British Infection Society. March 2010.03.015.
24. Peter R Kisenge ,Alexander T Hawkins ,Venance P Maro ,John PD Michele ^ ,Ndealilia S Swai ,Andpoint-reas Mueller y Eric R Houpt. . Bajo recuento de CD4 predice meningitis criptocócica en Tanzania. BMC Infectious Dis, 10 de mayo 2007. 7: 39.doi.org/10.1186/1471-2334-7-39.
25. Joan Rugemalia, Venance P., and Gibson Kapanda, et al. Cryptococcal antigen prevalence in HIV-infected Tanzanians: a cross-sectional study and evaluation of a point-of-care lateral flow assay. Tropical Medicine and International Health. volume 18 no 9 pp 1075–1079 september 2013.
26. Taseera Kabanda, Conrad Muzoora, Mark J. Siedner, and David R. Boulware. Point-of-Care Diagnosis and Prognostication of Cryptococcal Meningitis With the Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay on Cerebrospinal Fluid. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Mbarara University of Science and Technology, Uganda; Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston; HIV-AIDS. Clinical Infectious Diseases 2014; 58(1):113–6.
27. Jessica Hansen, Thomas R. Kozel. E. Susan Slechta, Large-Scale Evaluation of the Immuno-Mycologics Lateral Flow and Enzyme-Linked Immunoassays for Detection of Cryptococcal Antigen in Serum and

Cerebrospinal Fluid. Journal ASM.ORG. Clinical and Vaccine Immunology. January 2013 Volume 20 Number 1p. 52–55.

28. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM, and Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function (Review). Cochrane Library. Database of Systematic review. 2015. Issue 11.
29. Leenders AC, Daenen S, Janses RL, Anfotericina B Liposomal en comparación con Anfotericina B Desoxicolato en tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. PUB-Med, Oct. 1998.103(1):205-12.
30. Elizabeth Castañeda y Jairo Lizarazu, Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis, Infecto.2012; 16(sulp 3): 123-125
31. Mapa Situacional MINSA, Nicaragua, Sistema de información de vigilancia epidemiológica. Obtenido de: <http://www.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud/>.
32. Contreras Mendoza Yuvixia, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú, Factores de riesgo asociados a criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Hipólito Unanue, 2010-2015.
33. Muller M, Wandel S. Lancet Inf. Dis. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting therapy for HIV infection; a systematic review and meta-analysis. 2010; 10(4):251.

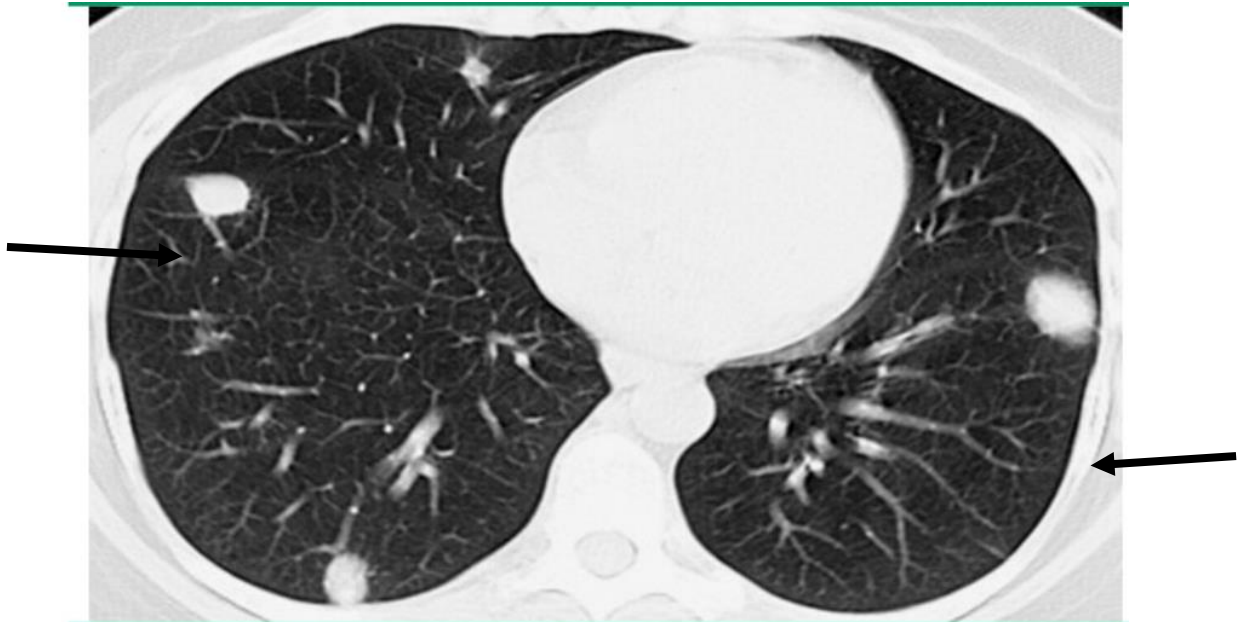
ANEXO 1.

Foto No. 1

TAC DE TORAX.

Se observan imágenes nodulares en parénquima pulmonar (Flechas negras).

Imagen tomada :



Lindall R Hartman, Nadrous H. et al. Pulmonary Cryptococcus CT findings in immunocompromised patients. Radiology 2005;236:326. Copyright 2005 Radiology Society of North America.

Anexo 1. Foto No. 2

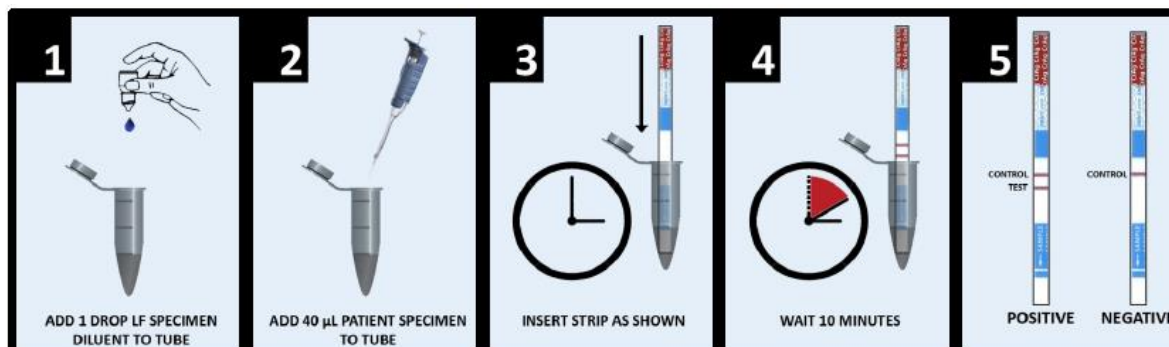
Fotografía en donde se evidencian lesiones nodulares de distinto tamaño, umbilicadas, similares a molusco contagioso, propias de criptococosis cutánea.



Obtenido de www.visualdx.com. Copyright logical images, Inc. 2018 UptoDate, Inc.

Anexo 1. Foto No. 3

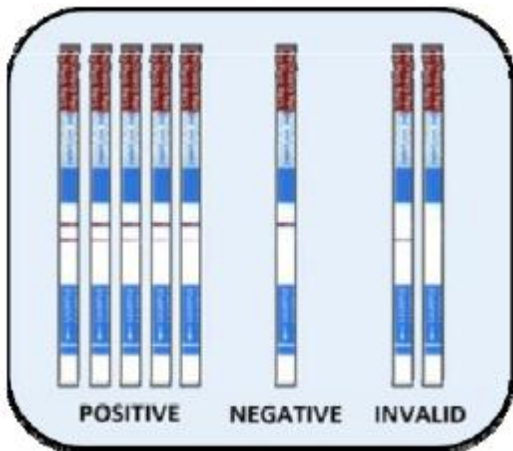
Esquema para realización de ALF



Obtenido de *Manufacturing Diagnostic For Chance*. Prospecto para la realización de Antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus neoformans/Gatii*. REF CR2003. Schiffgraben 41. 30175 Hannover, Alemania.

Anexo 1. Foto No. 4

Resultado de tira reactiva de ALF.



Obtenido de *Manufacturing Diagnostic For Chance*. Prospecto para la realización de Antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus neoformans/Gatii*. REF CR2003. Schiffgraben 41. 30175 Hannover, Alemania.

