

## Meningitis Criptocócica y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Nacional Dos de Mayo

ALEJANDRO FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, ALEJANDRA PARHUANA, MARÍA VÁSQUEZ,  
PILAR SIMÓN<sup>2</sup>, JOSÉ CASTRO<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina San Andrés, Hospital Nacional General Dos de Mayo. <sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Medicina - UNMSM Lima - Perú. <sup>3</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### RESUMEN

**Objetivos:** Demostrar la incidencia de meningitis criptocócica (MC) en los pacientes fallecidos con infección por VIH estadio SIDA en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM).

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 21 pacientes fallecidos con MC y SIDA entre enero de 1991 a diciembre de 1994 en el HNDM.

**Resultados:** La incidencia de MC en pacientes con SIDA fue 10,2%. Todos fueron varones, siendo la mayor frecuencia entre 26 y 30 años de edad. Los factores de riesgo encontrados fueron: homosexuales 38%, bisexuales 33,3% y comportamiento heterosexual promiscuo 26,6%. Además; en 38% de los pacientes, se halló uso frecuente de alcohol, pasta de coca y marihuana. En todos los pacientes se detectó prueba de Elisa y Western Blot para VIH. El diagnóstico de MC se hizo por el hallazgo del criptococo en el LCR, examen directo 76,2%, cultivo 14,2%, y por ambos métodos en 8,5%. En 61,9% de pacientes se encontró linfopenia y en el 62,0% hipoalbuminemia.

**Conclusiones:** La MC es una asociación frecuente en pacientes infectados con el VIH en estadio SIDA, con alta mortalidad. La población más afectada es el sexo masculino, con mayor predominancia entre los 26 a 30 años. La población heterosexual promiscua actualmente es afectada en un porcentaje importante. Los signos y síntomas más frecuentes fueron cefalea, náuseas, vómitos y malestar general. La linfopenia y la hipoalbuminemia sérica son parámetros de mal pronóstico. El período de supervivencia fue menor de un año en el 90,5% de los pacientes.

*Palabras claves:* Meningitis Criptocócica, SIDA.

### CRIPTOCOCCUS MENINGITIS AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY, EXPERIENCE AT THE HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO IN LIMA, PERU.

#### SUMMARY

**Objectives:** To determine the incidence of cryptococcus meningitis (CM) in patients who died with HIV infection stage AIDS at the Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM).

**Methods:** A retrospective study of 21 patients who died with CM and AIDS since January 1991 until December 1994 at the HNDM.

**Results:** The incidence of CM in patients with AIDS was 10,2%. All were males. The highest incidence was between 26 and 30 years. Risk factors found were: homosexuality in 38%, bisexuality in 33,1%, and heterosexuality promiscuous in 26,6%. In addition, 38% of the patients showed alcohol, cocaine and marijuana abuse. ELISA and Western Blot tests for HIV were used. The diagnosis of CM was made by finding cryptococcus neoformans in CSF, by direct exam, 76,2%; by culture, 14,2% and by both methods 8,5%. We found lymphocytopenia in 61,9% of patients and hypoalbuminemia in 62,0%.

**Conclusions:** CM is a frequent complication of HIV stage AIDS, with high mortality rates. Males are more affected, with highest predominance between 26 and 30 years. The heterosexual promiscuous population is importantly affected. Most frequent symptoms were headache, nausea, vomiting and general malaise. Serum lymphocytopenia and hypoalbuminemia are bad prognosis predictors. Survivorship was less than a year in 90,5%.

*Key Words:* Meningitis, *Cryptococcus neoformans*, AIDS.

---

#### Correspondencia:

Dr. Alejandro Fernández Alvarez  
Facultad de Medicina - U.N.M.S.M.  
Av. Grau 7755 Lima 1 - Perú

### INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección micótica sistémica causada por el *Cryptococcus neoformans* que, generalmente, se adquiere por vía inhalatoria. La resistencia primaria a la infección es grande; la susceptibilidad individual a padecer criptococosis parece estar más en relación con la integridad de la inmunidad celular que con el factor de virulencia del polisacárido capsular o con el papel que pueden jugar neutrófilos o macrófagos (1,2).

