

**INFECCIÓN POR CRIPTOCOCCUS, EN PACIENTES QUE  
INGRESAN A UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL EN BOGOTÁ**

**KAREN MILENA CHAVES GARCÍA**

Residente III año Medicina Interna Universidad El Bosque

Karenmilena@gmail.com

**DIANA CAROLINA HURTADO MUÑOZ**

Residente II año Medicina Interna Universidad El Bosque

dianishurtado@gmail.com

**HOSPITAL SANTA CLARA – UNIVERSIDAD DEL BOSQUE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO MEDICINA INTERNA**

**BOGOTÁ, 2018**

**INFECCIÓN POR CRIPTOCOCCUS, EN PACIENTES QUE  
INGRESAN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL EN BOGOTÁ**

**DR ALBERTO LINEROS MONTAÑEZ**

ASESOR METODOLOGICO

**DRA ERIKA VERGARA**

**DRA ANGÉLICA PALENCIA**

ASESORAS TEMÁTICAS

**“TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE MEDICINA INTERNA”**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO MEDICINA INTERNA**

## Tabla de contenido

<i>Introducción</i> .....	5
<i>Marco Teórico</i> .....	6
<b>Infección por criptococo</b> .....	6
Epidemiología y taxonomía .....	6
Clínica .....	8
Diagnóstico .....	9
Esquema terapéutico .....	10
<i>Problema</i> .....	12
<b>Planteamiento del problema</b> .....	12
<i>Justificación</i> .....	14
<i>Pregunta de investigación</i> .....	15
<i>Objetivos</i> .....	16
<b>Objetivo general</b> .....	16
<b>Objetivos específicos</b> .....	16
<i>Aspectos metodológicos</i> .....	18
<b>Tipo de estudio</b> .....	18
<b>Población</b> .....	18
Criterios de inclusión .....	18
Criterios de exclusión .....	18
<b>Variables</b> .....	19

<b>Técnicas de recolección de información, materiales y métodos .....</b>	<b>30</b>
<b>Procesamiento y análisis de datos .....</b>	<b>33</b>
<i>Consideraciones éticas .....</i>	<i>34</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>35</i>
<i>Discusión .....</i>	<i>38</i>
<i>Conclusión .....</i>	<i>43</i>
<i>Referencias .....</i>	<i>44</i>
<i>Anexos .....</i>	<i>48</i>
<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 2. Caracterización inmunológica de los pacientes con infección confirmada por VIH.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabla 3. Características de líquido cefalorraquídeo .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabla 4. Relación de mortalidad y tiempo de síntomas previo a la consulta .....</b>	<b>50</b>
<b>Imagen 1. Localización de la infección por criptococo de acuerdo al estado inmunológico del paciente.....</b>	<b>51</b>
<b>Imagen 2. Relación de mortalidad con nivel de glucosa en líquido cefalorraquídeo .....</b>	<b>52</b>
<b>Imagen 3. Relación de mortalidad con el tiempo entre el inicio de los síntomas y la consulta médica .....</b>	<b>53</b>

## **1. Introducción**

La infección por *Cryptococcus neoformans* es una de las principales causas de enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos, especialmente las personas que viven con VIH / SIDA, siendo infrecuente en pacientes sin alteraciones de la inmunidad. Es importante conocer cuáles son las manifestaciones clínicas y de laboratorio y las complicaciones más frecuentes en los pacientes con infección por *Cryptococcus* en sus diferentes localizaciones; el presente estudio busca explorar el comportamiento clínico, paraclínico y posibles factores asociados a la mortalidad de un grupo de pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión, con infección por *Cryptococcus* en cualquier localización, en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, en un periodo de tres años, con el fin de optimizar las medidas de diagnóstico y tratamiento en esta población.

## 2. Marco teórico

### *Infección por criptococo*

#### *Epidemiología y taxonomía*

La criptococosis es una micosis invasiva causada por el *Cryptococcus* spp , la cual es poco común en paciente con sistemas inmunológicos intactos; sin embargo, es una causa importante en pacientes inmunocomprometidos, especialmente paciente con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la cual ha aumentado su incidencia a raíz de de la epidemia del VIH en los últimos 20 años [1]. Se estima 220,000 casos de meningitis criptocócica en el mundo cada año, resultando cerca de 181.000 muertes [ 2].

Aunque la mayoría de casos ocurre en pacientes con VIH, se ha reportado infección por *Cryptococcus neoformans* en paciente inmunosuprimidos por otras casusas, como pacientes transplantados quienes se encuentra recibiendo quimioterapia. Esto ocurre especialmente en países desarrollados [3]

En países con alta prevalencia de VIH/SIDA, la criptococosis es una de las causas más comunes de meningitis , más frecuente que *Streptococcus pneumoniae* *Neisseria meningitidis* [4]. El *C. neoformans* y el *C. Gatti* son los serotipos más comunes en todo el mundo. [5]

En esta población VIH , el criptococo es la cuarta infección oportunista más común en pacientes con SIDA [6]. En Colombia se realizó una encuesta nacional con el fin de dar a conocer la situación de la criptococosis. Se identificaron 891 (95.7%) casos de criptococosis del sistema nervioso central (SNC); la incidencia promedio anual en la población general fue de 2.4 casos por millón, pero en los pacientes con SIDA se elevó a 3.0 casos por mil, concluyendo que la criptococosis constituye un marcador centinela de SIDA. [7]

Los principales factores de riesgo para infección por criptococo son el antecedente de infección por VIH (78.1%), el uso de esteroides (4.1%), la enfermedad autoinmune (2.3%), el tumor sólido o malignidad (1.9%), el trasplante (1.3%), la diabetes mellitus (1.1%), la cirrosis hepática (0.9%), la falla renal crónica (0.3%) y causa no establecida (13.2%). La infección por *C. neoformans var neoformans* es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, siendo de distribución mundial, mientras que el *C. neoformans var. gattii* se ha descrito en infecciones de pacientes inmunocompetentes [7, 8]

*Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada perteneciente a la familia de los Basidiomicetos. El complejo *Cryptococcus neoformans* incluye al *C. neoformans* y *C. gattii*. Según antígenos específicos de la capsula mucopolisacárida y análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans var. grubii* (serotipo A), *C. neoformans var. neoformans* (serotipo D), y *C. gattii* (serotipos B y C). AD se considera el quinto serotipo del complejo.[9]

