

Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea

Recibido: 20/11/2014 Aceptado: 05/06/2015

Fernando A. Messina¹, Elena Maiolo², Ricardo Negroni³,
Alicia Arechavala⁴, Gabriela Santiso⁵, Mario Bianchi⁶.

Resumen *Introducción: la criptococosis es una micosis sistémica, común al hombre y a varias especies de animales, producida por el complejo Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii. Es una de las micosis oportunistas más frecuentes en enfermos inmunodeprimidos y una de las principales causas de muerte en pacientes con sida.*

Objetivo: comparar la eficacia terapéutica de dos regímenes utilizados para el tratamiento de la criptococosis meníngea asociada al sida en nuestro hospital: a) inducción con anfotericina B, 0,7 mg/kg por día y b) inducción con anfotericina B 0,7 mg/kg diario y fluconazol 800 mg/día. El régimen de consolidación es el mismo en ambos esquemas (fluconazol 800 mg/día).

Materiales y métodos: estudio analítico y retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas de 128 pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida. La mitad de los enfermos (grupo A) que fueron diagnosticados en 2008-2009, fueron tratados durante 4 semanas sólo con anfotericina B, y luego con fluconazol. La otra mitad, (grupo B) diagnosticados en 2010-2011, fueron tratados con anfotericina B y fluconazol en forma simultánea. Se comparó tiempo de negativización del cultivo de LCR y mortalidad.

Resultados: cincuenta pacientes negativizaron el cultivo de LCR dentro de los treinta días, 11 de los mismos pertenecían al grupo A y los 39 restantes al grupo B ($p=0,00001$) (IC 95%: -0,5886 - -0,2864). La mortalidad fue del 35,93% (23 pacientes) para el grupo A, y del 20,31% (13 pacientes) para el grupo B ($p=0,07948$ IC 95%: 0,00047 - 0,31203).

Conclusiones: la meningitis por Cryptococcus sigue siendo una de las principales causas de muerte en pacientes HIV-sida, lo que lleva en la actualidad a emplear regímenes terapéuticos asociados o sinérgicos, para elevar la sobrevida en dicha patología.

Nuestro trabajo demostró que el tratamiento con anfotericina B más fluconazol, disminuyó la mortalidad (aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa) y además esterilizó el LCR en un tiempo menor al que requirió el grupo A.

Palabras clave: criptococosis tratamiento; fluconazol; anfotericina B.

¹Médico Infectólogo. Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

²Jefa Sala 16. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

³Director de la Maestría en Micología Médica. Universidad Nacional del Nordeste. Médico consultor Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

⁴Jefa Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Coordinadora de la Maestría en Micología Médica. Universidad Nacional del Nordeste.

⁵Bioquímica. Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

⁶Bioquímico. Unidad Micología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Dirección para correspondencia:
Dr Fernando A. Messina.

Quintana 130. 1824 Lanus. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.
fmessina35@gmail.com

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica, común al hombre y a varias especies de animales, producida por el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*, hongos levaduriformes capsulados de distribución universal (1). En la actualidad ha pasado de ser un patógeno infrecuente para el hombre a ser un agente oportunista habitual, debido al espectacular incremento de pacientes inmunocomprometidos en la población general (1).

El género *Cryptococcus* comprende numerosas especies. Las cepas de *C. neoformans* se han agrupado en dos variedades que incluyen tres serotipos en función de su estructura capsular: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) y el híbrido AD, en tanto *C. gattii* comprende dos serotipos B y C (2).

En forma esporádica pueden ocasionar enfermedad en los seres humanos *Cryptococcus albidus* y *Cryptococcus laurentii* entre otros (3).

La presentación clínica puede ser muy variada, desde una colonización asintomática de las vías respiratorias hasta una infección diseminada con predilección por el sistema nervioso central.

El síndrome neurológico consiste en una meningoencefalitis con menor signo-sintomatología que lo habitual. Raras veces se observa en estos enfermos un síndrome meníngeo completo (4).

El tratamiento de primera línea para la criptococosis meníngea consiste en administrar anfotericina B desoxicolato (AMB) 0,7 a 1 mg/kg diario por vía endovenosa, más 5-fluorocitosina 100 mg/kg diario por vía oral dividido en 4 tomas (5). Esta última droga no se produce ni se importa en nuestro país, por ese motivo se utilizó durante muchos años anfotericina B como monoterapia de inducción y luego fluconazol (FCZ) como tratamiento de consolidación. En los últimos 18 meses se implementó de manera sistemática en nuestro hospital la utilización de terapia combinada en la inducción con anfotericina B más fluconazol según las recomendaciones internacionales (6).

