

Acelularidad del líquido cefalorraquídeo como factor pronóstico adverso en meningitis criptocóccica

Acellularity of cerebrospinal fluid as adverse prognostic factor in cryptococcal meningitis

Dr. Roberto Radamés Larrea Fabra,^I Lic. Lizet Sánchez Valdés^{II}

^I Hospital Clínicoquirúrgico "Cmdte. Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades oportunistas, y dentro de ellas la meningitis criptocóccica en pacientes inmunodeprimidos, constituyen causa mayor de letalidad en países en vías de desarrollo.

Objetivo: identificar factores de mal pronóstico como la acelularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) para individualizar medidas terapéuticas encaminadas al logro de una mayor supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Métodos: se estudió la celularidad de todos los LCR de los 170 casos de Bojanala, North West, ingresados en el Hospital Provincial de Rustenburg, South África por meningitis criptocóccica desde mayo de 2001 hasta abril de 2004. Se interrelacionó el número de células blancas del LCR con la letalidad intrahospitalaria, seropositividad al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y nivel de linfocitos T4.

Resultados: se detectó una asociación altamente significativa entre acelularidad basal del LCR y riesgo a morir, y significativa con progresión lineal de mayor mortalidad en los casos con descenso evolutivo del número de células blancas en sucesivos LCR. Se constató un alto índice de letalidad (36,5 %) por meningitis criptocóccica. No hubo diferencias significativas entre acelularidad y letalidad en pruebas de comparación de grupos acorde al nivel de linfocitos T4 y a la confirmación o no de la seropositividad al VIH.

Conclusiones: tanto la acelularidad basal como la progresión descendente evolutiva del número de células blancas del LCR constituyen herramientas útiles para la predicción del riesgo a morir por meningitis criptocóccica.

Palabras clave: meningitis criptocóccica, celularidad del LCR, VIH SIDA, letalidad.

ABSTRACT

Introduction: opportunistic diseases, and among them, cryptococcal meningitis in immune-compromised patients, are a major cause of lethality in developing countries

Objective: to identify mal prognostic factors such as acellularity of cerebrospinal fluid (CSF) to identify therapeutic measures aimed to achieve improved survival and quality of life of these patients.

Methods: cellularity was studied in all CSF of the 170 cases in Bojanala, North West, who were admitted to the Rustenburg Provincial Hospital, South Africa for cryptococcal meningitis from May 2001 to April 2004. The number of CSF white cell with hospital mortality, seropositive human immunodeficiency virus (HIV) and level of T4 lymphocytes were interrelated.

Results: a highly significant association was found between baseline CSF acellularity and risk of death, and significant linear progression of increased mortality in patients with developmental decline in the number of white cells in successive CSF. A high fatality rate (36.5 %) for cryptococcal meningitis was also found. No significant differences was found between acellularity and lethality tests comparing groups according to the level of T4 lymphocytes and the confirmation or otherwise of HIV seropositivity.

Conclusions: both basal acellularity and evolutionary downward progression of the number of CSF white cells are useful tools for predicting the risk of death for cryptococcal meningitis.

Key words: cryptococcal meningitis, CSF cellularity, HIV AIDS, lethality.

INTRODUCCIÓN

La criptococcosis (previamente reconocida como torulosis hasta la década del 60 del pasado siglo),¹ es una enfermedad fúngica sistémica producida por *Cryptococcus neoformans*, hongo levaduriforme con envoltura capsular polisacárida extensa que lo provee de defensa antifagocítica.

San Felice, en 1894 fue el primero en identificar el *Cryptococco* en el jugo del melocotón en Italia, En 1895, *Busse* y *Buschke* describieron el primer caso humano de enfermedad diseminada, letal, a punto de partida de infección criptocócica cutánea y luego, en 1914, *Versé* describe el primer paciente con afección meníngea.¹

Sin embargo, los reportes de meningitis criptocócica en la literatura apenas sobrepasaban los 300 casos para 1955¹ y no es hasta principios de la década de los 80 en que paralelamente al desarrollo de la pandemia por VIH/SIDA, aparece la meningitis criptocócica en forma epidémica en continente africano, que inicialmente fuera malinterpretada como la emergencia de una nueva enfermedad infectocontagiosa.