El hábitat de las variedades *grubii* y *neoformans* (más comunes en pacientes con VIH) se encuentra en la excreta de palomas y árboles de eucalipto; un estudio en Colombia, aisló en *C. neoformans* var. *Grubii* (serotipo A) en excreta de palomas, material vegetal de árboles de eucalipto en Bogotá y de detritos de *Cassia* sp. y semillas de *Moquilea tomentosa* en Cúcuta [10]. *C. gattii* se ha aislado de detritos, flores y oquedades de numerosos árboles, entre ellos eucaliptos, acacias, ficus y almendros [10]. La vía de transmisión es por inhalación de la forma infectante. Cuando el criptococo ingresa al espacio alveolar, se enfrenta inicialmente a los macrófagos. Esta interacción determina el desarrollo de la infección; posteriormente los macrófagos atraen leucocitos CD4+ y CD8+, activando la vía humoral a través del complemento, que forma células gigantes alrededor de la levadura y controlan así la infección; lo que clínicamente se expresa como una colonización asintomática del tracto respiratorio. En el caso de pacientes VIH positivos el hongo genera mecanismos para evadir la respuesta inmune y se expresa como una enfermedad diseminada [11]

Este tipo de infección provoca altos índices de mortalidad en infectados por el VIH (9-55%) y los pacientes no infectados por el VIH (15-44%), incluso con tratamiento. Se ha estimado que hay aproximadamente un millón de nuevos casos de criptococosis en todo el mundo cada año, con más de 600.000 muertes [7].

### ***Clínica***

La criptococosis se manifiesta más frecuentemente como meningoencefalitis subaguda o crónica [12]. Los pacientes usualmente refieren cefalea intensa, con o sin fiebre, malestar



general, visión borrosa o diplopía por varias semanas; los signos clínicos pueden estar ausentes o manifestarse como compromiso del estado de conciencia, papiledema, parálisis de nervios craneanos, o signos meníngeos [ 13, 14 ]

En un estudio retrospectivo en un centro médico de Taiwan , se investigaron las diferencias en los pacientes con y sin infección por VIH. Se recogieron datos de 1995 a 2009, de los pacientes infectados o no por el virus mayores de 18 años con meningitis por este Hongo . Los síntomas más comunes en paciente inmunocomprometidos e inmunocompetentes eran fiebre y cefalea; los pacientes inmunocomprometidos presentan además síntomas visuales, alteraciones del estado mental, episodios convulsivos y síntomas auditivos .El tiempo de diagnóstico fue menor en los pacientes con VIH vs los pacientes sin la entidad ( 10 vs 18 días respectivamente) [12]. La mortalidad fue mayor en los pacientes con inmunosupresión diferente a VIH .

En caso de no administrarse una terapia adecuada, el paciente progresa a síndrome de Hipertensión endocraneana que puede desencadenar muerte cerebral.

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del hongo en cultivo (sensibilidad de 90%), la histopatología o detección de antígenos capsulares (látex o inmunoensayo enzimático) en líquido cefalorraquídeo (LCR) [13]. El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad de 99% en pacientes con títulos mayor que 1: 2048 [14]. El citoquímico de

LCR generalmente muestra pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia y consumo de glucosa; 17% de los pacientes con VIH pueden tener citoquímico de LCR normal [15] . La tinta china es positiva en 70 -90% de los pacientes con SIDA, y en solo 50% en los pacientes sin SIDA. Los anticuerpos contra el criptococo no son útiles en el diagnóstico. Secundario a la hipertensión endocraneana, se tienen presiones de apertura elevada generalmente mayor a 20 mm Hg . Se evidenció que pacientes inmunocompetentes presentaban mayor grado de pleocitosis y niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo [13,16].

No existe una imagen cerebral patognomónica de criptococosis. La tomografía de cráneo puede ser normal o mostrar nódulos únicos o múltiples (criptococomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La resonancia cerebral es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral, meninges, ganglios de la base y mesencéfalo [17], áreas puntiformes de LCR sin realce con el medio de contraste se correlacionan con la presencia de criptococomas en los espacios de Virchow- Robín; también se describen pseudoquistes y atrofia difusa especialmente en pacientes con infección por VIH. [10]

### ***Esquema terapéutico***

Para pacientes sin VIH: fase de inducción con anfotericina B deoxicolato (AmBd) 0.7- 1.0 mg/ kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día por 4 semanas (evidencia B-II). Fase de consolidación con fluconazol 400 - 800 mgs día por 8 semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mgs día por 6 a 12 meses (evidencia B). [5]

Para pacientes infectados con VIH: fase de inducción con Anfotericina B 0.7- 1.0 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día por 2 semanas. Fase de consolidación con fluconazol 400 mgs día por 8 semanas, y fase de mantenimiento con fluconazol 200 mgs vía oral diario por un año (evidencia A-I) o más dependiendo del éxito de la terapia HAART (evidencia A) [18, 19].

El uso de formulaciones liposomales de AmB disminuye la frecuencia de efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad. [5]

El pronóstico de los pacientes depende de la administración adecuada y oportuna del tratamiento, el estado inmunológico del paciente y los factores de mal pronóstico presentes al ingreso (baja celularidad, consumo de glucosa, tinta china positiva, látex para criptococo mayor que 1:1024, compromiso del Criptococcosis meníngea: características clínicas y de laboratorio como estado de conciencia, hemocultivos positivos, signos de hipertensión endocraneana, etc.) de los cuales la presión de apertura mayor o igual a 25 mm de H<sub>2</sub>O es particularmente significativa [12]. Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar secuelas neurológicas que incluyen ceguera, sordera, compromiso cognoscitivo, parálisis permanente de nervios craneanos e hidrocefalia [1, 12].

### 3. Problema

#### *1.1 Planteamiento del problema*

La criptococosis es una micosis de tipo sistémico, causada por el hongo *Cryptococcus Neoformans* o *Cryptococcus Gatti*. En general, este microorganismo se puede presentar de manera subaguda o crónica y potencialmente fatal, asociándose con alta frecuencia al compromiso de las meninges. Constituye una de las infecciones micóticas de distribución mundial, con mayor prevalencia en países de ingresos medios y bajos, la cual se presenta con mayor frecuencia en pacientes con defectos en la inmunidad celular, como los pacientes infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con terapia de inmunosupresión y en una menor proporción inmunocompetentes.

Tal vez nunca antes en la historia de la medicina se habían logrado tantos avances en tan corto tiempo como los logrados con el VIH y el SIDA. En un lapso de treinta años se logró identificar y entender al agente etiológico, los mecanismos de la enfermedad, junto con el desarrollo de pruebas diagnósticas cada vez más sensibles y específicas, así como la implementación de variados esquemas de tratamiento, transformando la enfermedad de una entidad potencialmente fatal a una enfermedad crónica.