Objetivo

El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia terapéutica de dos regímenes de inducción de tratamiento (anfotericina B sola vs. anfotericina B + fluconazol) de la criptococosis meníngea asociada al sida, en nuestro hospital en un período comprendido desde octubre de 2008 hasta abril de 2011.

Además analizar las características clínico epidemiológicas, las comorbilidades, los factores pronósticos y la evolución de dichos enfermos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico y retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas de 147 pacientes con criptococosis, diagnosticados en la Unidad Micología de nuestro hospital.

Criterios de inclusión

- ☒ Todos los pacientes con sida que cursaran el primer episodio de criptococosis meníngea confirmada por cultivo de líquido cefalorraquídeo, atendidos en el Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".

Criterios de exclusión

- ☒ Compromiso exclusivo de otros órganos o sistemas.
- ☒ Pacientes embarazadas.
- ☒ Enfermos derivados desde otras instituciones que no cumplieran con los criterios de inclusión.
- ☒ Pacientes con alta voluntaria dentro de la primera semana de tratamiento.

Métodos de diagnóstico de la criptococosis

Exámenes micológicos

Todas las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron enviadas a la Unidad Micología donde se las centrifugó, se separaron 0,5 ml de sobrenadante que se conservaron a -20°C para la realización de antigenorraquia; se tomó una gota de sedimento que se mezcló con tinta china diluida para realizar el examen directo y el resto del material se sembró en medios de Sabouraud glucosado, medio de girasol, agar infusión de cerebro-corazón (BHI) y agar glicerinado que se incubaron a 28°C y a 37°C durante 15 días. Los cultivos se observaron diariamente para evidenciar la presencia de colonias compatibles con *Cryptococcus* spp. antes del lapso mencionado (7,8).

Se realizó el control micológico de LCR a las 2-3 semanas y se repitió hasta alcanzar la negativización de los cultivos.

Además se tomaron muestras de sangre para hemocultivos por el método de lisis-centrifugación de acuerdo con la técnica desarrollada en el Servicio (9). Se sembraron tubos de agar Sabouraud que se incubaron a 28°C y tubos con agar BHI que se mantuvieron a 37°C durante 3 semanas con observación bisemanal.

Identificación

La identificación de las colonias obtenidas se llevó a cabo mediante la capacidad de crecimiento a 37°C, presencia de cápsula, actividad ureasa, presencia de fenol-oxidasa y la diferenciación entre *C. neoformans* y *C. gattii* se llevó a cabo mediante la capacidad de desarrollo en el medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) y en el de Salkin (cicloheximida-glicina-rojo de fenol) (8).

Detección semicuantitativa de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* en suero y LCR

Se tomaron muestras de sangre sin anticoagulante en ayunas a todos los pacientes en el momento del diagnóstico, se separó el suero y se mantuvo a -20°C hasta el momento de realizar la determinación de antigenemia. La antigenorraquia se llevó a cabo con el sobrenadante de LCR que se utilizó para el diagnóstico. Se tomaron nuevas muestras de suero y LCR para controlar la evolución de la antigenemia al mes y luego bimestralmente y la de la antigenorraquia cada vez que se obtuvo muestra de LCR.

La determinación de los niveles de antígeno glucuronoxilomanano se efectuó por aglutinación de partículas de látex (CryptoLatex, Immy, EE.UU.) y para determinar el título se utilizaron las muestras sin diluir y diluciones de 1:10; 1:100; 1:1000; 1:5000 y 1:10000.

Pruebas de sensibilidad *in vitro* frente a AMB y a FCZ

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* de LCR en el momento del diagnóstico. Se utilizó la metodología recomendada por el CLSI (Documento M27-A3) (10).

Datos de los pacientes

Se consignaron los datos de edad, sexo, signo-sintomatología, co-morbilidades, tratamiento antirretroviral, estudio físico-químico del LCR, presión de apertura, recuento de subpoblaciones linfocitarias y factores de riesgo para la infección por HIV.

Se evaluaron los resultados de los estudios por imágenes de todos los pacientes a los que se les realizaron.