Anexo 1. tabla 1

Registro de resultados de laboratorio, para el diagnóstico de histoplasmosis y criptococosis

Código caso	Edad	Sexo		Antígeno de <i>Histoplasma</i>					Antígeno de <i>Cryptococcus</i>						
		M	F	Muestra		Fecha (DD/MM/AA)	Resultado		Concentración	Muestra		Fecha (DD/MM/AA)	Resultado		Observaciones
				S	O		Pos	Neg		S	O		Pos	Neg	

Ficha de registro para casos sospechosos o confirmados de histoplasmosis y criptococosis																											
Código país: () Código institución: () Código del caso: () Fecha de ingreso: (DD) (MM) (AA) Sexo (M) Lugar de residencia: País: Estado: Ciudad: Edad (años):																											
Antecedentes del caso																											
Factores de riesgo: Exposición a excretas de aves: (Si) (No) (ND) Exposición a guano de murciélago: (Si) (No) (ND) Remoción de tierra: (Si) (No) (ND) Trabajo demolición: (Si) (No) (ND) Visita a cuevas: (Si) (No) (ND) Viajes previos: (Si) (No) (ND) ¿Dónde? _____ Otros: (Si) (No) (ND) ¿Cuál? _____		Diagnóstico del VIH: VIH: (Si) (No) (ND) Fecha de diagnóstico: (DD) (MM) (AA) Valor CD4: Valor Carga viral VIH: _____ ¿Ha tomado terapia antirretroviral? () Si, tomando actualmente () Si, previamente. ¿Cuánto tiempo? Desde: hasta: _____ () Nunca Infecciones oportunistas: (Si) (No) ¿Cuál? _____																									
Comorbilidades: Enfermedad inmunosupresora: (Si) (No) (ND); Seleccione: Autoinmunidad (); trasplante (); Uso esteroideos (); Cáncer () Diabetes: (Si) (No) (ND) EPOC: (Si) (No) (ND) Tuberculosis: (Si) (No) (ND) Otros: (Si) (No) (ND) ¿Cuál?: _____		Infecciones previas con micosis: Infecciones micóticas: (Si) (No) ¿Cuál? Fecha: MM/AAAA Antifúngico profiláctico: (Si) (No) ¿Cuál? Fecha: MM/AAAA Tratamiento Antifúngico: (Si) (No) ¿Cuál? Fecha: MM/AAAA																									
Hallazgos clínicos y de laboratorio																											
Manifestaciones clínicas: <i>Constitucionales</i> Fiebre: (Si) (No) (ND) Cefalea: (Si) (No) (ND) Pérdida de peso: (Si) (No) (ND) Síndrome de desgaste: (Si) (No) (ND) <i>Respiratorios</i> Tos: (Si) (No) (ND) Disnea: (Si) (No) (ND) Expectoración: (Si) (No) (ND) Falla respiratoria: (Si) (No) (ND) Otros respiratorios: (Si) (No) (ND) ¿Cuál?: _____ <i>Gastrointestinales</i> Vómito: (Si) (No) (ND) Diarrea: (Si) (No) (ND) Dolor abdominal: (Si) (No) (ND) Hepatomegalia: (Si) (No) (ND) Esplenomegalia: (Si) (No) (ND)		Manifestaciones clínicas: <i>Piel y mucosas</i> Úlceras piel: (Si) (No) (ND) Pápulas en piel: (Si) (No) (ND) Eritema nodoso: (Si) (No) (ND) Otros lesiones en piel: (Si) (No) (ND) ¿Cuál?: _____ Lesiones en mucosa oral: (Si) (No) (ND) Lesiones en otras mucosa: (Si) (No) (ND) ¿Cuál?: _____ <i>Neurológicos</i> Alteración visual: (Si) (No) (ND) Alteración nervios craneales: (Si) (No) (ND) Estado mental alterado: (Si) (No) (ND) Rigidez de nuca: (Si) (No) (ND) Convulsiones: (Si) (No) (ND) <i>Inmunológica</i> Adenopatías: (Si) (No) (ND) ¿Cuál?: _____																									
Valores de exámenes de laboratorio																											
<i>Hematología</i> Hb: _____ PQT: _____ G. blancos: _____ Rto. CD4: _____ C. viral VIH: _____ Ferritina: _____		<i>Función hepática y renal</i> AST: _____ ALT: _____ LDH: _____ Bilirrubina total: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ Albúmina: _____																									
<i>Función respiratoria</i> Gas: arterial/venoso pH: _____ PaO ₂ : _____ PaCO ₂ : _____ Lactato: _____ Saturación de O ₂ : _____		<i>Punción lumbar (realizada) (no realizada)</i> Presión: _____ Proteína: _____ Glucosa: _____ Leucocitos: _____ Gram: (Si) (No) (ND) ¿Qué? _____ Cultivo _____																									
Ayudas diagnósticas																											
Diagnóstico: DD/MM/AA Tinta china: (Pos +) (Neg -) (ND) Coloraciones especiales: (Cripto) (Histo) (ND) Cultivo para hongos: (Cripto) (Histo) (ND) Serología inmunodifusión: (Pos +) (Neg -) (ND) Serología F. complemento: (Pos +) (Neg -) (ND) Antígeno de <i>Histoplasma</i> : (Pos +) (Neg -) (ND) Antígeno de <i>Cryptococcus</i> : (Pos +) (Neg -) (ND) Otros:		<table border="1"> <tr> <td>[tejido]</td> <td>[fluido corporal]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[tejido]</td> <td>[fluido corporal]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[tejido]</td> <td>[fluido corporal]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[suero]</td> <td>[LCR]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[suero]</td> <td>[LCR]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[suero]</td> <td>[orina]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[suero]</td> <td>[LCR]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> <tr> <td>[suero]</td> <td>[fluido corporal]</td> <td>DD/MM/AA</td> </tr> </table>		[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA	[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA	[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA	[suero]	[LCR]	DD/MM/AA	[suero]	[LCR]	DD/MM/AA	[suero]	[orina]	DD/MM/AA	[suero]	[LCR]	DD/MM/AA	[suero]	[fluido corporal]	DD/MM/AA
[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA																									
[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA																									
[tejido]	[fluido corporal]	DD/MM/AA																									
[suero]	[LCR]	DD/MM/AA																									
[suero]	[LCR]	DD/MM/AA																									
[suero]	[orina]	DD/MM/AA																									
[suero]	[LCR]	DD/MM/AA																									
[suero]	[fluido corporal]	DD/MM/AA																									
Rayos X de tórax: Normales () Alterados () (ND) ¿Cuál alteración?: _____ Tomografía de tórax: Normales () Alterados () (ND) ¿Cuál alteración?: _____ Tomografía de abdominal: Normales () Alterados () (ND) ¿Cuál alteración?: _____ Tomografía cerebral: Normales () Alterados () (ND) ¿Cuál alteración?: _____ Ultrasonido abdominal: Normales () Alterados () (ND)																											
Diagnóstico y tratamiento antifúngico actual																											
Diagnóstico: Nuevo: (Si) (No) (ND) Recaída/reinfección: (Si) (No) (ND) Fecha diagnóstico previo: MM/AA Hospitalizado: (Si) (No) (ND) Fecha hospitalización: DD/MM/AA		Tratamiento: Anfotericina B deoxicolato: Dosis: Tiempo de tratamiento en días: _____ Anfotericina B Liposomal: Dosis: Tiempo de tratamiento en días: _____ Itraconazol: Dosis: Tiempo de tratamiento en días: _____ Fluconazol: Dosis: Tiempo de tratamiento en días: _____ Otro: ¿Cuál?: Dosis: Tiempo de tratamiento en días: _____																									
Clasificación CIE-10 del caso																											
B390 - Infección pulmonar aguda debida a <i>H. capsulatum</i> () B391 - Infección pulmonar crónica debida a <i>H. capsulatum</i> () B393 - Infección diseminada debida a <i>H. capsulatum</i> () B399 - Histoplasmosis, no especificada ()		B45.7 - Criptococosis diseminada o generalizada () B45.0 - Criptococosis pulmonar () B45.1 - Criptococosis cerebral, meningitis, meningocerebral () B45.9 - Criptococosis (infección) ()																									
Severidad de la enfermedad y desenlace del paciente																											
Apoyo respiratorio durante el ingreso: BiPAP () Intubación () Ingreso a la UCI: (Si) (No) (ND); Cuántos días en UCI _____		Resultado de la terapia: Éxito () Falla () Recaída () Condición al egreso: Vivo () Muerto () No dato () Días internado: _____ Fecha egreso: DD/MM/AA																									
Responsable de diligenciar la encuesta: Nombre: _____ Fecha de diligenciamiento: (DD) (MM) (AA) Correo electrónico: _____ Teléfono: _____																											

ANEXO 2. RESULTADOS. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla No.1. Positividad sérica e Incidencia de criptococemia en PVIH atendidos o referidos a CAI-HEALF, de diciembre 2016 a diciembre 2017. *

AÑO	Número de positivos de Criptococo sérico	Porcentaje de Positividad	Pacientes con VIH nacional*	Cálculo de Incidencia**
2017	31	19.13%	12,667.00	0.24

Número de positivos en sangre

*Vigilancia Epidemiológica Nacional.