En pocas enfermedades se pueden presentar tantas comorbilidades asociadas de forma simultánea, la gran mayoría de ellas infecciosas, lo que dificulta el diagnóstico y

ensombrece el pronóstico, siendo la criptococosis una de las infecciones que más impactan en la mortalidad. Así mismo la presencia de infección por *Criptococco* en pacientes con otros tipos de inmunosupresión es un marcador de aumento de complicaciones y mortalidad.

El hospital Santa Clara ubicado en la ciudad de Bogotá atiende población de bajos recursos, con dificultades para el acceso oportuno al sistema de salud, así como para el seguimiento por diversos factores que van desde lo económico, la red de apoyo social, el nivel educativo y la falta de introspección de enfermedad, lo cual contribuye a que los pacientes acudan a la institución en estados avanzados de enfermedad.

El estudio de los factores asociados a mortalidad de los pacientes con criptococosis en la UCI del hospital Santa Clara llevado a cabo por Karina Bautista y colaboradores en el 2015 demostró una mortalidad del 44% contra una del 19 al 27% a nivel mundial.

En este momento en Colombia no contamos con una caracterización de la enfermedad que permita un mejor abordaje e identificación temprana de este tipo de pacientes; dado lo expuesto anteriormente, consideramos de interés dar a conocer las características de pacientes con este diagnóstico hospitalizados en nuestra institución.

#### **4. Justificación**

La criptococosis es una infección sistémica cuyo agente causal principal es el *Cryptococcus neoformans* asociada de manera predominante a estados de inmunosupresión de las cuales, la más frecuente es la infección por VIH; a nivel mundial esta reportado una incidencia en pacientes con VIH cercana al 10% en EEUU, Europa y Australia y en Suramérica y África esta cifra aumenta hasta el 30 a 40%.

En los últimos años a nivel mundial se ha documentado un aumento en la incidencia de la infección por Criptococo, en Colombia se publicó en 2006 un estudio epidemiológico encontrando una incidencia anual de 2.4 casos por millón de habitantes, sin embargo en los últimos 6 años no hay publicaciones diferentes a reporte de caso relacionadas con criptococosis en nuestro país.

En el Hospital de Santa Clara, hospital de referencia de la red suroriente de la ciudad se ha documentado una alta incidencia de criptococosis, con una mortalidad más elevada que la referenciada en la literatura mundial.

Por lo anterior es de gran importancia caracterizar la población de pacientes con infección por criptococo, teniendo en cuenta las principales características demográficas, síntomas, localización de la infección, características del LCR, tratamiento y desenlaces, data que permitirá un mayor entendimiento del comportamiento de dicha infección en nuestra población y la posibilidad de sugerir estrategias de atención en salud.

## **5. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las principales características demográficas, clínicas, paraclínicas y desenlace de mortalidad en paciente con infección confirmada por *Criptococo* que ingresaron al Hospital de Santa Clara entre Febrero de 2015 y abril de 2018?

## 6. **Objetivos**

### ***3.1 Objetivo general***

Describir las características clínicas y mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección confirmada por criptococo hospitalizados en un hospital de tercer nivel en un periodo de 3 años.

### ***3.2 Objetivos específicos***

1. Describir las principales complicaciones asociadas a la infección por criptococo.
2. Describir las características demográficas, comorbilidades y síntomas principales de la infección por criptococo.
3. Establecer de acuerdo al aislamiento del criptococo, las diferentes localizaciones donde se presenta la infección por criptococo.
4. Estimar el tiempo promedio de síntomas previos al ingreso de los pacientes.
5. Describir los diferentes esquemas terapéuticos recibidos de acuerdo a las características de los pacientes.



6. Establecer la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con infección por criptococo.
7. Determinar la mortalidad de paciente con infección por criptococo de acuerdo al tiempo de síntomas previos a la consulta médica.
8. Establecer la mortalidad en relación a los esquemas terapéuticos instaurados.
9. Caracterizar el estado inmunológico en pacientes con infección retroviral y criptococosis.
10. Describir los hallazgos en LCR de aquellos pacientes con criptococosis meníngea que es la forma más frecuente de infección.

## **7. Aspectos metodológicos**

### ***7.1 Tipo de estudio***

Estudio Cuantitativo, longitudinal, descriptivo, tipo corte transversal

### ***7.2 Población***

Pacientes mayores de edad, con diagnóstico de infección confirmada por *Criptococo* spp, en cualquier localización, documentada clínica y paraclínicamente que asisten a un hospital de tercer nivel perteneciente a la red pública de la ciudad de Bogotá, durante el periodo de tiempo comprendido entre Febrero 2015 y abril 2018.

#### **Criterios de inclusión**

- I. Pacientes mayores de 18 años.
- II. Pacientes con diagnóstico microbiológico y/o serológico de *Criptococo*.

#### **Criterios de exclusión**

- I. Pacientes que no reciban manejo farmacológico para tratamiento de criptococosis.

### 7.3 Variables

Ver tabla de operacionalización de variables

<i>Variable a evaluar</i>	<i>Definición</i>	<i>Nivel de Medición</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Nivel Operativo</i>
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa	De razón	Número de años
Sexo	Características fenotípicas dadas por carácter masculino y femenino.	Cualitativa	Nominal	1. Hombre 2. Mujer
<b>Variables clínicas</b>				
Inmunosupresión	Cualquier estado inmunológico documentado	Cualitativa	Nominal	0 Sin dato 1 No conocida 5 VIH 6 Corticoide
Conteo CD4	Número de linfocitos T CD4 medidos por citometría	Cuantitativa	De razón	Número de CD4/mm3

Carga viral VIH-1	Replicación viral del virus de inmunodeficiencias humana	Cuantitativa	De razón	Número
Terapia HAART	Terapia antiretroviral instaurada previa a ingreso como tratamiento de VIH	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Profilaxis fluconazol	Profilaxis con fluconazol instaurada previa a ingreso como tratamiento de VIH	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Albúmina	Nivel de proteínas en sangre que permiten identificar estado nutricional del paciente	Cuantitativa	De razón	Valor de albumina