Se han descrito 4 serotipos de *Cryptococcus*, el A y el D correspondientes a las cepas neoformans (variedad grubbii y neoformans, respectivamente), y el B y el C de las cepas Gatti.² Es precisamente la variedad neoformans la más íntimamente relacionada con el VIH/SIDA así como la de mayor letalidad, constituye una causa mayor de enfermedad del sistema nervioso central (SNC).

La criptococcosis tiene un amplio rango de presentaciones clínicas, desde la colonización asintomática de las vías aéreas respiratorias hasta la diseminación de la infección en cualquier parte del cuerpo humano. *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) entra al huésped primariamente a través de los pulmones, pero tiene una especial predilección por invadir el SNC del huésped susceptible, y en ello interviene la presencia de una enzima, la fenoloxidasa que utiliza catecolaminas (de alta concentración cerebral) como sustrato para la producción de melanina, necesaria para la constitución de la pared celular del hongo.²

La importancia bioética de predecir factores de mal pronóstico ante una enfermedad letal data desde los tiempos de *Hipócrates* (Aforismo II. 19) quién en el siglo IV a.n.e. anunció: "creo que es importante que el médico estudie cómo conocer el pronóstico... sabiendo y anunciando de antemano quién vivirá y quién morirá, podrá evitar las críticas". Además de la utilidad pronóstica, el conocimiento de factores de riesgo a morir en meningitis criptocócica, permite un plan de acción más intensivo e individualizado que coadyuve a reducir la elevada mortalidad por esta entidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.³

Clásicamente se reconoce que los factores de mal pronóstico en meningitis criptocócica pueden ser dependientes del estado de inmunodeficiencia, de la carga fúngica y de otras variables.¹⁻³

Dentro del primer grupo de factores podemos señalar; la longevidad y severidad de la infección por VIH (estadio avanzado o muy avanzado de la enfermedad, dado por el nivel de CD4 y/o presencia de otras enfermedades oportunistas); la acelularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR), de 0-19 células blancas/mL; y la ausencia de anticuerpos contra *C. neoformans* que reflejan la pobre reacción inmune del enfermo. El tratamiento irregular del VIH/SIDA con regímenes incorrectos o no adhesión a ellos contribuyen también al pronóstico adverso de la criptococcosis.

Los factores de mal pronóstico dependientes de la carga fúngica incluyen: el examen de tinta China o India del LCR altamente positivo; la presencia de antígeno látex polisacárido a títulos altos, >1:1024; y la evidencia de criptococemia, criptococcosis diseminada o siembra extraneural en otros órganos o sistemas como piel, tejidos blandos y pulmones.^{1,2,4}

Otros factores asociados con mayor riesgo a morir incluyen la severidad de depresión sensorial (estado confusional o coma con un puntaje de GCS \leq 8; la hipertensión endocraneana, con aumento de presión de apertura del LCR > 250 mmH₂O, con cefalea y/o papiledema; la hiponatremia, así como la comorbilidad con enfermedades neoplásicas predominantemente hematológicas o la asociación con otras infecciones oportunistas.

Independientemente de que a lo largo del tiempo se han ido identificando varios factores de pronóstico adverso en la meningitis criptocócica, existen relativamente pocos reportes internacionales que validen el peso relativo de esos factores, así como el diferente comportamiento de la epidemia en diversos continentes,⁴⁻⁶ por lo que nos incentivamos a evaluar específicamente la importancia de la acelularidad del LCR en pacientes con meningitis criptocócica como factor pronóstico adverso

para contribuir a mejorar la calidad de vida y reducir la letalidad por dicha enfermedad en la población sudafricana afectada por la epidemia del VIH/SIDA.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de seguimiento de los pacientes ingresados en el Hospital Estatal Provincial de Rustenburg, provincia de North West, Sudáfrica, por meningitis criptocócica, en un período de 3 años entre el 1 de mayo de 2001 y el 30 de abril de 2004. Se analizaron los resultados de la celularidad del LCR del total de punciones lumbares realizadas a esos pacientes durante su estadía hospitalaria.