** Por cien personas con VIH

* En base a población estudiada.

** Datos obtenidos en base a Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
<http://www.MINSA.Gob.ni/mana-de-padecimiento-de-salud>

Tabla No. 2.

Positividad en LCR e Incidencia de Criptococosis meníngea en PVIH atendidos o referidos a CAI_HEALF de diciembre 2016 a diciembre 2017.

AÑO	Número de positivos de Criptococo en LCR	Porcentaje de Positividad	Pacientes con VIH nacional*	Cálculo de Incidencia**
2017	12	13.5%	12,667.00	0.11

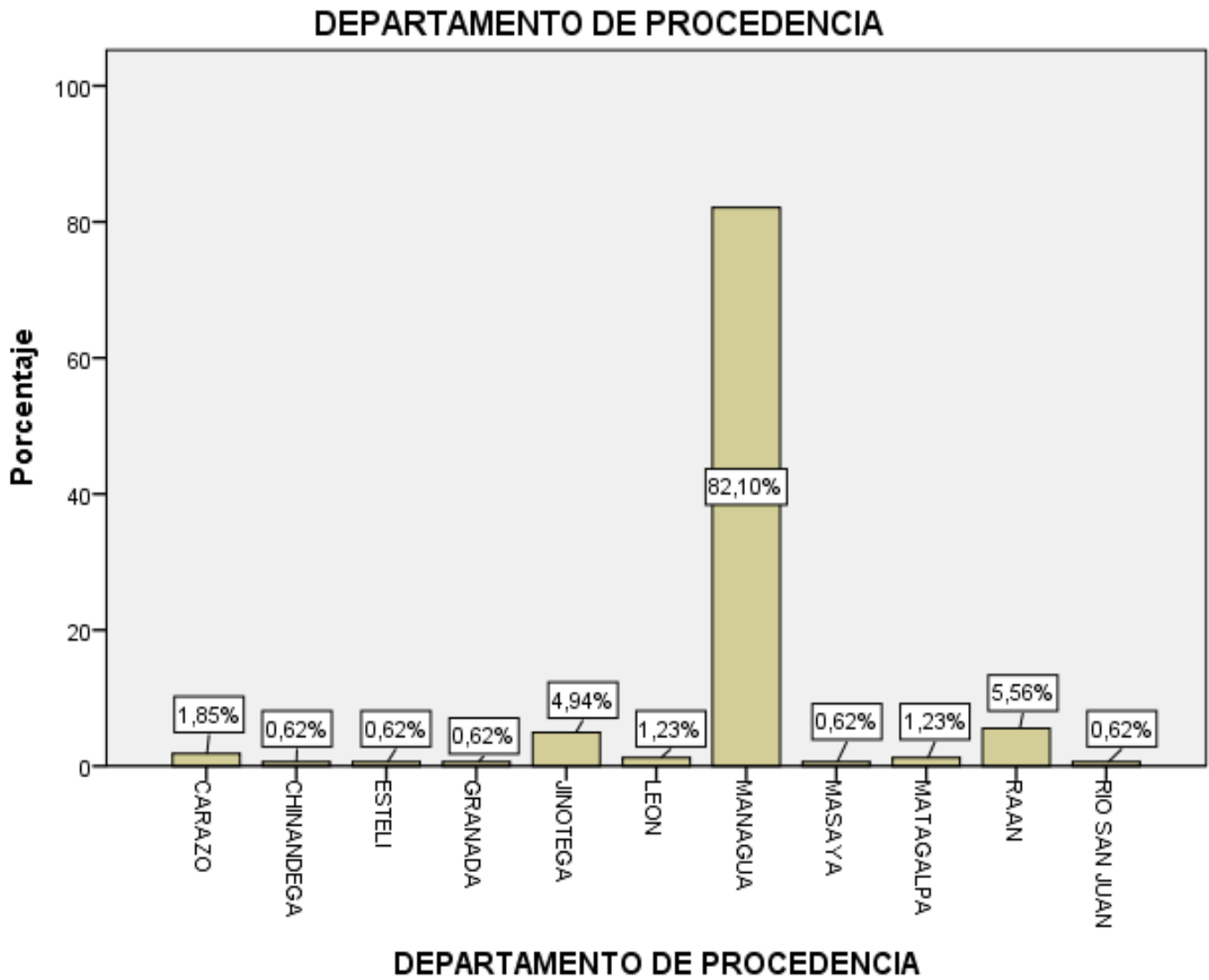
Fuente: Instrumento de recolección/Base de datos SPSS V22.0

*Vigilancia Epidemiológica Nacional.

** Por cien personas con VIH

GRAFICO 1.

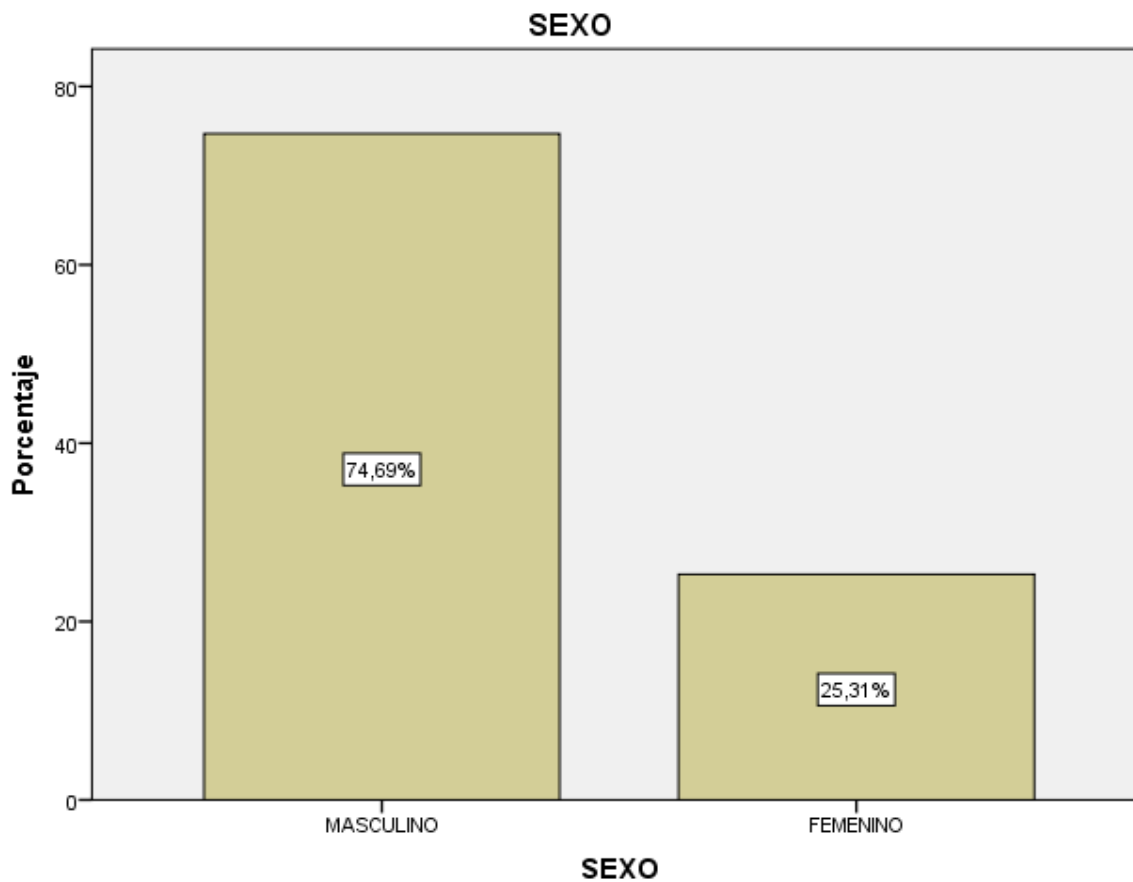
Procedencia de Pacientes VIH muestreados para antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus spp* en CAI-HEALF en el período diciembre2016-diciembre2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