En los pacientes con alteración del sistema defensivo, esta enfermedad puede presentarse como una infección sistémica diseminada, con clara predilección por el sistema nervioso central y, menos frecuentemente, como enfermedad pulmonar difusa (3).

La infección producida por el *Cryptococcus neoformans* es la micosis más grave en pacientes afectados de SIDA (4,5). La infección diseminada por dicho hongo fue incluida en la definición inicial del SIDA y se mantuvo en la revisión de 1987 (6) y 1993.

Su incidencia es estimada en 6 a 10% de los pacientes con SIDA en EE.UU. (7-9), siendo más frecuente en los pacientes de procedencia africana (10). Aunque con porcentajes variables, en Europa y España se presenta entre el 0,5 y el 6% de los pacientes con SIDA (6). En el Perú (Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión) se encontró que la incidencia es 28,5% (8).

Aunque la meningitis criptocócica ya era conocida como una infección oportunista en otros pacientes inmunodeprimidos, en los que causaba una alta mortalidad (11,12), su incidencia se ha visto aumentada de forma notoria a raíz de la epidemia de SIDA, siendo considerada en la actualidad como la meningitis fúngica más común en los EE.UU. (13). A pesar de la experiencia acumulada en su tratamiento, continúa siendo un reto por el alto número de fracasos y recidivas, siendo la mortalidad entre 60 - 100%, convirtiéndola en este momento en un problema nacional de salud (14-16).

Fue nuestra preocupación en el presente trabajo determinar las características de esta infección que constituye una complicación frecuente asociada al SIDA con alto porcentaje de mortalidad.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Entre los años 1991 a diciembre de 1994, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) se diagnosticó 567 pacientes infectados por el VIH, mediante los métodos de Elisa y Western Blot. Todos estuvieron en estadio SIDA, siguiendo los criterios de CDC de 1987 (6) y según la revisión de 1993.

De este grupo fallecieron por diferentes causas 206 pacientes (36,3%), 21 pacientes de ellos (10,3%) con el diagnóstico de meningitis criptocócica, los cuales son motivo del presente trabajo.

El diagnóstico de infección por *Cryptococcus neoformans* se realizó en LCR mediante el examen directo (Gram y tinta china); el cultivo se realizó en medios convencionales.

Por ser este trabajo retrospectivo, hemos utilizado como referencia las historias clínicas de los archivos del hospital y hemos tomado como parámetros: edad, sexo, conducta sexual, hábitos nocivos, prueba de Elisa para VIH y Western Blot, estudio de L.C.R. y período de supervivencia.

### RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 21 pacientes fallecidos por meningitis criptocócica y SIDA entre enero de 1991 - diciembre de 1994 en el HNDM, que representaron 10,2% del total de pacientes con infección por VIH-estadio SIDA. Otras causas de muerte fueron respiratorias (29,12%), predominando la tuberculosis pulmonar (20,4%), síndrome séptico (18,44%), como complicación de cuadros respiratorios y digestivos, y causas digestivas (13,59%), debido a diarreas crónicas más shock hipovolémico.

Todos fueron varones, tal vez debido a que en el hospital la mayor parte de pacientes atendidos son varones y la mayor incidencia en el sexo masculino concuerda con otras estadísticas revisadas (11,12).

De los 21 pacientes estudiados, el mayor número, 9 (42,99%), tenía entre 26-30 años de edad con una edad media de 31 años (límites 19 - 53 años), lo que coincide con otros trabajos similares (4,5,12) (Fig. Nº 1).