Todos estos pacientes pertenecientes a la región de Bojanala Platinum eran remitidos de diferentes instituciones de salud del área con el objetivo de iniciar la terapia de inducción de la remisión con anfotericín B, para luego continuar con terapia de consolidación de la remisión con fluconazol (diflucan) donada por laboratorios Pfeifer en un momento en que la población pobre sudafricana, desposeída, afectada por el VIH/SIDA, aun no contaba con la disponibilidad gratuita de regímenes antirretrovirales.

Se elaboró y aplicó una planilla de recolección de datos donde se transcribía el resultado de la celularidad de células blancas (neutrófilos y linfocitos) de las muestras de LCR de cada paciente. Adicionalmente, se transcribieron en la planilla sus datos generales (edad, género y color de piel), número de historia clínica, fecha de ingreso, si egresó vivo o fallecido, si se realizó o no la prueba de seropositividad al VIH y su resultado así como el nivel de linfocitos T4 (CD4) en una muestra de los casos.

Para el diagnóstico positivo de VIH en el marco de un país con recursos limitados del cono sur africano donde el virus de inmunodeficiencia humana prevalece en forma epidémica, se utilizó como prueba de despistaje el Rapitest, y el estudio Elisa como confirmación de caso. Se envió una muestra de sueros al azar a laboratorios de la capital, Johannesburgo para confirmación por Western blot.

Se determinó el nivel de linfocitos T4 (CD4) mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales CD4 FITC/CD8 PE (Immunotech).

Como pruebas de confirmación de criptococcosis cerebral se realizaron la prueba de tinta India del LCR y el cultivo del líquido cefalorraquídeo en medio de Saboureaud. La prueba de aglutinación del látex para el antígeno polisacárido capsular (antígeno látex, o antígeno capsular) del LCR o sangre, disponible únicamente en la capital por su mayor complejidad y costo, solo se realizó en los casos con clínica sugestiva de meningitis criptocócica con resultado negativo de la tinta India.

El resultado de la celularidad del LCR se clasificó en 3 grupos, AA, A y C, los 2 primeros correspondían a los líquidos acelulares con menos de 20 células blancas/mm³. El grupo AA en específico era aquel con 0 células, (0 neutrófilos y 0 linfocitos), en tanto el grupo A incluyó todos aquellos LCR cuya celularidad (suma de neutrófilos y linfocitos) oscilaba entre 1 y 19 células blancas/mm³. Todos aquellos LCR que mostraron 20 o más células blancas/mm³ fueron clasificados en el grupo C.

En los pacientes que se realizó más de una punción lumbar durante su estadía hospitalaria, la evolución de la celularidad del LCR se clasificó a su vez en 3 grupos, PA, SP y PD, según hubiese progresión ascendente en el número de células blancas del LCR con cambio de grupo celular (PA), si se mantuviese en el mismo grupo sin progresión (SP), o presentase un descenso celular o progresión descendente (PD) del número de células con cambio del grupo inicial, respectivamente.

Se realizó un estudio comparativo del resultado del conteo de neutrófilos y linfocitos en LCR entre los pacientes con meningitis criptocócica de los grupos con VIH realizado y no realizado, que presentaron como mínimo 2 punciones lumbares. Para comparar las medias se realizó análisis de varianza de una vía. Para valorar la asociación de la letalidad con la celularidad se utilizó la prueba Ji-cuadrado. Posteriormente, la relación lineal de la letalidad de acuerdo con la progresión de la celularidad del LCR se evaluó mediante la prueba Ji-cuadrado de linealidad. Adicionalmente, se realizó la prueba t de Student para comparar las medias del conteo de CD4 en pacientes fallecidos, según grupo celular.

En todas las pruebas estadísticas realizadas se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. Los resultados fueron compilados y computarizados en una base de datos utilizando el programa de Works 2000. El procesamiento de la información se realizó en el programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Durante el período de estudio atendimos 170 pacientes con meningitis criptocócica, 10 de los cuales reingresaron, 9 pacientes en una ocasión y 1 en 2 ocasiones.

La edad promedio de los casos fue de 34,4 años (mínimo 15 y máximo 76) con una desviación estándar de 8,96. La distribución por grupos etáreos se muestra en la tabla 1. Casi la totalidad de los casos se correspondieron con el color de piel negro, 168 y solo 2 pacientes tuvieron color de piel blanco (1,2 %). Predominó el género femenino sobre el masculino en una relación: F/M 1,98/1.