Esquemas terapéuticos

Se consideraron 2 grupos con igual número de pacientes, con características clínicas similares. El grupo A correspondió a pacientes que habían sido tratados con el esquema tradicional de AMB desoxicolato 0,7 mg/kg de peso

diario IV durante 4 semanas y que luego continuaron con FCZ 800 mg/día por vía oral hasta completar 12 semanas. El grupo B estuvo integrado por enfermos que recibieron AMB B 0,7 mg/kg por día IV y FCZ 800 mg/día en forma simultánea hasta una dosis de anfotericina de 1200 mg (tres semanas en promedio) y que luego continuaron con 800 mg/día de FCZ hasta completar las 12 semanas. Este último esquema es una de las alternativas ante el déficit de 5-fluorocitosina para la organización mundial de la salud (OMS) (11), como para la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (6).

Ambos grupos continuaron con profilaxis secundaria con FCZ 200 mg/día hasta alcanzar dos recuentos de CD4+ superiores a 200 células/μl con un intervalo de por lo menos tres meses (12). A su vez se realizó seguimiento cada dos meses titulando el antígeno en sangre (antigenemia) (13).

Evolución

Se compararon los resultados terapéuticos, la mortalidad, el nivel de antígeno en suero y en LCR; y la sensibilidad antifúngica de los aislamientos de ambos grupos mediante el análisis estadístico de los datos mediante pruebas paramétricas y no paramétricas utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

De las 147 historias clínicas analizadas se excluyeron, dos pacientes que presentaron sólo hemocultivos positivos, otro paciente que presentó cultivo positivo de la punción de líquido ascítico y en otro enfermo, *Cryptococcus* creció en un lavado broncoalveolar. Dos mujeres se enfermaron cursando su primer trimestre del embarazo. Tres enfermos fueron derivados desde otras instituciones con cultivos de líquido cefalorraquídeo negativos y otros tres cursaban una recidiva.

Un paciente era HIV negativo y presentó como antecedente de inmunosupresión un déficit de IgM y estaba esplenectomizado.

Seis pacientes no ingresaron al estudio por alta voluntaria del nosocomio en la primera semana de tratamiento.

Ciento veintiocho pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 64 de ellos recibieron el esquema A de tratamiento y los 64 restantes el esquema B.

El 74,2% de los pacientes fueron del sexo masculino, la mediana de la edad fue 37 años (rango 17-61 años), el 24,0% presentaba diagnóstico reciente de HIV.

El 42,2% tenía adicción a algún tipo de droga, predominando la vía inhalatoria. El 71,9% era heterosexual, el 19,5% homosexual y el 8,6% bisexual.

Sólo el 11,7% (15/128) se encontraba en tratamiento anti-retroviral en el momento del diagnóstico. A ningún paciente internado se le realiza carga viral para HIV por lo que no se pudo determinar si se encontraban en fallo virológico.

En la tabla 1 se presenta la signo-sintomatología hallada en el momento del diagnóstico en ambos grupos analizados.

Tabla 1. Signo sintomatología presentada por los 128 pacientes con criptococosis meningea				
Sintomatología	Grupo A (N=64) N (% casos)	Grupo B (N=64) N (% casos)	p	IC 95%
Síntomas neurológicos				
Cefalea	57 (89,1)	57 (89,1)	1,0000	-0,108 – 0,108
Vómitos	28 (43,7)	27 (42,2)	1,0000	-0,156 – 0,187
Rigidez de nuca	16 (25,0)	17 (26,6)	1,0000	-0,167 – 0,136
Deterioro del sensorio	11 (17,2)	10 (15,6)	1,0000	-0,113 – 0,144
Convulsiones	5 (7,8)	7 (10,9)	0,7631	-0,132 – 0,070
Fotofobia	5 (7,8)	6 (9,4)	1,0000	-0,113 – 0,081
Otros (excitación psicomotriz, inestabilidad, paresia)	5 (7,8)	5 (7,8)	1,0000	-0,093 – 0,093
Compromiso de pares craneales	6 (9,4)	4 (6,3)	0,7437	-0,062 – 0,124
Bradipsiquia	2 (3,1)	4 (6,3)	0,6799	-0,042 – 0,104
Síntomas generales				
Fiebre	43 (67,2)	41 (64,1)	0,6799	-0,104 – 0,042
Pérdida de peso	12 (18,7)	15 (23,4)	0,6653	-0,188 – 0,094
Astenia	8 (12,5)	7 (10,9)	1,0000	-0,096 – 0,127
Diarrea	5 (7,8)	8 (12,5)	0,5600	-0,152 – 0,058
Hiporexia	4 (6,3)	2 (3,1)	0,6799	-0,104 – 0,042