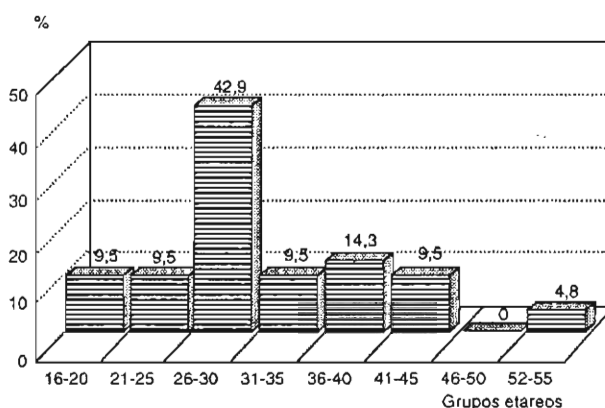


Fig. 1.- Meningitis criptocócica y SIDA según grupos etáreos

Los factores de riesgo encontrados fueron: homosexuales en 8 (38%), bisexuales en 7 (33,3%) y comportamiento heterosexual promiscuo en 6 (26,6%) (Fig. Nº 2).

La presentación clínica fue insidiosa en la mayoría de pacientes, siendo los síntomas frecuentes: cefalea, náuseas y vómitos, malestar general y fiebre, rigidez de nuca y confusión mental (Tabla Nº 2).

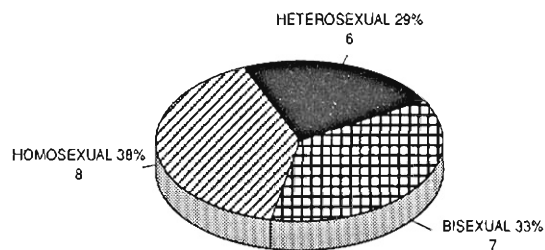


Fig. 2.- Meningitis criptocócica y SIDA según comportamiento sexual.

En 38% de los pacientes se encontró uso frecuente de alcohol, pasta de coca y marihuana. (Tabla Nº1)

TABLA 1.- Presencia de hábitos nocivos en pacientes con meningitis criptocócica y SIDA.

Hábitos Nocivos	Nº	%
Drogas	4	19,00
Consumo de alcohol	4	19,00
No hay datos en H.C.	13	61,90
Total	21	100,0

En 3 pacientes se encontró compromiso de músculos rectos externos. Cabe destacar que en 3 pacientes se encontró signos de focalización (hemiparesia derecha) y en 2 pacientes se encontró lesiones cutáneas (*Molluscum contagiosum* y condiloma acuminado), respectivamente.

TABLA 2.- Cuadro clínico de pacientes con meningitis criptocócica y SIDA.

Síntomas - Signos	Nº	%
Cefalea	17	78,60
Náuseas y vómitos	17	78,60
Malestar general	14	64,30
Fiebre	9	43,00
Rigidez de nuca	9	43,00
Diarrea	7	35,70
Confusión mental	5	21,40
Compromiso de pares craneales	3	14,30
Lesiones cutáneas	2	7,15

En todos los pacientes se detectó prueba de Elisa positivo para VIH, confirmándose con Western Blot. El diagnóstico de meningitis criptocócica se realizó por el hallazgo de criptococo en el LCR por examen directo (Tinta China) en 16 (76,2%), por cultivo en 3 (14,2%) y por ambos métodos en 2 (9,5%). Otros hallazgos del LCR incluyeron: glucorraquia inferior a 60 mg/dl en 85%, proteinorraquia superior a 45 mg/dl en 66 % y celularidad incrementada (más de 10 en el 23% de pacientes)

La linfopenia fue un hallazgo característico, encontrándose en 13 (61,9%) menos de 1 500 linfocitos /mm<sup>3</sup>; solamente en 2 pacientes (9,5%) fue mayor de 1 500 /mm<sup>3</sup>; en 6 pacientes no se pudo precisar la cantidad de linfocitos.

Otro hallazgo frecuente fue la hipoalbuminemia, encontrada en 13 pacientes (61,9%); en 6 (28,6%) se encontró niveles séricos de albúmina mayor de 3,5 mg%, y en 2 pacientes (9,5%) no se consignó datos en la historia clínica.

Todos los pacientes en estudio fallecieron en un período menor de 16 meses.