Comorbilidades	Enfermedad asociada a cuadro infeccioso actual	Cualitativa	Nominal	0 Ninguna 1. Enf renal crónica 2. Cardiovascular( ECV, ICC, IAM HTA ) 3. Diabetes mellitus 4. Tromboembolia venosa 5. Epilepsia 6. Neuropatía 7. Inmunológica 8. Farmacodependencia 9. Otras
Tiempo de síntomas	Distancia en tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de criptococosis	Cuantitativa	Nominal	Número de días
Cefalea	Dolor de cabeza referido por el paciente	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Fiebre	Presencia de temperatura corporal	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si

	mayor a 38.3 grados centígrados. Referida por el paciente o documentada por el médico.			
Cambio comportamental	Presencia de alteración del comportamiento referida por el familiar o acompañante, incluyendo agitación psicomotora, delirium, desorientación.	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Convulsiones	Movimientos corporales anormales con pérdida del conocimiento , estado postictal, sin historia de epilepsia	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si

Disminución del nivel del conciencia	Presencia de alteración del nivel de conciencia evidenciado por el médico	Cualitativa	Ordinal	0. No 1. Somnolencia 2. Estupor 3. Coma
Punción lumbar	Procedimiento para obtener LCR	Cualitativa	Nominal	SI NO
Presión de apertura en LCR	Medida que indica la presión a la que sale el líquido cefalorraquídeo inmediatamente posterior a la inserción del spinocath al realizar la punción lumbar diagnóstica, valor normal 10-18 cmH20	Cuantitativa	Nominal	Valor en cmH20

Leucocitos en LCR	Número de leucocitos obtenidas en muestra LCR.	Cuantitativa	Nominal	Número de células
Proteínas en LCR	Concentración de proteínas obtenidas en muestra LCR	Cuantitativa	Nominal	Valor mg/dl
Glucosa en LCR	Concentración de glucosa obtenida en muestra LCR	Cuantitativa	Nominal	Valor mmol/L
Forma de Diagnóstico	Procedimiento diagnóstico mediante el cual se realizó la confirmación de la sospecha diagnóstica de criptococosis.	Cualitativa	Nominal	1. Cultivo 2. Látex 3. Tinta china 4. Otro
Cultivo para criptococo.	Crecimiento de criptococo en medio de cultivo	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si



Tinta china	Observación al microscopio de luz la cápsula de la levadura	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Látex para criptococo.	Detección antígenos polisacáridos capsulares de criptococo.	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si
Localización del criptococo.	Sitio de aislamiento del criptococo	Cualitativa	Nominal	1. LCR 2. Sangre 3. Pulmón 4. Más de 1 sitio
Tratamiento de inducción recibido	Tipo de medicación usada intrahospitalariamente como terapia de inducción	Cualitativa	Nominal	1. Anfotericina deoxicolato+ fluconazol 2. Anfotericina liposomal + fluconazol 3. Anfotericina deoxicolato + flucitocina 4- Anfotericina liposomal + flucitocina.

Tiempo de tratamiento	Tiempo de medicación usada intrahospitalariamente como terapia de inducción	Cuantitativa	De razón	Días de tratamiento de inducción
Tiempo de negativización del cultivo	Tiempo entre primera punción lumbar con cultivo positivo y punción lumbar de control con cultivo negativo.	Cuantitativa	De razón	Tiempo para negativización del cultivo en días
Recaída de infección por criptococo	Reaparición de signos y síntomas con cultivo de LCR positivos en pacientes con diagnóstico previo de	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si

	criptococosis meníngea y respuesta clínica al tratamiento			
Punción lumbar evacuatoria	Procedimiento terapéutico con el fin de drenar líquido cefalorraquídeo ante un aumento de la presión intracraneana	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Número de punciones lumbares evacuatorias	Cantidad de punciones lumbares evacuatorias durante terapia de inducción (no incluye la de diagnóstico, ni fin de tratamiento)	Cuantitativa	De razón	Numero de punciones
Tiempo entre ingreso a urgencias y punción lumbar	Duración de tiempo entre ingreso a urgencias y realización de la punción lumbar	Cuantitativa	De razón	Horas

Tiempo de estancia hospitalaria	Duración en días de estancia desde el ingreso al hospital hasta el egreso	Cuantitativa	De razón	Días
Nefrotoxicidad por anfotericina	Elevación abrupta (en 48 horas) en la función renal: incremento absoluto en creatinina sérica de más de 0,3 mgdl, o porcentual de más del 50% en la creatinina, o una reducción en la gasto urinario (oliguria de menos de 0,5 cc/kg/hr por más de 6 horas) considerado secundario al uso de anfotericina.	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si

Infección asociada a catéter	Presencia de infección documentada clínicamente asociada a catéter que requiera manejo antibiótico	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Complicaciones	Causa de evolución desfavorable del curso clínico, generada durante la estancia hospitalaria	Cualitativa	Nominal	1. Infección asociada a catéter. 2. Choque. 3. Insuficiencia respiratoria 4. Deterioro de estado neurológico. 5. Nefrotoxicidad.
Manejo en UCI	Requerimiento de traslado a UCI durante hospitalización	Cualitativa	Nominal	0. No 1. si
Causa de ingreso a UCI	Razón por el cual el paciente ingresó a UCI	Cualitativa	Nominal	1. Deterioro neurológico 2. Falla ventilatoria 3. Choque

				4. Otras
Coinfección	Presencia de otro germen oportunista	Cualitativa	Nominal	0. Ninguna 1. p. Jirovecii 2. Histoplasmosis 3. CMV 4. TB 5. Sífilis 6. Otra
Estado al egreso	Presencia de funciones vitales en el momento de la salida del hospital	Cualitativa	Nominal	0. Muerto 1. Vivo

#### ***7.4 Técnica de recolección de la información y materiales y métodos***

El estudio se realizó en el Hospital Santa Clara de la ciudad de Bogotá, Colombia, en un tiempo estimado entre febrero de 2015 y abril de 2018 en pacientes con diagnóstico confirmado de criptococosis.

Por protocolo institucional los pacientes con diagnóstico de criptococosis son llevados a realizar asesoría pretest para la toma de la prueba de VIH, por parte del grupo especializado en VIH del Hospital de Santa Clara, obteniendo a través de este servicio los datos iniciales de los pacientes con diagnóstico de criptococosis.