De un total de 170 pacientes, 62 egresaron fallecidos en 181 ingresos, lo que hace un índice de letalidad de 36,5 % por paciente y de 34,3 % por ingreso.

La totalidad de los casos (100 %) en los que pudo realizarse el conteo de linfocitos T4 tuvo niveles inferiores a 200 células/mm³, y 43 de los 67 (64,2 %) pertenecieron al grupo de enfermedad muy avanzada o Sida avanzado (< 50 células/mm³). Solo 24 pacientes (35,8 %) presentaron 50 o más células/mm³ en el conteo de linfocitos T4.

El promedio de CD4 fue de 52,1 células/mm³ con un mínimo de 1 y máximo de 190. Del total de 43 pacientes con niveles de CD4 menores de 50 células, 27 fueron egresados vivos (62,8 %) y 16 (37,2 %) fallecieron durante su estadía hospitalaria. Del total de 24 pacientes con niveles de CD4 de 50 o más células, 22 egresaron vivos (91,7 %) y solo 2 fallecieron (8,3 %).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	No.	%
Edad		
15-29	45	26,5
30-44	101	59,4
45-59	23	19,4
60 o más	1	0,7
Género		
Femenino	113	66,5
Masculino	57	33,5
Color de la piel		
Blanca	2	1,2
Negra	168	98,8
Estado al egreso		
Vivo	108	64,5
Fallecido	62	36,5
Prueba de VIH		
Positivo	111	65,3
Negativo	0	0
No realizada	59	34,7
Conteo de CD4		
<50	43	25,3
50-200	24	14,1
No realizada	103	60,6

En el Hospital Estatal Provincial de Rustenburg se realizaron 2 285 punciones lumbares en el período señalado, de 36 meses, con positividad de la tinta India en 234 muestras (10,2 %) y de cultivo positivo a *Cryptococco* en 221 muestras (9,7 %) pertenecientes a 170 pacientes.

La celularidad del total de muestras de LCR de los 170 casos con criptococcosis fue analizada, con un promedio de neutrófilos de 7,23 cél. (mínimo 0, máximo 130 y desviación estándar de 19,72) y promedio de linfocitos de 47,4 cél. (mínimo 0, máximo 680 y desviación estándar de 96,25).

Los resultados comparativos de la celularidad de neutrófilos y linfocitos por PL en casos con VIH realizado y confirmado con el grupo en el cual la prueba de confirmación del VIH no logró realizarse, se expresan en la tabla 2, no se observaron diferencias significativas entre los grupos para $p < 0,05$.

Tabla 2. Conteo de neutrófilos y linfocitos en meningitis criptocócica en grupos con prueba de seropositividad al VIH realizada y no realizada

Leucocitos	Punción lumbar	Serología VIH				p
		No realizada		Realizada		
		Número de casos	Promedio (DE)	Número de casos	Promedio (DE)	
Neutrófilos	1ra.	59	7,39 (20,49)	111	9,38 (24,25)	0,593
	2da.	10	5,50 (12,72)	42	3,48 (5,63)	0,442
	3ra.	1	0,00	14	6,86 (14,19)	
Linfocitos	1ra.	59	49,46 (106,30)	111	54,39 (106,63)	0,774
	2da.	10	22,80 (29,35)	42	40,86 (77,24)	0,473
	3ra.	1	1,00	14	48,21 (85,29)	0,602

DE: desviación estándar.

La fórmula acelular (AA) del LCR (tabla 3) con resultados de 0 neutrófilos y 0 linfocitos se observó en 56 muestras pertenecientes a 43 pacientes, 26 de los cuales murieron y solo 17 sobrevivieron. De los 26 fallecidos, en 16 se realizó conteo de CD4 y solo en 3 de ellos (18,8%) fue igual o superior a 50 cél./mm³. De los 17 que sobrevivieron, en 11 casos se determinó el conteo de CD4 y en 7 de ellos (63,6 %) fue igual o superior a 50 cél./mm³.