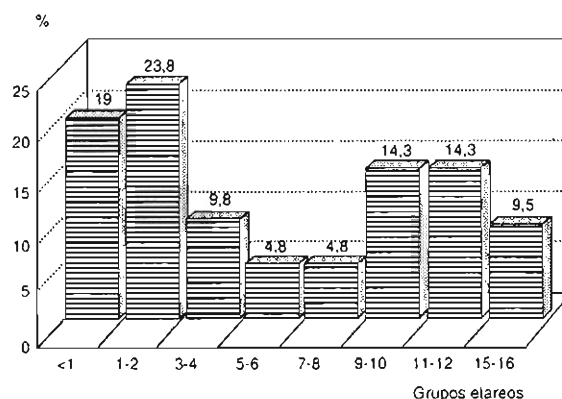


Fig. 3.- Meningitis criptocócica y SIDA. Período de Supervivencia

DISCUSIÓN

La meningitis criptocócica había sido bien definida antes de la era del SIDA, planteándose una serie de factores de mal pronóstico, entre los que se incluía la presencia de una enfermedad maligna o de tratamiento esteroideo, una tinta china positiva y cultivos en LCR (4,8).

La meningitis criptocócica, en el contexto de la infección por VIH, ha sido descrita como una infección oportunista de aparición tardía. En nuestra casuística constituyó la forma de presentación más frecuente como complicación tardía del estadio SIDA-VIH, deviniendo en la causa de muerte. En trabajos similares se informa entre el 60-75% de presentación, respectivamente(4,7,20).

Analizando las causas de muerte en pacientes fallecidos por infección por VIH-estadío SIDA, se observó que la causa neurológica ocupó el segundo lugar. Al igual que otros trabajos, hemos encontrado que el mayor porcentaje está entre los 26 - 30 años (42,6%), ocupando el segundo lugar el grupo que oscila entre los 36-40 años (14,3%), lo cual visto en conjunto da 56,9%. Es así una enfermedad que ocasiona la muerte en un grupo de adultos jóvenes. El número de casos encontrado en menores de 20 años es muy pequeño 2 (9,5%)<sup>(5,6)</sup>.

En los países de América, en su primera etapa de transmisión, el VIH afectó a homosexuales y bisexuales. Sin embargo, durante la segunda mitad del decenio iniciado en 1980 se observó que, en los países del Caribe, también resultaba afectado un número creciente de heterosexuales. La proporción de casos notificados resultantes del contacto heterosexual ascendió a 6,5%<sup>(17)</sup>. En el estudio hemos encontrado la asociación con homosexuales, 8 (38%), bisexuales 7 (33,3%) y comportamiento heterosexual promiscuo en 6 (26,6%), lo que esta convirtiendo a esta enfermedad en un problema que no solamente afecta a homo y bisexuales<sup>(5,21)</sup>; este comportamiento no representa un factor de riesgo característico y adicional en pacientes con meningitis criptocócica y SIDA, pues similares hallazgos presentan los pacientes fallecidos, independientemente de la causa de muerte.

La presentación clínica de meningitis criptocócica asociada al SIDA es de curso insidioso, destacándose la presencia de malestar general, fiebre, cefalea en un 80% de los casos, la ausencia de signos meníngeos en el 50%, siendo poco frecuente la focalización neurológica o las convulsiones, de forma similar a lo observado en nuestros pacientes<sup>(4,8)</sup>. En 3 pacientes se encontró signos de focalización (hemiparesia derecha). Las lesiones cutáneas por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA son relativamente frecuentes (10-15%), pueden preceder a los síntomas de afección del sistema nervioso central, por lo que su reconocimiento puede ayudar al diagnóstico temprano y son raras o no descritas en pacientes sin SIDA. En nuestro estudio, hemos encontrado compromiso cutáneo en 2 pacientes (7,1%)<sup>(8,16)</sup>.

Dado que los diagnósticos de meningitis criptocócica suelen corresponderse con los síntomas clínicos, es preciso resaltar el valor de la determinación del antígeno criptocócico en suero como prueba de cribaje, ya que muestra una sensibilidad superior al 90% en los casos de meningitis criptocócica. En nuestro estudio no se ha realizado esta prueba, pues el estudio es retrospectivo<sup>(22,4)</sup>.