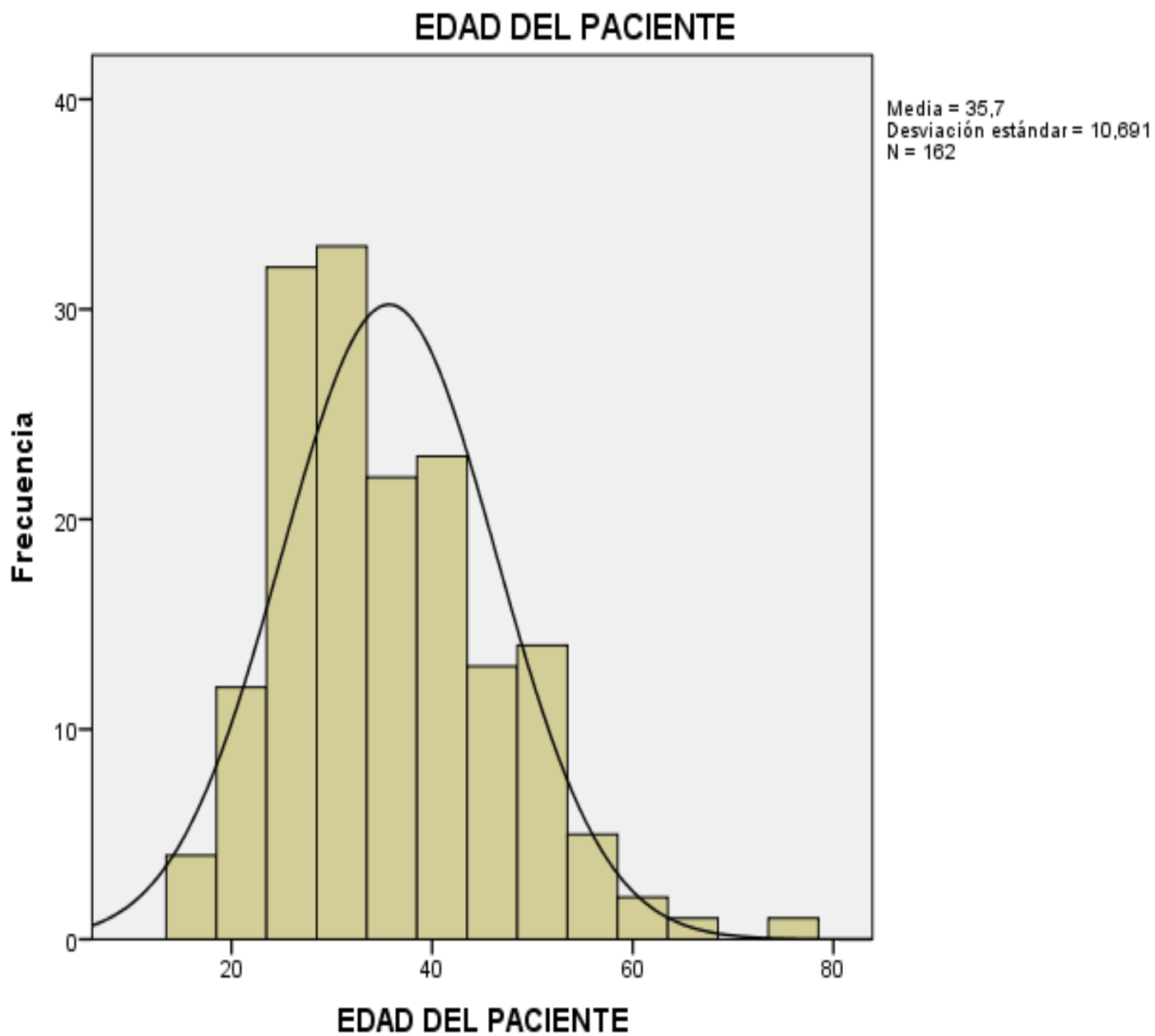
GRAFICO 2.

Sexo de la población VIH estudiada en búsqueda de criptococosis en CAI_HEALF diciembre 2016-diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

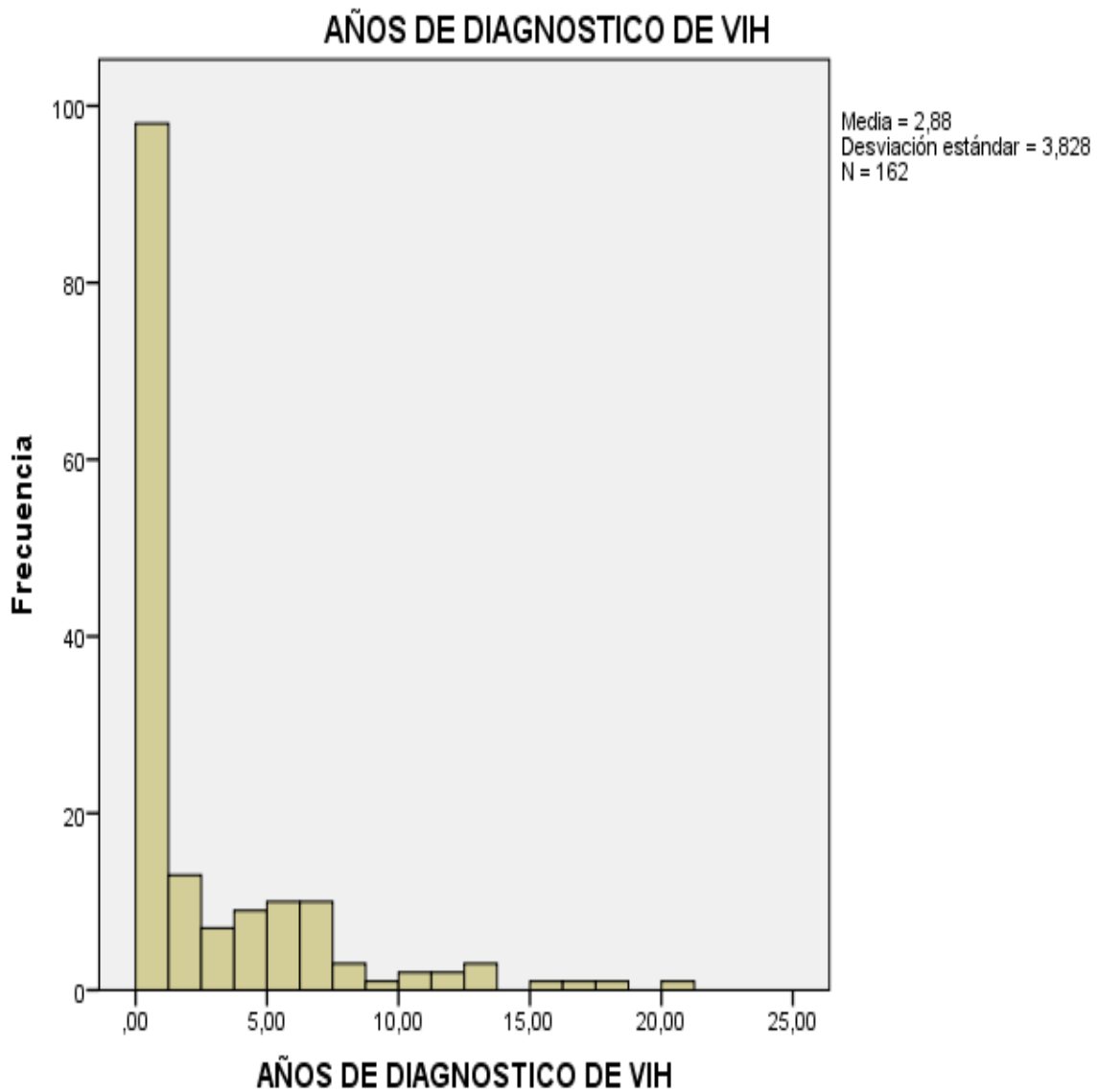
Gráfico 3. Histograma sobre rango de edades de pacientes con VIH estudiados con ALF para Criptococo en CAI-HEALF diciembre 2016-diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptocosis

Grafico 4.