Tabla 3. Celularidad y letalidad en meningitis criptocócica para la primera y segunda punciones lumbares

Punción lumbar	Celularidad	Número de casos	Fallecidos (%)	Egresados vivos (%)	p
1ra.	AA	43	26 (60,5)	17 (39,5)	0,007
	A	56	16 (28,6)	40 (71,4)	
	C	71	20 (28,2)	51 (71,8)	
2da.	AA	11	4 (36,4)	7 (63,6)	0,071
	A	19	1 (5,3)	18 (94,7)	
	C	22	5 (22,7)	17 (77,3)	

La fórmula acelular (A) del LCR con resultados de suma de células blancas (neutrófilos + linfocitos) > 0 y < 20 se observó en 140 muestras pertenecientes a 56 pacientes, de los cuales 16 fallecieron y egresaron vivos 40 casos. De los 16 fallecidos, en 11 se realizó conteo de CD4 y solo en uno de ellos (9,1 %) fue igual o superior a 50 cél./mm³. De los 40 que sobrevivieron en 26 casos se determinó el conteo de CD4 y en 9 de ellos (34,5 %) fue igual o superior a 50 cél./mm³.

La fórmula celular del LCR (C) con resultados de suma de células blancas (neutrófilos + linfocitos) de 20 o más células se observó en 105 muestras pertenecientes a 71 pacientes y de ellos egresaron fallecidos solo 20 casos. Solo 1 de los 4 fallecidos a los que se determinó el nivel de CD4 de este grupo, tuvo 50 o más cél./mm³ (25 %) en tanto los 3 restantes (75 %) cayeron en el grupo de SIDA avanzado. De los 51 pacientes que sobrevivieron de este grupo (71,8 %), en 13 de los 26 que se detectó el nivel de CD4 (50 %) se observaron cifras iguales o superiores a 50 cél./mm³.

Al realizar la prueba de comparación de 2 proporciones utilizando muestras independientes de letalidad total en relación con cada grupo celular en la primera muestra del LCR del total de 170 casos, solo se comportó altamente significativo el grupo AA para un valor de $p=0,0073$. En el resto de los grupos no fue significativo para $p<0,05$. (letalidad total vs. letalidad grupo C; $p=0,22$; letalidad total vs. letalidad grupo A; $p=0,070$).

En los casos en que se realizaron 2 o más punciones lumbares, el riesgo de fallecer cuando hubo progresión descendente de la celularidad fue significativamente mayor que cuando existió una progresión ascendente o permaneció igual la celularidad (RR=4,25, IC95%:1,1-17,4, $p=0,04$) (Fig.).

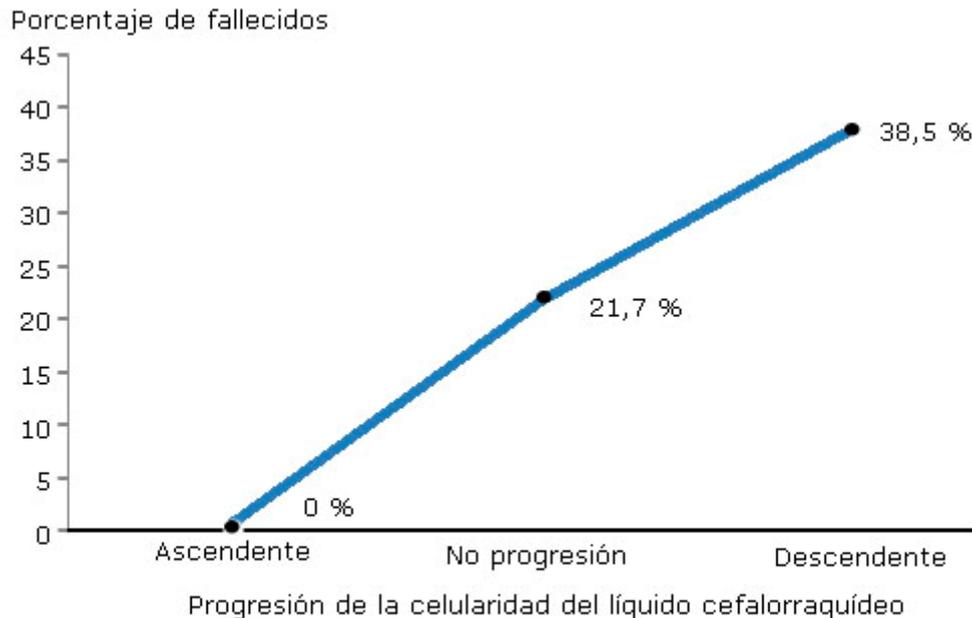


Fig. Relación de la progresión de la celularidad del LCR y la letalidad en meningitis criptocócica.