Posteriormente con el número de identificación de los pacientes en el laboratorio clínico se verificaba la confirmación de la positividad del diagnóstico, por medio de cultivo para hongos, tinta china y/o látex para criptococo. Estos métodos de detección realizados en el laboratorio clínico del Hospital Santa Clara, se llevaron a cabo mediante muestras tomadas de cada paciente, las cuales fueron sometidas a prueba de detección de antígenos capsulares de *Criptococo* mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular de *C. neoformans*. En cuanto al crecimiento en cultivos, se utilizó agar Sabouraud glucosa y papa dextrosa incubados a 37°C durante 30 días. Los cultivos micológicos son evaluados durante 30 días antes de informarlos como negativos.

Una vez había confirmación de la infección se recolectaban los datos de manera retrospectiva basados en la información de la historia clínica, en una base de datos en formato Excel 2010, según las variables sometidas al estudio.

La recolección de la información se basó en el registro electrónico de las historias clínicas del hospital, fue realizada por dos médicos del hospital Santa Clara, accediendo con el número de identificación del paciente y diligenciando las variables a estudio. Se recurrió al laboratorio clínico directamente para búsqueda de los datos faltantes.

Posteriormente para evaluar la confiabilidad del registro de la información, se realizó una verificación completa de la base de datos, por un tercer médico del Hospital Santa Clara, donde se evidenció una adecuada concordancia entre la información obtenida de las historias clínicas y la registrada en dicha base. Con la base de datos obtenida posterior a la verificación de la información, se realizó el análisis estadístico presente en este trabajo.

Durante el periodo de seguimiento se identificaron 43 pacientes, de las cuales en uno de los pacientes se descartó la infección por criptococo y fue suspendido tempranamente el manejo empírico iniciado, y en otro caso se identificó un reingreso por una causa diferente a criptococosis. Al estudio ingresaron las historias clínicas de 41 pacientes con infección confirmada por criptococo en diferentes localizaciones.

### ***7.5 Procesamiento y análisis de datos***

Los datos recabados a través del instrumento de recolección de datos y los resultados de laboratorio fueron consignados y procesados mediante el programa Microsoft Excel 2010. Esta base de datos fue procesada y corrida por dos médicos del Hospital Santa Clara en el programa SPSS versión 22.

El análisis de los resultados fue de tipo descriptivo, realizándose un análisis estadístico univariado y bivariado, en el programa SPSS versión 22. Las variables categóricas fueron



descritas en frecuencias y porcentajes, y las variables numéricas se describieron en promedios y desviaciones estándar.

## **8. Consideraciones éticas**

La declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial en el año 1964, expone los principios éticos para el desarrollo de proyectos de investigación en seres humanos, por lo cual el presente trabajo considera dichos principios para la fundamentación del mismo.

Así mismo en nuestro país contamos con la resolución N° 008430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, teniendo como pilar el respeto a la dignidad de los individuos y la protección de sus derechos y su bienestar.

El presente proyecto es un estudio observacional descriptivo, tipo corte transversal por lo que confiere muy bajo riesgo, dado que no contempla intervenciones sobre los individuos, donde los datos serán recolectados de historias clínicas previamente diligenciadas, protegiendo los datos de identificación de cada paciente.

Por último cabe mencionar que los investigadores de este proyecto no tienen conflictos de interés con los resultados finales.

## 9. Resultados

Se estudió una muestra total de 41 pacientes con diagnóstico de criptococosis, ingresados en el Hospital Santa Clara, en un periodo de tiempo comprendido entre febrero 2015 y abril 2018. El 100% de los pacientes pertenecían al régimen subsidiado de salud. En la Tabla 1 se encuentran las características de la población.

Las edades estuvieron comprendidas entre los 21 y 65 años con un promedio de 38 años, de los cuales 78% de los pacientes eran hombres. El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la consulta médica fue variable, en un 61% el tiempo fue menor a 8 días y un 14% con sintomatología mayor a 15 días.

El síntoma principal de consulta fue cefalea en un 85% (n:35), seguido por fiebre en un 56% (n: 23), disminución de nivel de conciencia 44% (n:18 ), cambio comportamental en un 39% (n:16), y convulsiones en un 24% (n:10).

En el 90% de la población se confirmó algún tipo de inmunosupresión, siendo infección por VIH la más frecuente con un 83% y 7% relacionada con uso de corticoides, el 10% restante de la población no se logró establecer el estado inmunológico.

Los pacientes con infección por VIH tuvieron un conteo promedio de 52 células CD4, sólo el 41% recibían terapia antiretroviral y un 24% profilaxis con fluconazol previo al ingreso

de la hospitalización. El resto de los pacientes se realizó diagnóstico de novo de VIH o no recibían previamente tratamiento antiretroviral o profilaxis (Tabla 2).

Por otra parte, el 73% de la población estudiada presentó comorbilidades asociadas, en orden de frecuencia: tuberculosis 27%, epilepsia 12%, farmacodependencia 15 %, autoinmunidad 7% y sífilis 7% .

El aislamiento de criptococcus se realizó en el 90% de los casos en LCR, 22% en sangre, 5 % en pulmón y en el 17% de los pacientes se presentó de forma diseminada. De acuerdo a la localización existió variación en el tipo de inmunosupresión de los pacientes, en la forma diseminada el 100% presentó inmunosupresión por VIH.

Se aisló en SNC y sangre en el 85% y el 86% respectivamente en pacientes VIH. Cuando el aislamiento se realizó en pulmón (n.2) 1 de los pacientes presentó otro tipo de inmunosupresión y el otro inmunosupresión por VIH (Figura 1)

En los pacientes con criptococosis meníngea, en el análisis de LCR se evidenció en promedio una presión apertura de 33 cmH<sub>2</sub>O, proteínas 99 g/L , leucocitos 23.7 células y glucosa 35 mmol/L (tabla 3).

El diagnóstico se realizó por medio de prueba de látex en el 66% de los casos, 58.5% en cultivo y un 53% tinta china.

El 97% de los pacientes recibió tratamiento de inducción con anfotericina deoxicolato/fluconazol, sólo un 3% recibió tratamiento con anfotericina liposomal más fluconazol, en el estudio no hubo administración de esquemas terapéuticos asociados a flucitosina; 56 % de los pacientes requirieron manejo en UCI durante la estancia hospitalaria. Las complicaciones reportadas fueron relacionadas a nefrotoxicidad (66%), infección asociada a catéter (41%), choque (22%), insuficiencia respiratoria y disminución estado de conciencia con un 17% cada una. Se reportó alguna coinfección en el 51% de los casos.