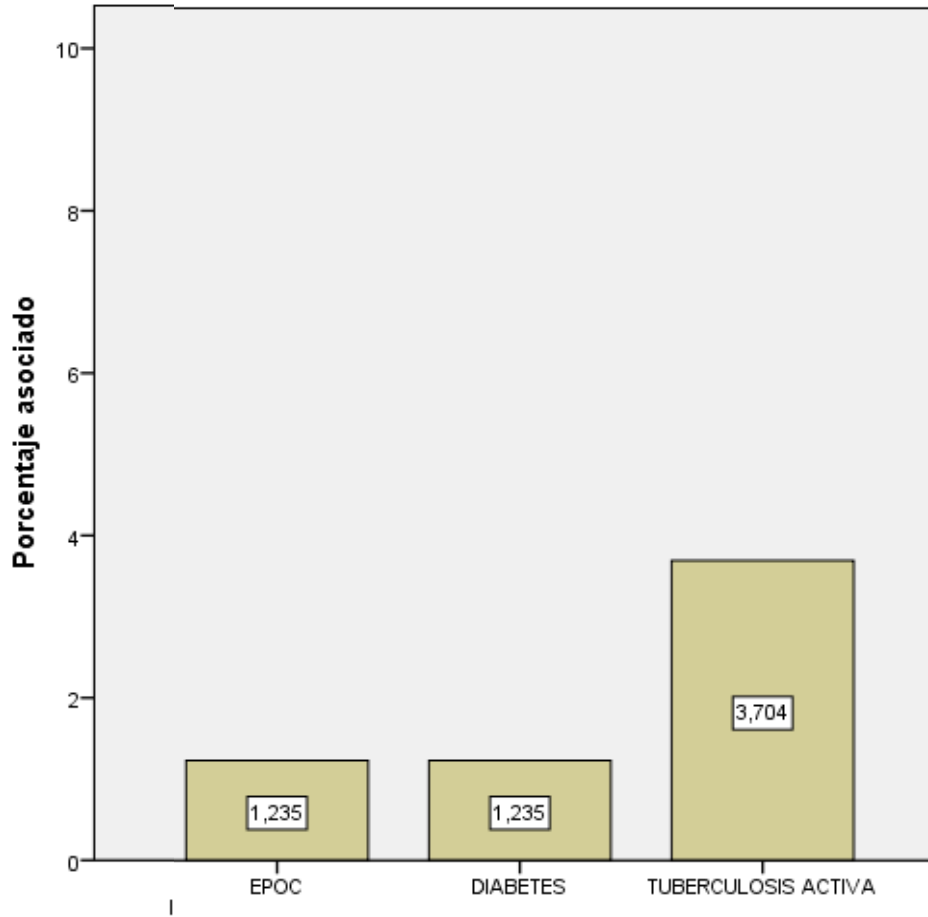
Tiempo en Años de diagnóstico de VIH de los pacientes captados para toma de Antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus* spp.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Gráfico 5

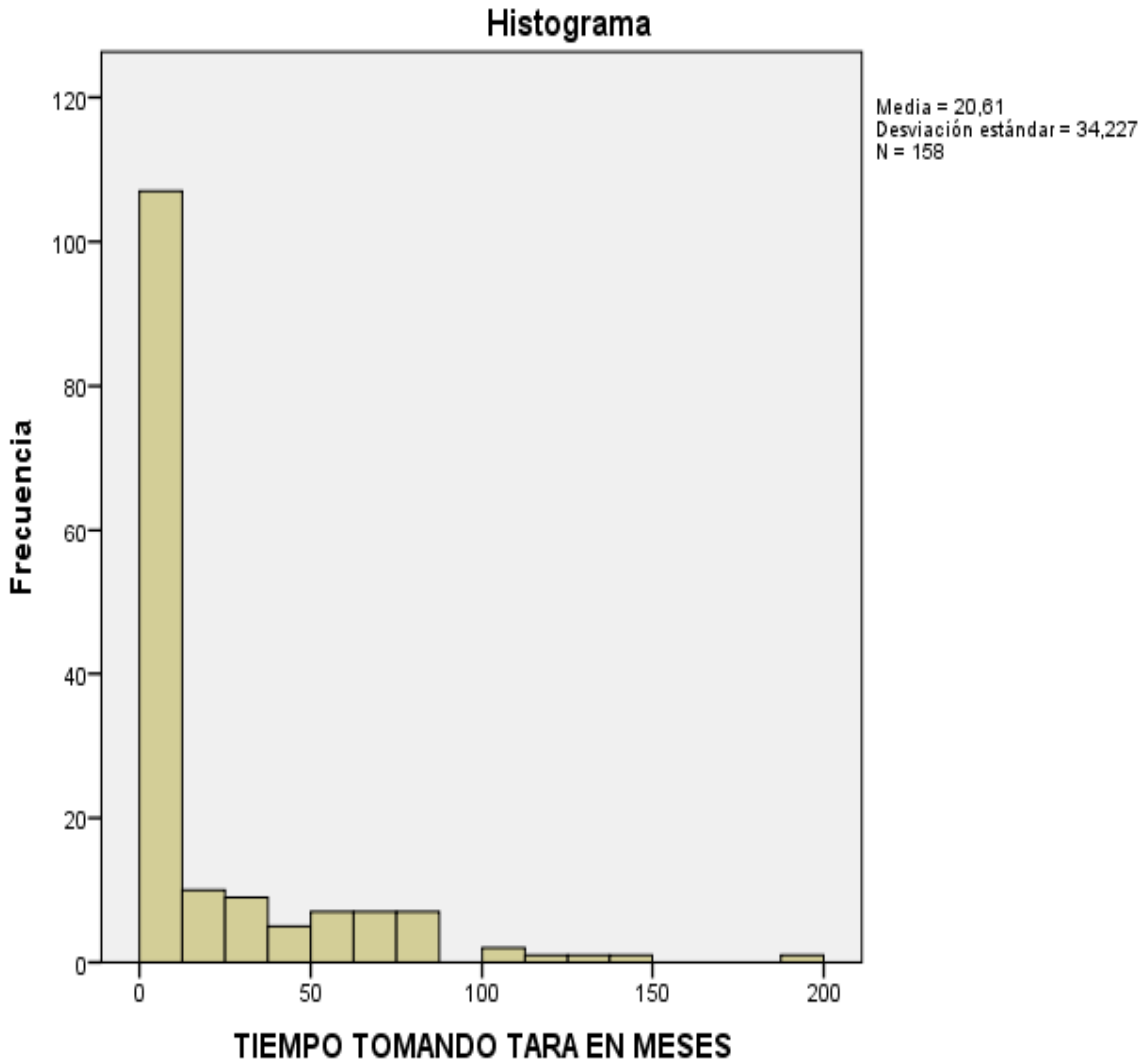
Comorbilidades de tipo no neurológica presentes en PVIH captados para toma de



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Gráfico 6.

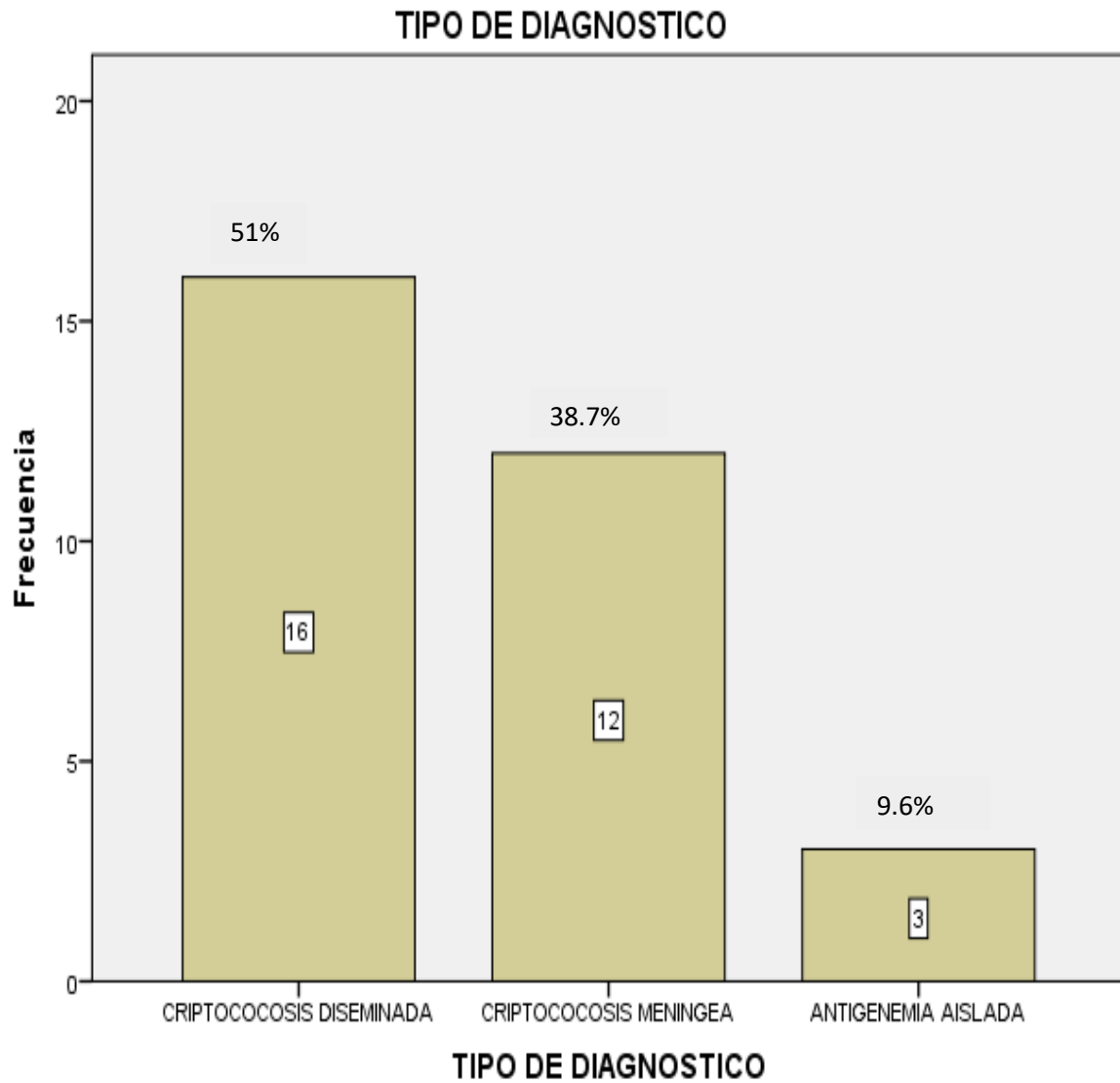
Recuento de tiempo en meses consumiendo TARA al momento de toma de muestra del ALF en CAI_HEALF. Diciembre 2016-diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