El conteo de CD4 pudo realizarse en 18 de los 62 fallecidos (29,0 %), 16 en los fallecidos pertenecientes a los grupos acelulares (AA + A) y 2 en el grupo celular C.

En la tabla 4 se muestra cómo el promedio del nivel de CD4 fue más bajo en los grupos acelulares en comparación con el celular, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,053$).

Tabla 4. Conteo de linfocitos T4 y celularidad en pacientes fallecidos por meningitis criptocócica

Grupo celular	Fallecidos	CD4 realizado	Promedio CD4 (DE)	p
AA + A	42	16	32,88 (28,66)	0,27
C	20	2	58,83 (51,31)	

DE: desviación estándar.

Un total de 5 pacientes tuvieron fórmulas mixtas acelular/celular en diferentes muestras de LCR, y solo 1 de ellos falleció. El caso que falleció mostró una progresión descendente en la celularidad del LCR en tanto que los 4 egresados vivos mostraron una progresión ascendente.

Cuando combinamos los resultados de acelularidad y nivel de CD4 observamos que de 43 pacientes con CD4 realizado con < 50 cél./mm³, 30 tenían LCR acelular, 16 de ellos fallecieron (53,3 %) y 14 egresaron vivos (46,7 %).

De los 24 pacientes con CD4 realizado con 50 o más células, 8 tenían LCR acelular y 1 de ellos falleció (12,5 %), y de los 16 que tenían LCR celular, solo 1 falleció (6,3 %).

DISCUSIÓN

Al analizar nuestros resultados sobre la celularidad del LCR en la primera punción lumbar y la mortalidad en el total de 170 pacientes con meningitis criptocócica, se observó que los grupos acelulares (AA + A) tuvieron un índice de letalidad superior, altamente significativo en relación con el grupo celular (C), para $p < 0,05$, la diferencia de fallecidos fue mucho más prominente en el grupo AA con 0 células blancas, donde la mortalidad sobrepasó el 60 % de los casos. Estos resultados avalan la importancia del hallazgo de un LCR acelular basal como factor pronóstico adverso independiente de mayor riesgo a morir acorde a las estadísticas internacionales, la acelularidad del LCR denotó mayor grado de inmunodepresión.^{2,7-10} Sin embargo, en el grupo de 52 pacientes en los que se obtuvo una segunda muestra evolutiva de LCR (con mayor índice de supervivencia), no hubo diferencias estadísticamente significativas de letalidad entre los distintos grupos celulares en la prueba chi cuadrado de Pearson (0,071), ni en la prueba exacta de Fisher (0,081).

Es interesante entonces analizar esta observación, ya que en la literatura está bien definido en la mayoría de los reportes que una baja celularidad inicial del LCR representa un mayor grado de inmunodepresión con una pobre reacción inmunológica local frente al germen y por ende mayor probabilidad de desarrollo y extensión del microorganismo dentro y fuera del SNC con desenlace fatal. Desde los estudios de *Diamond y Bennet*, en 1974,¹¹ cuando incluso la epidemia de VIH-

Sida no había comenzado, ya se señalaba la importancia como factor de mal pronóstico de la presencia de menos de 20 células blancas por mm^3 en el LCR de los pacientes con meningitis criptocócica. *Anekthananon* y otros,⁴ en 140 casos estudiados en Bangkok, Tailandia, en el 2011, reportaron 4 factores de mal pronóstico en su casuística y uno de ellos fue la celularidad basal (*at baseline*) de células blancas por debajo de $20/\text{mm}^3$ de LCR. Todo ello pudiera explicar el porqué en el análisis de segundas o posteriores muestras de LCR donde ya los resultados de celularidad pueden estar modificados por los efectos del tratamiento, no resulte significativo su análisis como factor predictor de riesgo a morir.