La mortalidad total fue del 51% (n:21), no se encontró relación con el tipo de tratamiento recibido o localización de criptococo. Por otra parte el tiempo entre el inicio de los síntomas manifestados por los pacientes y la consulta médica en relación con la mortalidad se comportó de la siguiente manera, el 80% de los sobrevivientes presentaron síntomas de menos de 8 días de evolución en contraste con el grupo de no sobrevivientes donde el 57 % tenían un tiempo de evolución mayor a 8 días (tabla 4) (OR 5.33 IC95% 1.32-21.5. p 0.018). Los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas por un periodo de tiempo mayor a 15 días se reportó una mortalidad del 85% (figura 3).

Otra variable en la que se identificó una posible relación con mortalidad fue en nivel de glucosa en LCR y mortalidad. Se evidenció una mortalidad del 60% en el pacientes con glucosa menor de 30 mmol/L en comparación a un 36% cuanto tenían mayores niveles de glucosa (OR 3.7; IC 0.93-15.2 p 0.026) (Figura 2).

## 10. Discusión

La criptococis es una infección oportunista, en la cual se ha documentado un aumento de la incidencia desde el incremento del número de casos de pacientes inmunosuprimidos, entre ellos pacientes VIH, oncológicos, y en tratamiento inmunosupresor, que se presentan en nuestro país.

Lo anterior se traduce en una mayor morbimortalidad de dichos pacientes. Es de vital importancia conocer las características de esta enfermedad y de la población a riesgo para tener un mejor entendimiento de la misma, logrando un diagnóstico y manejo temprano, lo que conllevaría a una disminución de la morbimortalidad.

Este estudio buscó describir las características clínicas y de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con criptococosis, logrando obtener una muestra de 41 pacientes en un periodo de tres años (2015-2018), similar al tamaño de muestra reportado por el estudio de Jairo Lizarazo (Registro nacional realizado en Colombia) [20], sin embargo el periodo de recolección de datos de este registro fue de 14 años (1997-2011). Lo anterior puede ser explicado por el aumento de la población a riesgo en el país en los últimos años, donde el Hospital Santa Clara, centro donde se realizó el presente estudio, atiende a un gran número de personas en condición de vulnerabilidad, en comparación a otros centros del país. Por otra parte el estudio de Lizarazo limitó su población a infecciones solo por *Cryptococcus gattii*.

El presente estudio es de importancia epidemiológica al describir este grupo poblacional, contando con el mayor número de casos registrados en un solo centro hospitalario, siendo el registro con tamaño de muestra más grande en Colombia y Latinoamérica reportado en los últimos 6 años en la literatura.

En el presente trabajo se encontró un promedio de edad de 38 años, donde el género masculino representó el 78 % de la muestra. Lo anterior está acorde a lo publicado por otros trabajos [21,22], donde se evidencia una mayor infección por criptococo en hombres en más de un 70%. El síntoma principal de consulta fue cefalea en un 85% seguido por fiebre y otros síntomas neurológicos dados por disminución del estado de la conciencia, alteración del comportamiento y convulsiones. Esto último está en relación a la prevalencia de meningitis por criptococo en el 90% de nuestra población confirmada por aislamiento en LCR.

En cuanto a las características del LCR, entre las más importantes se encontró una presión de apertura promedio de 23.8 cmH<sub>2</sub>O, número de leucocitos de 23.7 células y una glucosa de 35 mmol/L promedio. Estos resultados son esperados en pacientes con criptococosis, donde en general se reporta una presión apertura elevada mayor a 20 mm Hg, pleocitosis de predominio linfocitario e hipogluorraquia. Cabe resaltar, que en los pacientes con VIH hasta un 17% pueden tener citoquímico de LCR normal [15] o con un menor grado de leucocitos en LCR, tal como se evidenció.

El estado de inmunosupresión se logró establecer en el 90% de los casos, un 83% pacientes con VIH y un 7% relacionado a toma de corticoesteroides. En nuestra población no se

encontraron casos relacionados a pacientes con cáncer o posterior a trasplante, sin embargo, en uno de los casos donde no se logró establecer inmunosupresión por muerte del paciente, se sospechaba patología oncológica de base. En el 10 % de los pacientes que no se determinó el tipo de inmunosupresión dado por mortalidad del intrahospitalaria del paciente antes de lograr obtener el diagnóstico.

En el grupo de pacientes con infección por VIH, se estableció durante la hospitalización un conteo CD4 promedio de 52 células, donde solo un 41% estaban recibiendo terapia antiretroviral previa al ingreso. Esto categoriza a nuestra población en su mayoría en un estadio 3, según la clasificación de la CDC (centers for disease control and prevention ) [23 ], con un alto riesgo de infección por criptococo al tener un recuento CD4 < 100 . Otras comorbilidades asociadas fueron tuberculosis, epilepsia, farmacodependencia entre otras con una prevalencia del 27%, 12% y 15 % respectivamente.

Actualmente las recomendaciones para manejo la criptococosis se proponen dos tipos de esquemas, ya sea con anfotericina liposomal o anfotericina deoxicolato con el mismo grado de recomendación [5], ya que no existe evidencia de diferencia de mortalidad entre los dos esquemas propuestos [18], sin embargo se debe tener en cuenta la función renal de cada paciente dado el mayor grado de toxicidad con anfotericina deoxicolato. En nuestra población el esquema de elección es con anfotericina deoxicolato debido a su menor costo para el sistema de salud y a su no inferioridad con respecto al otro esquema, esto explica por qué el 97% de nuestros pacientes recibieron este tipo de tratamiento. Por otra parte los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con fuconazol a pesar de tener un menor nivel



de recomendación en comparación con la flucitosina, esto es explicado por el difícil acceso a la flucitosina en nuestro país.

En cuanto a la mortalidad global fue del 51%, encontrándose una relación directa con el número de días de síntomas previo al ingreso hospitalario, donde un 57% del grupo de no sobrevivientes habían presentado síntomas por más de 8 días. Cuando se reportó una sintomatología mayor a 15 días la mortalidad fue del 85%. Lo anterior habla de la necesidad de instruir a los pacientes en la consulta temprana para lograr un tratamiento precoz y así generar un impacto en la morbimortalidad.

Por otra parte, se evidenció una relación, sin lograr establecer una significancia estadística, entre los niveles de glucosa en LCR y la mortalidad. Los pacientes con glucosa menor de 30 mmol/L presentaron una mortalidad del 60% vs un 36% cuando se reportó un mayor nivel de glucosa. Lo anterior puede estar en relación a un mayor compromiso del SNC manifestado con una hipogluorraquia mayor, sin embargo se necesitan más estudios para poder esclarecer esta posible asociación.