GRAFICO 7

Número de pacientes positivos para el Antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus spp* según tipo de diagnóstico en PVIH de CAI-HEALF. Período diciembre 2016-diciembre 2017



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Tabla 3.

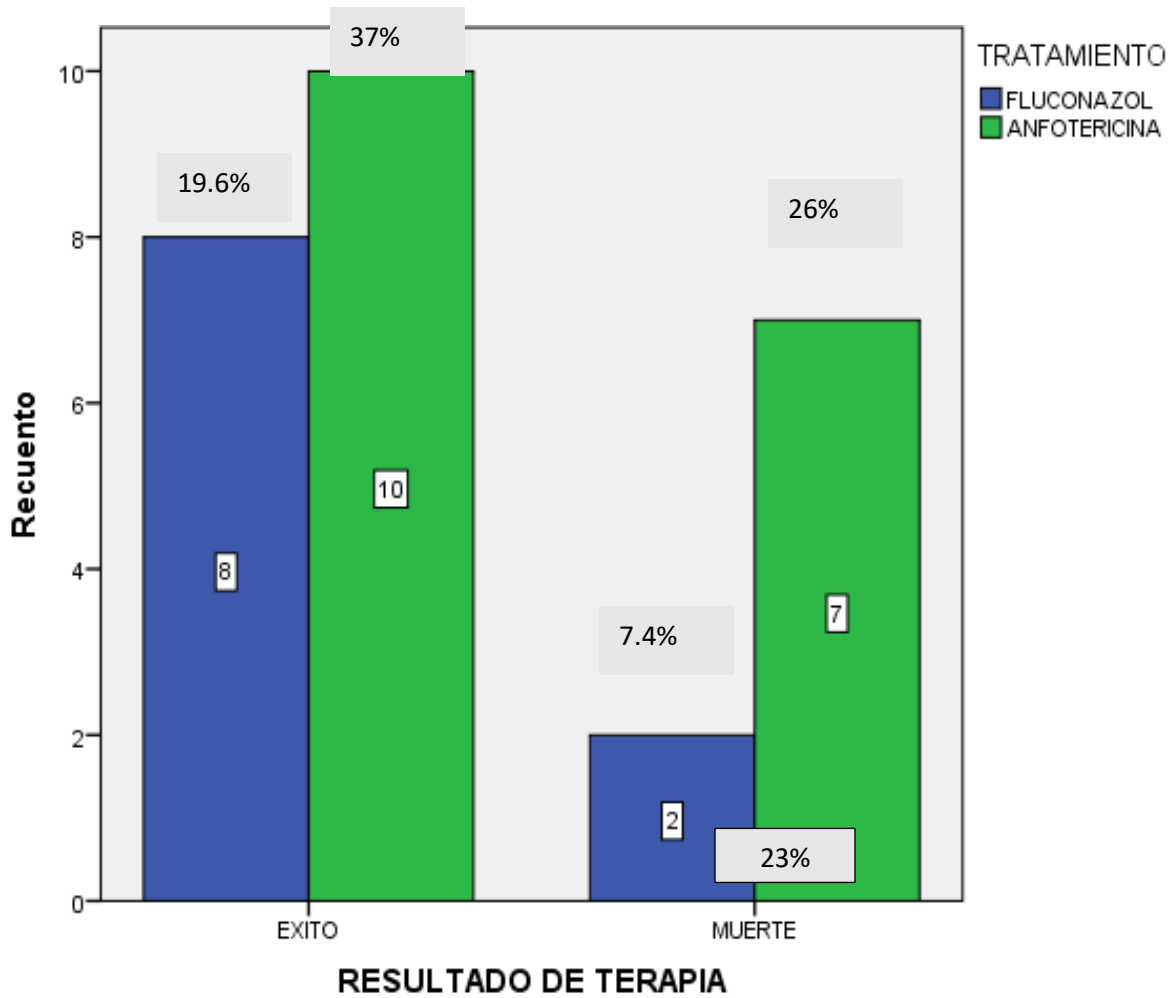
Número de pruebas con antigenemia positiva para *Cryptococcus* spp que resultaron negativas en LCR

ANTIGENO LATERAL DE FLUJO	ANTIGENO LATERAL DE FLUJO
LCR	SERICO
	positivo
	31
positivo	14
negativo	17

Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Grafico No.8.

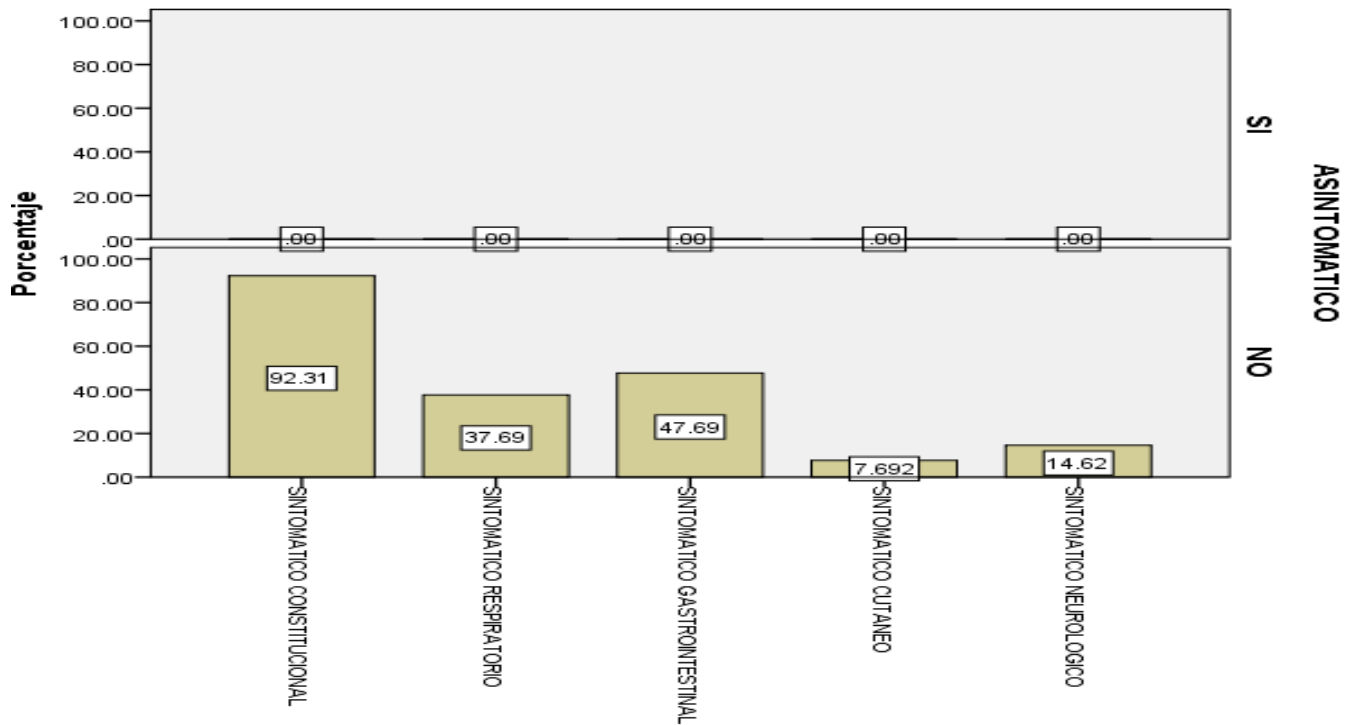
Resultados iniciales de terapia con anti fúngicos para la criptococosis meníngea en PVIH en HEALF. Diciembre 2016-diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Gráfico 9