El 14,1% de los pacientes presentaron coinfección de tuberculosis diseminada y hepatitis B crónica, 13,3% candidiasis oral y hepatitis C, 10,9% sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y 7,2% sífilis; además hubo casos de neumonía intrahospitalaria, diarrea por *Clostridium difficile*, diabetes, toxoplasmosis cerebral, infección urinaria, micobacteriosis atípica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, sepsis por *Acinetobacterspp.*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, aspergilosis pulmonar, piomiositis estafilocócica, himenolepiosis, encefalitis herpética, estrongiloidiasis e insuficiencia suprarrenal.

Dentro de las complicaciones propias de la enfermedad, se observaron 3 casos que requirieron derivación ventrículo-peritoneal por hipertensión endocraneana.

Dos pacientes presentaron neumotórax hipertensivo.

En la tabla 2 se presentan los datos de los estudios realizados en el momento de admisión de los enfermos. Las características físico-químicas y citológicas del LCR fueron normales en sólo 12 casos de los 93 examinados y se desconocen los resultados de los 35 restantes, el aspecto fue límpido e incoloro en el 100% de los LCR examinados.

Tabla 2. Resultados de los estudios realizados a ambos grupos de pacientes en el momento de la admisión

Estudios realizados	Grupo A N	Grupo B N	p	IC 95%
TAC sin contraste				
Sin lesiones	50	52	0,2768	-0,032 – 0,162
Atrofia cortical	3	3	1,0000	-0,079 – 0,091
Edema cerebral	0	2	0,4969	-0,085 – 0,015
Estudio físico-químico del LCR				
Hiperproteino-rraquia	40	40	0,5544	-0,085 – 0,197
Pleocitosis linfocitaria	23	25	1,0000	-0,213 – 0,193
Hipoglucorraquia	23	20	0,4091	-0,108 – 0,297
Recuento de CD4+/µl				
Mediana cél/µl	39	45	0,6755	
Intervalo intercuartilo	19,5 – 70,75	16,0 – 79,0		
IC 95%	37,9 – 59,2	39,6 – 69,1		
Estudios micológicos				
Tinta china positiva en LCR	46	53	0,2048	-0,254 – 0,036
Hemocultivos positivos	31	35	0,5959	-0,236 – 0,111
Lesiones cutáneas	1	2	1,0000	-0,068 – 0,037
Antigenorraquia positiva	63	62	1,0000	-0,037 – 0,068
Antigenemia positiva	64	63	1,0000	-0,015 – 0,046

Tal como se muestra en la tabla 3 la presión de apertura estaba consignada en 44 casos del grupo A y en 40 del

Tabla 3. Hipertensión endocraneana en el momento del diagnóstico para ambos grupos y su relación con la mortalidad.

Presión de apertura cm de H2O	N° de enfermos		N° pacientes fallecidos	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
≤25	34	28	11	5
>25	10	12	6	4
No consignada	20	24	6	4

grupo B. Estuvo por encima de los 25 cm de H₂O en el 22,7% de los casos de grupo A y en 30% de los de grupo B (p=0,4685; IC 95%: -0,11553 0,26099).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de fallecidos con presión de apertura normal de ambos grupos (p=0,2497) ni en el número de fallecidos con elevada presión intracraneal (p=0,3913).

Los resultados de sensibilidad de los aislamientos (CIM50 y CIM90) de ambos antifúngicos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de sensibilidad frente a anfotericina B y fluconazol de los 128 aislamientos de *Cryptococcus neoformans*

Antifúngico	Grupo A		Grupo B	
	CIM 50 µg/ml	CIM 90 µg/ml	CIM 50 µg/ml	CIM 90 µg/ml
AMB	0,12	0,25	0,12	0,5
FCZ	1	4	2	4

Dentro de los primeros treinta días de tratamiento 50 pacientes lograron negativizar el cultivo del LCR, 11 de los mismos pertenecían al grupo A, y los 39 restantes al grupo B (p=0,00001) (IC 95%: -0,5886 - -0,2864).