Por último, existen ciertas limitaciones en el presente estudio. Primero el tamaño de muestra, aunque mayor a lo evidenciado en otros registros, es un tamaño muestral pequeño para determinar posibles asociaciones; segundo no contamos con pacientes con otros tipos de inmunosupresión como diabetes o trasplante, por lo que no se podría extrapolar los hallazgos a este tipo de población; Tercero, no se realizó la tipificación de *criptococo spp*, por lo cual no podemos determinar la subespecie de *criptococo* relacionado con la infección y los desenlaces mencionados.

Sin embargo, cabe resaltar que es un estudio que logró reclutar un gran número de pacientes similar a otros estudios reportados, permitiendo una mejor caracterización de la enfermedad, sobre todo en paciente VIH . Los hallazgos reportados abre las puertas para nuevas preguntas de investigación y revelan la necesidad de realizar nuevos estudios para confirmar la relación entre mortalidad con el tiempo de síntomas y niveles de glucosa en LCR. Igualmente, plantea la necesidad de considerar nuevos métodos de intervención temprana en paciente con criptococosis, que permitan una concientización acerca de la importancia de consultar tempranamente después del inicio de los síntomas para lograr un tratamiento oportuno.

## **8. Conclusión**

El presente estudio nos brinda una caracterización demográfica clínica y paraclínica del comportamiento de la infección por criptococo en la población estudiada. Encontrando una asociación directa entre mortalidad y tiempo de sintomatología previo a la consulta médica, donde a mayor número de días con presencia de síntomas se encontró una relación con mayor mortalidad. Igualmente, se evidenció una tendencia de menor sobrevida en pacientes con niveles bajos de glucosa en LCR. Estos resultados permiten ser una guía para el médico clínico, para lograr un diagnóstico y tratamiento temprano de los pacientes con criptococosis y a su vez resalta la importancia de la realización de promoción y educación de los pacientes a riesgo, destacando la importancia de una lograr consulta precoz, para impactar en la morbimortalidad de esta enfermedad.

## Referencias

1. Tihana B, Thomas SH. Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin* 2004;72:99-118.
2. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017 May 5.
3. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):690–9
4. Bekondi C, Bernede C, Passone N, Et Al. Primary and opportunistic pathogens associated con meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis* 2006; 10:387-395.
5. Jonh R.P, William Ed, Francoise D, Et Al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 291- 322.

6. Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., Denning, D. W., Loyse, A. Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873-881
7. Jairo L, Melva L, Catalina De B, Et Al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997 – 2005. *Biomedica* 2007; 27:94-109.
8. Shih Cc, Chen Yc, Chang Sc, Luh Kt, Hsieh Wc. Cryptococcal meningitis in non-HIV infected patients. *Q J Med* 2000; 93:245-251.
9. Sidrim Jj, Costa Ak, Cordeiro Ra, Brilhante Rs, Moura Fe, Castelo-branco Ds, Neto Mp, Rocha Mf. Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol.* 2010;56:445-58.
10. Granados Dp, Castaneda E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. *Microb Ecol.* 2005;49:282-90.
11. Rodrigues Ml, Alviano Cs, Travassos Lr. Pathogenicity of *Cryptococcus Neoformans* virulence factors and immunological mechanisms. *Microbes Infect.* 1999; 1:293-301.

12. Chia-Hung Liao, Chih-Yu Chi , Yi-Jen Wang , Shu-Wen Tseng ,Chia-HueiChou.  
Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis
13. Satish Chandra P, Mathew T, Gadre G, Et Al. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India*. 2007; 55:3
14. Graybill Jr, Sobel J, Saag M, Et Al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycosis Study Group and AIDS Cooperative treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:47-54.
15. Sunil Shaunak, Wiley A. Schell, John R; Cryptococcal Meningitis with Normal Cerebrospinal Fluid, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 160, Issue 5, 1 November 1989, Pages 912, <https://doi.org/10.1093/infdis/160.5.912>
16. Prayson RA, Fischler DF. Cerebrospinal fluid cytology: an 11-year experience with 5951 specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 47-51.
17. Shuang Xia, Xueqin Li, Hongjun Li. Imaging characterization of cryptococcal meningoencephalitis. *Radiology of Infectious Diseases* 3 (2016) 187e191
18. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1291-302.

19. S.F. Molloy, C. Kanyama, R.S. Heyderman, A. Loyse. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med* 2018;378:1004-17.
20. Lizarazo J, Linares M, Bedout C. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*, vol. 27, issue 1, (2007), pp: 94
21. L. S. Monaco, N. Tamayo Antabak, Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. *Revista Argentina de Microbiología* (2008) 40: 218-221.
22. Diego Ávila Sánchez y Manuel Antonio Villalobos Zúñiga, Perfil epidemiológico y respuesta terapéutica de la infección por *Cryptococcus* sp. en pacientes de Costa Rica en el Hospital San Juan de Dios, Período 2008-2012. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD Año 2016 Vol 1 N4*.

## Anexos

**Tabla 1. Características basales de los pacientes. ( n 41)**

Características	Variables	% ( No.) o mediana
Demográficas	Edad, años	38 (21-65)
	Sexo, Masculino	78% (32)
Estado de inmunosupresión	VIH	83% (34)
	Uso corticoide	7% (3)
	No conocido	10% (4)
Comorbilidades	Tuberculosis	27% (11)
	Farmacodependencia	15% (6)
	Epilepsia	12% (5)
	Autoinmunidad	7% (3)
	Sífilis	7% (3)
	Enfermedad cardiovascular	5% (2)
	Neumopatía	2% (1)
	Enfermedad renal crónica	2% (1)
Síntomas	Cefalea	85% (35)
	Síntomas febriles	56% (23)
	Disminución del estado de conciencia	44% (18)
	Cambio comportamental	39% (16)
	Convulsiones	24% (10)
Duración de los síntomas	Menor a 8 días	61% (25)
	Entre 8 y 15 días	25% (10)
	Mayor a 15 días	14% (6)
Localización del criptococo	LCR	90% (37)
	Pulmón	5% (2)
	Sangre	22% (9)
	Diseminado	17% (7)
Complicaciones	Infección asociada a catéter	41% (17)



	Nefrotoxicidad	66% (27)
	Deterioro neurológico	17% (7)
	Falla respiratoria	17% (7)
	Choque	22% (9)
Esquemas de tratamiento	Anfotericina deoxicolato+ fluconazol	97% (37)
	Anfotericina liposomal + fluconazol	3%(4)
	Anfotericina deoxicolato + flucitocina	0% (0)
	Anfotericina liposomal + flucitocina.	0% (0)