Presencia de sintomatología por aparatos y sistemas en PVIH captados para toma de antígeno lateral de flujo diciembre 2016-diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptocosis

TABLA 4

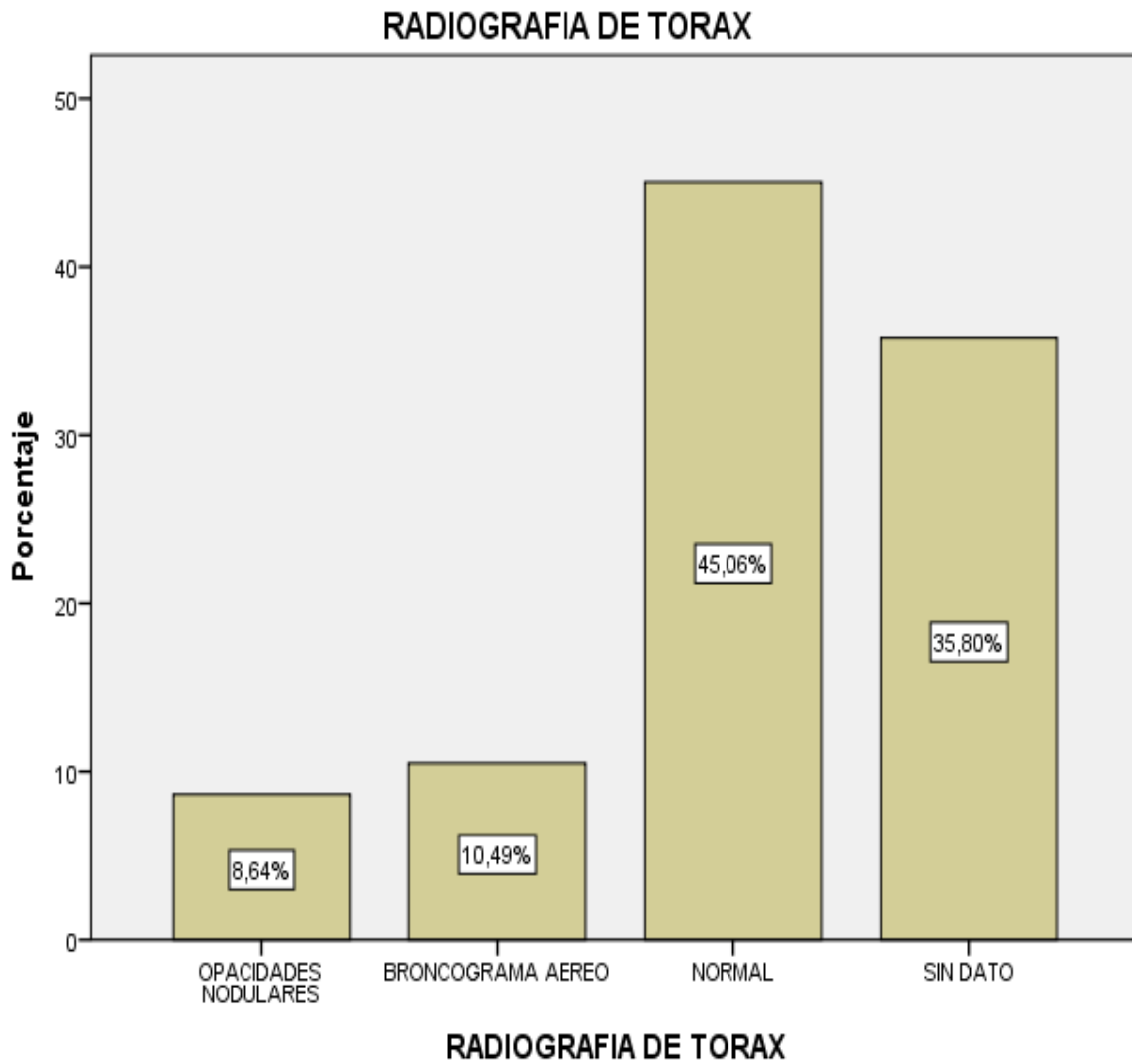
Relación clínica de cefalea con positividad de Antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus spp* en LCR en PVIH estudiada en CAI-HEALF Diciembre 2016-diciembre 2017.

		TUVO CEFALEA		Total	
		SI	NO		
CRIPTOCOCOSIS MENINGEA	SI	Recuento	11	0	11
		% dentro de CRIPTOCOCOSIS MENINGEA	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de TUVO CEFALEA	45,8%	0,0%	39,3%
		% del total	39,3%	0,0%	39,3%
	NO	Recuento	13	4	17
		% dentro de CRIPTOCOCOSIS MENINGEA	76,5%	23,5%	100,0%
		% dentro de TUVO CEFALEA	54,2%	100,0%	60,7%
		% del total	46,4%	14,3%	60,7%
	Total	Recuento	24	4	28
		% dentro de CRIPTOCOCOSIS MENINGEA	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de TUVO CEFALEA	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	85,7%	14,3%	100,0%	

Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptocosis

Gráfico 10.

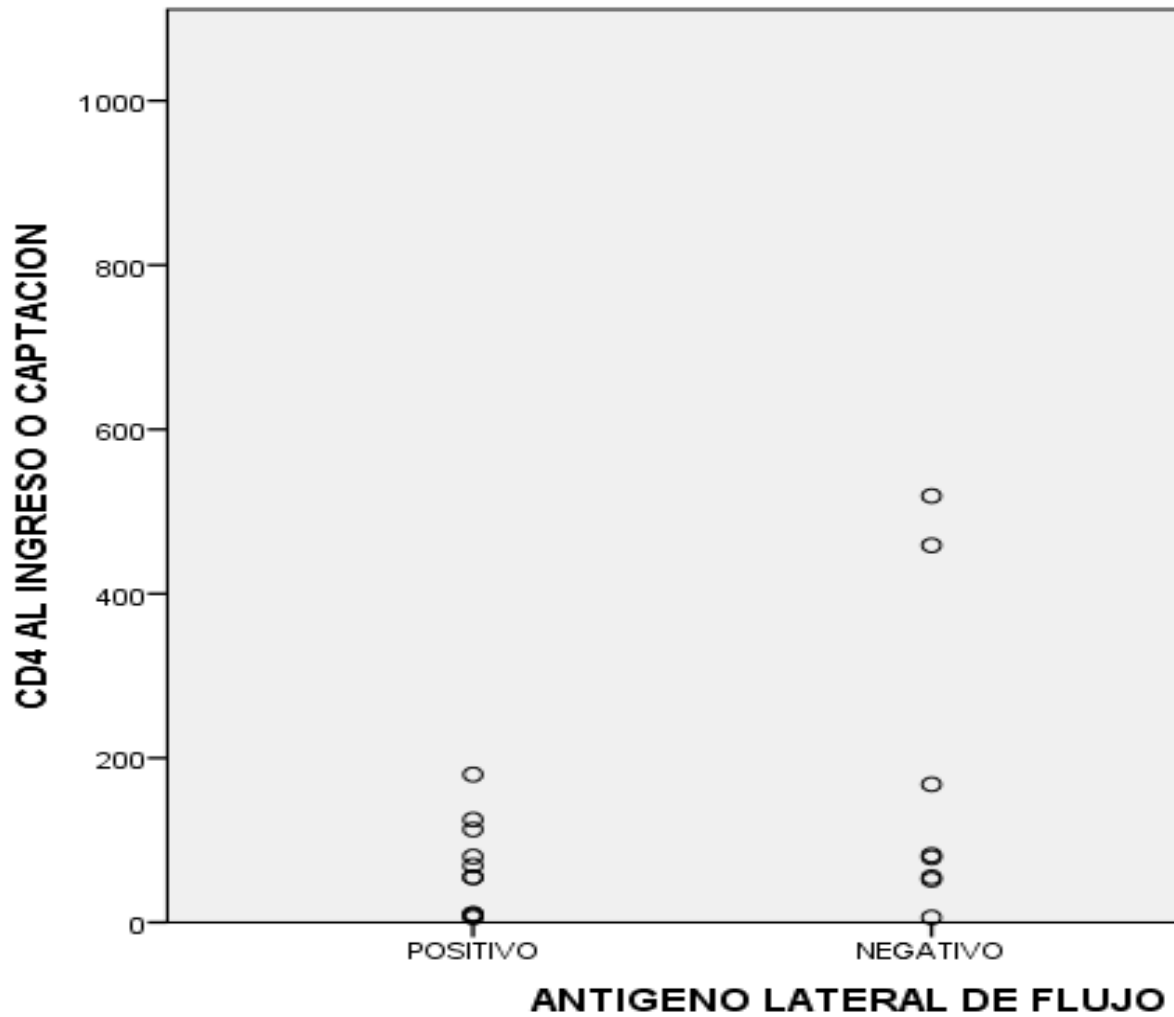
Hallazgos radiológicos de PVIH muestreados para antígeno lateral de flujo al momento de captación por C