El cultivo del LCR suele ser positivo en la mayoría de pacientes y la tinta china en 70-80%. Nosotros hallamos el criptococo en LCR por examen directo en 16 (76,2%), cultivo en 3 (14,2%) y por ambos métodos en 2 (9%) siendo similares a otros trabajos<sup>(3,4,6,20)</sup>.

Entre otros exámenes de laboratorio, se ha analizado el hemograma y hemos encontrado que existe linfopenia menor de 1 500 pmm<sup>3</sup> en 13 pacientes (61,9%). Sólo en 2 pacientes (9,5%)

se encuentra linfocitos mayor de 1 500 pmm<sup>3</sup> y en 6 pacientes (28,6%) no se obtuvo datos en la historia clínica. No es un hallazgo característico de pacientes con meningitis y SIDA, ya que se presentó también asociado en pacientes fallecidos por otras causas. No se realizó dosaje de linfocitos CD4-CD8, por carecer de reactivos en el laboratorio del hospital y debido al costo elevado. Otro hallazgo importante fue la hipoalbuminemia en 13 (62%), constituyéndose estos 2 últimos hallazgos en indicadores de mal pronóstico, aún cuando no son característicos del cuadro.

En la primera serie de meningitis y SIDA se observó una mortalidad del 58%, que disminuyó a 17-37% en las series posteriores, con un porcentaje elevado de fallecidos en las dos primeras semanas de tratamiento<sup>(4,11,20)</sup>. Probablemente, el porcentaje de criptococia meníngea y mortalidad elevados en el presente trabajo se debe a varios factores: 1) La mayoría de pacientes acudían a nuestro hospital en estadio SIDA-terminal. 2) Abandono de tratamiento por el costo elevado, por no contar la mayoría con recursos 3) Demora en el inicio del tratamiento, también en relación a los anteriores puntos. No se pudo evaluar apropiadamente, por el carácter retrospectivo del estudio, los fármacos y dosis utilizadas en los pacientes.

La meningitis criptocócica en los pacientes con SIDA representa un riesgo de recidiva del 50-60% sin tratamiento supresivo y una mortalidad próxima al 100% en las recidivas, siendo uno de los reservorios el propio SNC<sup>(1,22)</sup>.

La experiencia acumulada en el tratamiento de la meningitis criptocócica ha originado una mejoría en la supervivencia, calculándose que el 18-30% están vivos a los 12 meses. En nuestro estudio todos los pacientes fallecieron en un período de supervivencia menor de 16 meses<sup>(3,20)</sup>.

Quedan pendientes de determinar criterios definitivos de mal pronóstico en los pacientes con meningitis criptocócica y SIDA.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio, la incidencia de meningitis criptocócica asociado a SIDA fue 10,2%. La meningitis criptocócica es una asociación frecuente en pacientes infectados con el VIH en estadio IV, con alta mortalidad. La población heterosexual promiscua actualmente es afectada en un porcentaje importante. Los signos y síntomas más frecuentes fueron cefalea, náusea, vómitos y malestar general. La linfopenia y la hipoalbuminemia sérica son parámetros de mal pronóstico. El período de supervivencia fue menor de un año en 90,5% de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Patterson H. Anchiote, V. Current Concepts in Cryptococcosis Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 8: 331-351.
- 2) White M.H. Armstrong D. Cryptococcosis. Infect. Dis. Clin. North Am. 1994. 8(2) 383-98.
- 3) Driver J.A. Saunders C.A. Heinzl Lacey B. Sugar A.M. Cryptococcal pneumonia in AIDS: Is Cryptococcal Meningitis Preceded by clinically recognizable pneumonia?. J. Acquir. Immune. Defic. Síndr. Hum. Retrovírol 1995 , 9 (2): 168-71.