**Tabla 2. Caracterización inmunológica de pacientes con infección confirmada por VIH**

Característica	No.	% ( No.) o mediana
Conteo CD4, células/ml	31	52 (2-240)
Carga viral, copias/ml	30	521098 (76- 8'815.905)
Terapia antiretroviral ambulatoria	34	38% (13)
Profilaxis con fluconazol ambulatoria	34	24% (8)

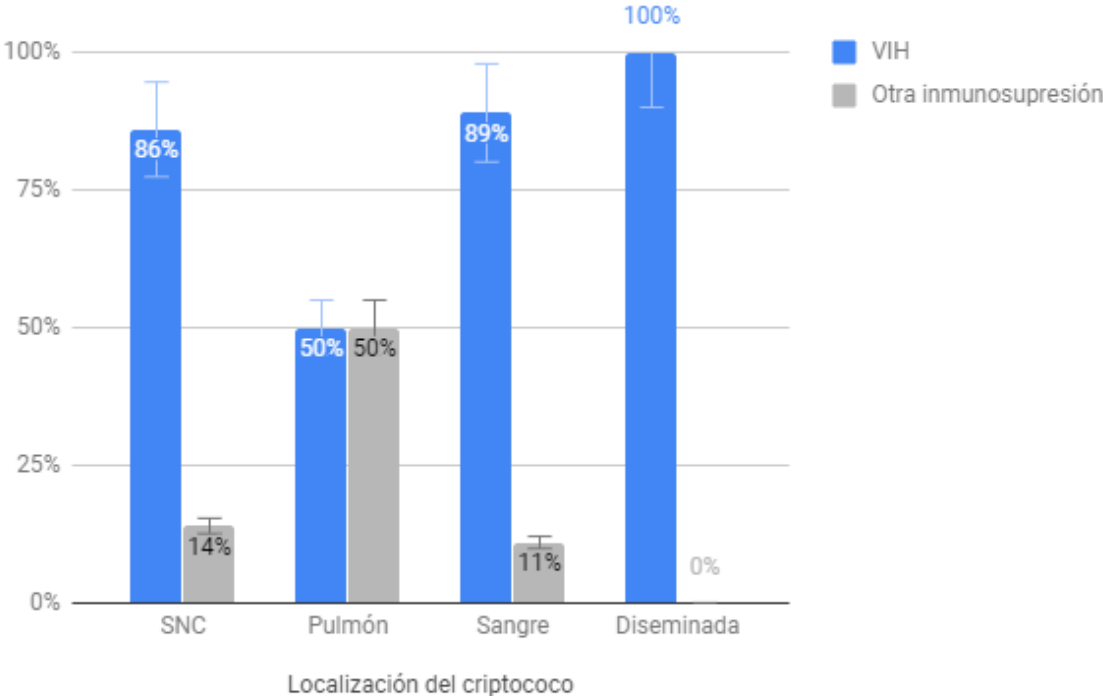
**Tabla 3. Características del Líquido Cefalorraquídeo**

Característica	No.	Rango. Media	Media
Presión de apertura. mmH2O	35	(8-45)	33
Leucocitos.	37	(0-210)	23
Glucosa. mmol/L	37	(6-87)	35
Proteínas. gr/L	37	(19-624)	99

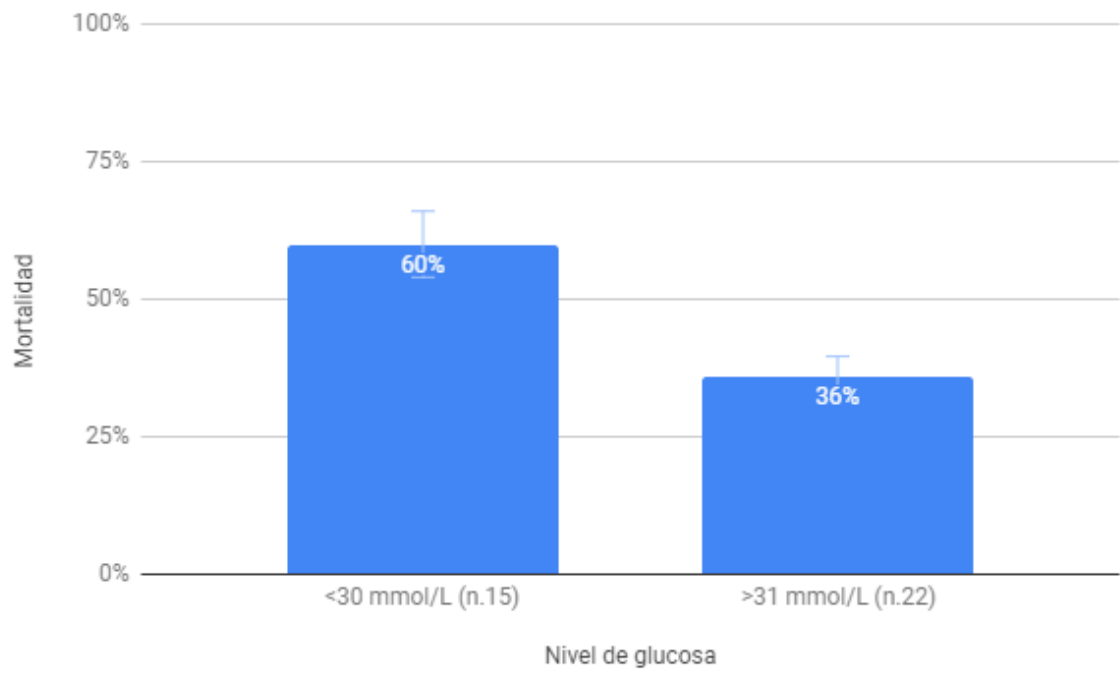
**Tabla 4. Relación de mortalidad y tiempo de síntomas previo a la consulta**

Tiempo de síntomas	Menor a 8 días (n25)	Entre 8 y 15 días (n10)	Mayor a 15 días (n6)
<b>Estado al egreso</b>			
<b>Vivo (n 20)</b>	16	3	1
<b>Muerto (n 21)</b>	9	7	5

**Imagen 1. Localización de la infección por criptococo de acuerdo al estado inmunológico del paciente.**



**Imagen 2. Relación de mortalidad con nivel de glucosa en líquido cefalorraquídeo.**



**Imagen 3** *Relación de mortalidad con el tiempo entre el inicio de los síntomas y la consulta médica*