En contraposición a la reconocida importancia de una baja celularidad de células blancas en LCR como factor pronóstico adverso en meningitis criptocócica, *Majumder*⁶ señala en su trabajo de 30 casos, en la India, resultados opuestos, con mayor celularidad del LCR ($>100 \text{ cél./mm}^3$) en el grupo de 11 fallecidos. La media del nivel de CD4 en su casuística fue de 72 cél. (superior al habitual promedio por debajo o alrededor de 50 cél. en la mayoría de los estudios, como también se evidenció en nuestros casos). Es posible que este dato de estudiar un grupo de pacientes con menor grado de inmunodepresión, así como el poco número de casos en su casuística expliquen en parte estos resultados contradictorios que, por otro lado, pertenecen a otro continente diferente al africano.

Si importante puede haber sido en nuestro trabajo confirmar la relevancia de la acelularidad basal del LCR como factor pronóstico adverso de la meningitis criptocócica, otro elemento relacionado que evaluamos y del cual se ha escrito poco en la literatura es la relación de la progresión descendente evolutiva de la celularidad del LCR con el índice de letalidad, la cual también resultó estadísticamente significativa, con progresión lineal, como muestra la figura. Como quiera que se recomienda la realización de punciones lumbares seriadas como partes del tratamiento específico de la meningitis criptocócica y del manejo de la hipertensión endocraneana en esta enfermedad, este dato de progresión celular pudiera ser objeto interesante de presentes y futuras investigaciones en el mundo.

En nuestros resultados se evidencia el alto índice de letalidad (36,5 %) de la meningitis criptocócica que aún persiste en los países del tercer mundo, a pesar de la implementación paulatina de la terapia antirretroviral de gran actividad y de la profilaxis contra enfermedades oportunistas. *Warkentien*² reportó, en el año 2010, que la mortalidad por criptococosis a las 10 sem de diagnóstico de cryptococcosis en pacientes con Sida, independientemente del uso de la terapia antifúngica recomendada y/o del empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH positivos, en países desarrollados, todavía alcanzaba el rango de 10 % a 25 %, y en países de recursos limitados se pueden obtener cifras de 37 % a 43 %, las cuales son comparables con las obtenidas en el presente trabajo.

Otros investigadores señalan altas cifras de letalidad que oscilan entre 35 % y 45 %, ^{4,5} lo que hace resaltar la importancia de la meningitis criptocócica como problema mayor de salud en países en vías de desarrollo, con alta incidencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Anekthananon*⁴ reporta que esta entidad es la tercera enfermedad definitoria de Sida en Tailandia tras la tuberculosis y la neumocistosis, y la segunda causa de muerte luego de la tuberculosis en seropositivos en África.

El nivel de linfocitos T4 (CD4) ha sido muy bien estudiado e identificado como factor pronóstico independiente de riesgo adverso, en estudios previos.^{4,6,8} En nuestro trabajo pudo evidenciarse como el nivel promedio de conteo celular de linfocitos T4 en el grupo evaluado ($n=67$; 39,4 %), fue de alrededor de 50 cél./mm^3 , con más de la mitad de los casos en estadio Sida avanzado acorde a

otros reportes.⁸ Al analizar el índice de letalidad en el grupo con CD4 realizado este fue inferior al índice de mortalidad global (26,9 % vs. 36,5 %). Este dato pudiera explicarse en parte porque los casos sin determinación de CD4 constituyeron un grupo de mayor gravedad con letalidad precoz, que no permitió la realización oportuna de la prueba en muchos de estos enfermos. En el grupo evaluado, la letalidad por meningitis criptocócica se correlacionó de forma inversamente proporcional al nivel de linfocitos T4, aunque tras la aplicación de la prueba de regresión logística, el nivel de CD4 no constituyera en nuestros resultados un factor independiente significativo de mal pronóstico, como ha sido identificado en otros reportes internacionales como en el cohorte de más de 8 años, de Camboya,⁵ donde el promedio de CD4 fue de solo 8 cél. con una inmensa mayoría de casos por debajo de 50 cél./mm³ (estadio Sida avanzado), y en previas investigaciones.⁵