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

GRÁFICO 11

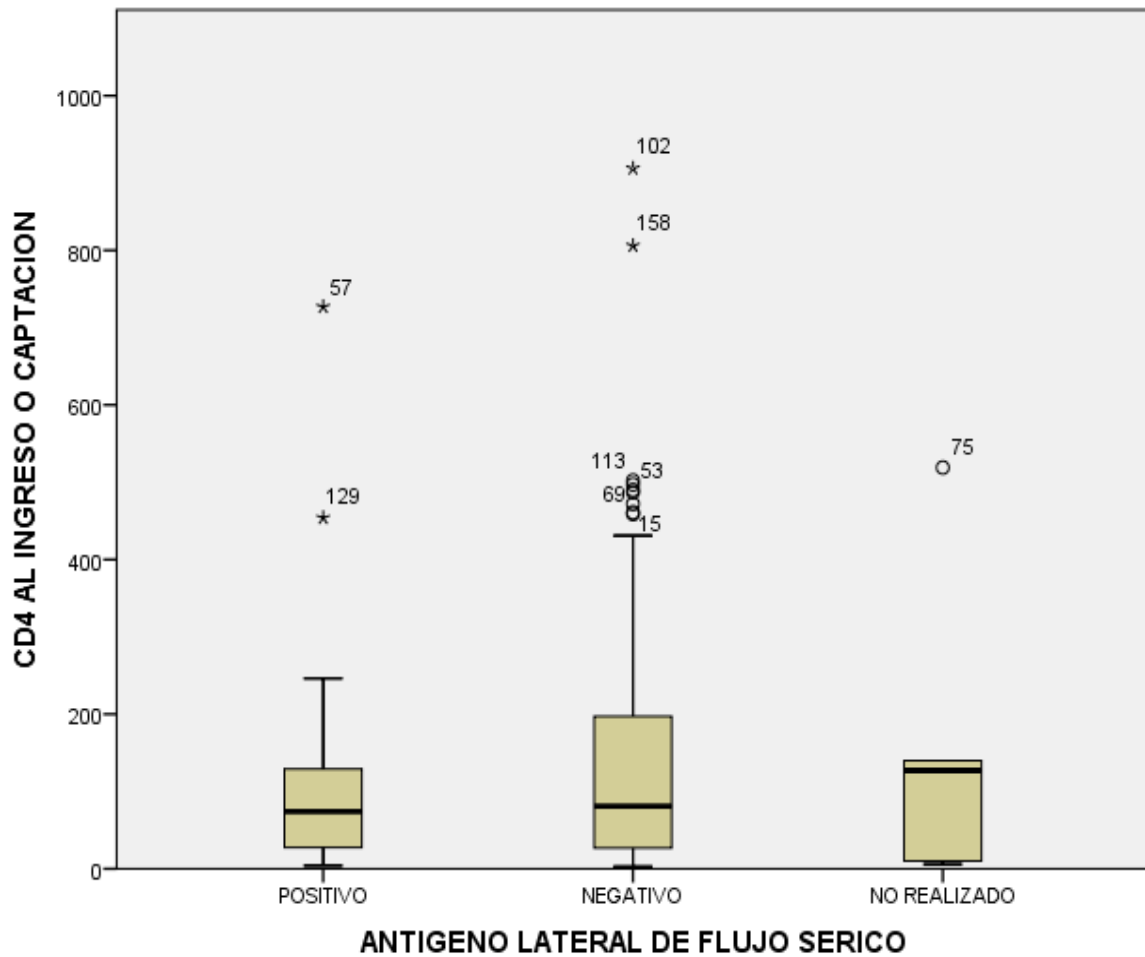
Resultados positivos de antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus spp* en LCR según recuentos de CD4 al ingreso o captación PVHI atendidos en CAI HEALF de diciembre 2016 a diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Gráfico 12

Resultados positivos de antígeno lateral de flujo para *Cryptococcus spp* en suero según recuentos de CD4 al ingreso o captación PVHI atendidos en CAI HEALF de diciembre 2016 a diciembre 2017.



Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptocosis

Tabla 5.

Prueba estadística de asociación entre valor de CD4 y la positividad de Antígeno lateral de flujo sérico.

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Zscore: CD4 AL	Se asumen varianzas iguales	17	.089	-.68398183
INGRESO O CAPTACION	No se asumen varianzas iguales	7.844	.157	-.68398183

Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

Tabla 6.

Prueba estadística de asociación entre valor de CD4 y la positividad de Antígeno lateral de flujo en LCR

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Zscore: CD4 AL INGRESO O CAPTACION	Se asumen varianzas iguales	144	.326	-.20599347
	No se asumen varianzas iguales	43.845	.302	-.20599347

*Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de
Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis*

Tabla 8

Relación entre positividad de antígeno lateral de flujo y consumo de fluconazol profiláctico.

			POSITIVO	NEGATIVO
ANTIFUNGICO PROFILACTICO	SI	Recuento	6	20
		% dentro de ANTIFUNGICO PROFILACTICO	23,1%	76,9%
	NO	% dentro de ANTIGENO LATERAL DE FLUJO SERICO	24,0%	16,8%
		% del total	4,2%	13,9%
ANTIFUNGICO PROFILACTICO	SI	Recuento	19	99
		% dentro de ANTIFUNGICO PROFILACTICO	16,1%	83,9%
	NO	% dentro de ANTIGENO LATERAL DE FLUJO SERICO	76,0%	83,2%
		% del total	13,2%	68,8%
Total	SI	Recuento	25	119
		% dentro de ANTIFUNGICO PROFILACTICO	17,4%	82,6%
	NO	% dentro de ANTIGENO LATERAL DE FLUJO SERICO	100,0%	100,0%
		% del total	17,4%	82,6%

*Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de
Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis*

Tabla 9.

Medidas estadísticas de asociación entre positividad del antígeno lateral de flujo y el consumo de fluconazol profiláctico en pacientes captados en CAI-HEAL diciembre 2016-diciembre 2017

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,071	,395
	V de Cramer	,071	,395
N de casos válidos		144	

Fuente: Base de datos SPSS V. 22.0 Instrumento de Recolección sobre incidencia y evolución de criptococosis

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCION	MEDIDA
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del contacto medico a estudio	-15-20
		-21-35
		-36-45
		>45 años
Status VIH	Infección con virus de inmunodeficiencia humana	-Reactor
		-No reactor
Categoría clínica	De acuerdo a clasificación de OMS 1994	-A
		-B
		-C
Infecciones fúngicas previas	Antecedente documentado, sospechado y tratado de cualquier infección fúngica referido por el paciente	-histoplasmosis
		-criptococosis
		-candidiasis
		-otro
Comorbilidades actuales de tipo infeccioso	Infecciones documentadas durante el proceso de estudio.	-Bacterianas no TB
		-Bacterias TB
		-Virales
		-Parasitarias

Comorbilidades actuales de enfermedades crónicas no transmisibles	Enfermedades diagnosticadas previamente de tipo no transmisible	<ul style="list-style-type: none"> -Diabetes -Hipertensión -Epilepsia -Cáncer -Otro
Sintomatología para infección fúngica	Síntomas dominantes referidos por el paciente en distintos órganos y sistemas que constituyan el motivo o queja principal	<ul style="list-style-type: none"> -Respiratoria -Cutánea -Neurológica -Linfática -Digestiva
Status para Criptococo	Resultado mediante ALF tanto sérico como en LCR	<ul style="list-style-type: none"> -Positivo -Negativo
Tratamiento recibido	Esquemas terapéuticos empleados posterior al diagnóstico de infección fúngica	<ul style="list-style-type: none"> -Fluconazol -Itraconazol -Anfotericina B.
Respuesta terapéutica	Condición clínica determinada posterior a la implementación de anti fúngicos	<ul style="list-style-type: none"> -mejoría clínica -ausencia de síntomas -Fallecido

Resultado de ALF	Conjugación de sintomatología y resultado sérico de ALF contra Criptococo.	<ul style="list-style-type: none"> -Antigenemia aislada -Criptococosis diseminada -Criptococosis meníngea -Criptococosis pulmonar
Exploración radiológica	Hallazgos imagenológicos propios de criptococosis pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> -nódulos, masas -infiltrados (vidrio esmerilado) -derrame pleural