- 4) **Aguirre Bengoa, L., M. Montejo, R. Prieta y Col.** Meningitis Criptocócica y SIDA - Descripción clínica de 10 pacientes. *Enf. Infe. y Microbiología Clínica*. 1992; 10: 97-102.
- 5) **Rodríguez Farfán Mitzl, Manuel Trizoso Ruíz.** Causas de Muerte en pacientes con SIDA en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. *Cirugía Pediátrica - Revista Especializada*. 1992. 33-34.
- 6) **Pamo Reyna Oscar, Jorge R. Díaz, Ricardo Losno García.** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Dos de Mayo - *Revista Médica Peruana*. Pág. 14-19 Diciembre 1989 - Marzo 1990.
- 7) **Nieto Cisneros Leopoldo, Alicia Venegas Ramírez.** Un caso de Criptococosis Generalizada: Asociación probable con el SIDA, *Revista Médica IMSS (Mex)*. 1986; pags. 49, 51.
- 7) **Ministerio de Salud (MINSA).** Programa Especial de Control del SIDA (PECOS) Estadísticas 1983 - Set. 1993.
- 8) **J.M. Santamaría y Z. Zubero.** Criptococosis y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Med. Clínica*.-1992; pag. 375, 377.
- 9) **Quegliarello, C. Vicsoli.** Prevención primaria con Fluconazol de la Meningitis Criptocócica en pacientes infectados por VIH. *The Lancet (Ed. Española)*. 1995; 27 (1): 31-35.
- 10) **J. Cuesta, S. Zavala, J. Díez, M.C. Rubio.** Criptococosis Meningea e infección por VIH - *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*. 1991; 31 (1): 5-8
- 11) **Cruz Sánchez F.** Infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana y alteraciones neurológicas. *Medicina Clínica*. 1992; 98 (2): 53-55
- 12) **Daniels Victor G.** SIDA - Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Ed. 1985.
- 13) **Diamond R.D. Benett J.E.** Pronostic factor in Cryptococcal meningitis: A study in III cases. *Ann. Intern. Med.* 1974; 80: 176-181.
- 14) **Carlyle Guerra de Macedo.** Conviviendo con el SIDA. *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana* 110 (5)
- 15) **Sanabria Rojas Hernán.** Panorama Epidemiológico del SIDA en el Perú y el Mundo - *Acta Médica Peruana* 1991; XV (1): 48-53
- 16) **Mitchell DH, Sorrell - TC.** All worth AM Health Ch. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent manifestations and outcome. *Clin. Infect- Dis.* 1995; 20 (3): 611-6.
- 17) **Murillo Jorge, Castro.** (From Caracas - Venezuela and CDC, Atlanta, Georgia, USA). VIH Infection and AIDS in Latin America. *Epidemiology Features and Clinical Manifestations. Infectious Disease Clinics of North America*; 1994; 8 (1) 1-11.
- 18) **Branding - Bennett David.** Epidemiología del SIDA durante el decenio de 1990 en la región de las Américas - *Boletín Epidemiológico de la OPS*. 1992; 13 (1): 1-8.
- 19) **CDC: VIH/AIDS.** Surveillance Report. 1993, pp. 1-23
- 20) **Miller R.F., Lucas S.B. De Cock K.M.** Disseminated Cryptococcal infection Despite Treatment for cryptococcal meningitis - *Genitourin; Ed.* 1995; 73 (3): 187-92.
- 21) **Cáceres Carlos, Eduardo Gatuzzo.** Comportamiento Social y Seroprevalencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo I - En varones homosexuales peruanos. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1991; 11 (3): 218 -229.
- 22) **Malessa K; Krams M. Hengge, U. Welleir C.** Elevation of intracranial pressure in acute AIDS. Related Cryptococcal Meningitis. *Clinic. Investig.* 1994; 72 (12): 1020-6.
- 23) **Simpson DM, Taglioti M.** Neurologic Manifestations of VIH infection. *Ann Intern. Med.* 1994; 121 (10): 769-85.
- 24) **Dos. Reis. Filho J.B., Matas S.L.; Fischman O.** Comparison between CSF Samples from AIDS and Non AIDS patients with Neurocryptococcosis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 1994; 36(3): 225-30.
- 25) **White A.C. Jr. Dakik, H. Díaz P.** Asymptomatic Neurocysticercosis in a patient with AIDS and Cryptoccal Meningitis. *Am. J. Med.* 1995; 99 (1): 101-2.