El hecho de que 100 % de los pacientes evaluados para seropositividad al VIH (n=111) hayan tenido resultado positivo, evidencia que no solo la tuberculosis, sino la criptococosis así como otras enfermedades oportunistas acompañan al SIDA como la sombra al cuerpo. Se podría inferir que el grupo de 59 casos restantes no evaluados, no solo serían seropositivos también en su totalidad, sino que probablemente el grado de severidad de la criptococosis en este grupo sería incluso mayor, como lo muestra un mayor índice de letalidad, con afectación más severa del nivel de conciencia y defunción precoz; y por ende, imposibilidad de obtener el consentimiento informado para la realización de la prueba de confirmación del VIH.

Si analizamos las tablas de resultados, se explica el porqué no encontramos diferencias significativas en pruebas de comparación entre grupos VIH + confirmado y no confirmado, tanto en mortalidad como acelularidad, al pertenecer ambos grupos potencialmente a un mismo conjunto.

Casi el doble de la muestra (relación 1,98/1) correspondió al sexo femenino y como la totalidad (100 %) de los casos a los que se les realizó la prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana, fueron seropositivos, se cumple una vez más que en el continente africano, y en especial en el África Subsahariana donde la epidemia del VIH/Sida es predominantemente de transmisión heterosexual, existe un alto grado de estigmatización social, económica y cultural que hace de la mujer un objeto o instrumento sexual que explica lo que se ha denominado "feminización" de la epidemia.⁷

En la mayoría de los estudios del continente africano, la relación del género femenino sobre el masculino, tanto en infección por VIH/Sida como en meningitis criptocócica, es mayor que uno, a diferencia de lo observado en estudios efectuados en otros continentes donde suele prevalecer el masculino.^{1,7}

Majumder y otros⁶ señalan, en estudio hindú de 30 pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica, una relación M/F de 2 a 1; también *Espié* y otros señalaron, en Camboya, en una larga cohorte de 1 066 pacientes seropositivos al VIH con meningitis criptocócica, una prevalencia del género masculino de 57,2 %.⁵

Se concluye que tanto la acelularidad basal como la progresión descendente del número de células blancas del LCR son factores de pronóstico adverso con mayor riesgo de muerte en pacientes inmunodeprimidos afectados de meningitis criptocócica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perfect JR. Cryptococcus neoformans. Cap. 261. En: Mandell, Bennett & Dolin, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Virginia: Churchill Livingstone;2005. p. 2997-3009.
2. Warkentien T, Crum-Cianflone NF. An update on Cryptococcus among HIV-infected patients. Int J STD & AIDS. 2010;21:679-84.
3. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2010;50:291-322.
4. Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Supparatpinoy K, Ratanasuwan W, et al. Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV infected patients. Int J STD & AIDS. 2011;22:665-70.
5. Espié E, Pinoges L, Balkan S, Chanchhaya N, Molfino L, Narom P, et al. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a longitudinal study in Cambodia. Tropical Medicine & International Health. Nov. 2010;15(11):1375-81.
6. Majumder S, Mandal SK, Bandyopadhyay D. Prognostic Markers in AIDS-related Cryptococcal Meningitis. JAPI. Mar. 2011;59:152-54.
7. Menéndez R. Caracterización clínica de pacientes adultos angolanos con VIH/SIDA: contribución a la lucha contra el SIDA en África [Tesis de Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2008.
8. Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, Mchele J, Swai NS, Muellerand A, et al. Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. BMC Infectious Diseases. 2007;7:39. doi: 10.1186/1471-2334-7-39.
9. Khanna N, Chandramuki A, Desai A, Ravi V, Santosh V, Shankar SK, et al. Cryptococcosis in the immunocompromised host with special reference to AIDS. Indian J Chest Disk Allied Sci. 2000;42:311.
10. Jean SS, Fang CT, Shau WY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR, et al. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. Q J Med. 2002;95;8:511-8.
11. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med. 1974;80:176-81.

Recibido: 3 de abril de 2013.

Aceptado: 5 de julio de 2013.

Dr. *Roberto Radamés Larrea Fabra*. Hospital Clínicoquirúrgico "Cmdte. Manuel Fajardo", Zapata y D, El Vedado. La Habana, Cuba.