La mortalidad global fue de 28,1% (36 pacientes), aunque fue del 35,9% (23 pacientes) para el grupo A y del 20,3% (13 pacientes) para el grupo B (p=0,07948 IC 95%: 0,00047 - 0,31203). En esta cohorte de pacientes inmunocomprometidos graves, las asociaciones o comorbilidades hacen dificultoso atribuir la mortalidad a una única causa.

Los efectos adversos que presentaron los enfermos por ambos esquemas terapéuticos se pueden observar en la tabla 5.

Discusión y conclusiones

La criptococosis diseminada en pacientes seriamente inmunodeprimidos puede manifestarse clínicamente como un síndrome infeccioso general, respiratorio o neurológico (14). El aislamiento de *Cryptococcus* spp en muestras respiratorias, hemocultivos o lesiones de piel obliga a efectuar siempre una punción lumbar y examen micológico del LCR para descubrir una criptococosis meningoencefálica asintomática o subclínica (5,15). Siempre que se realiza una punción lumbar debe medirse la presión de apertura del LCR, cuando ésta supera los 25 cm de agua se considera que el paciente está en riesgo de presentar complicaciones gra-

Tabla 5. Efectos adversos observados durante el tratamiento en ambos grupos de pacientes

Efecto adverso	Grupo A* (n: 64)	Grupo B* (n: 64)	p	IC 95%
Anemia	14 (21,87%)	12 (18,75%)	0,8265	-0,108 - 0,171
Insuficiencia renal aguda	15 (23,43%)	12 (18,75%)	0,6653	-0,094 - 0,188
Hipocaliemia	7 (10,93%)	5 (7,81%)	0,7631	-0,070 - 0,132
Ictericia	no	2 (3,12%)	0,4961	-0,074 - 0,012
Elevación de transaminasas	no	8 (12,5%)	0,0062**	-0,206 - 0,044
Intolerancia digestiva	no	1 (1,56%)	1,0000	-0,046 - 0,015
Insuficiencia hepática	no	1 (1,56%)	1,0000	-0,046 - 0,015

*Grupo A: pacientes tratados con anfotericina B; Grupo B: pacientes tratados con anfotericina B y fluconazol.
**Diferencia estadísticamente significativa

ves como convulsiones, enclavamiento bulbar o pérdida de la visión (16,17). El diagnóstico precoz sigue siendo uno de los factores más importantes para una buena evolución.

El título de antigenorraquia fue un factor pronóstico importante, ya que de los 23 pacientes que presentaron títulos de $\geq 1/5000$, catorce fallecieron (60,9%), sin embargo no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos atribuible a este factor (Tabla 6).

Tabla 6. Relación entre título de antigenorraquia en el momento del diagnóstico con la mortalidad de 127 pacientes (un paciente de grupo A falleció sin antigenorraquia)

Título de antigenorraquia	Grupo	Nº pacientes	Nº pacientes fallecidos (%)	p	IC 95%
$\leq 1:1000$	A	51	14 (27,5)	0,0891	-0,012 - 0,297
	B	53	7 (13,2)		
$\geq 1:5000$	A	12	8 (66,7)	0,6802	-0,278 - 0,521
	B	11	6 (54,5)		

Los hemocultivos fueron de vital importancia, si bien fueron positivos en el 51,3% de los casos, en el 17,2% de los mismos significaron el diagnóstico de la enfermedad, ya que hasta ese momento los pacientes no presentaban manifestaciones de compromiso neurológico.

En pacientes con afección neurológica, se presenta como una meningoencefalitis aguda o subaguda con compromiso de leptomeninges basales, los cortes del cerebro muestran pequeños quistes gelatinosos en el espacio subaracnoideo y a veces en el parénquima, que

son especialmente prominentes en los ganglios basales en el territorio irrigado por las arterias lentículoestriadas (18). En nuestro trabajo observamos compromiso de la sustancia gris en 43 pacientes (33,6%).

En aquellos pacientes que presentan clínicamente una meningitis aguda o subaguda, con antecedente de infección por HIV sin tratamiento antirretroviral y recuentos de células TCD4+ menores a 150/ μ l, debemos pensar en criptococosis meníngea como primer diagnóstico. Luego de la punción lumbar, si el examen del LCR con tinta china es negativo y hay hiperproteinorraquia debería realizarse antigenorraquia para tener un diagnóstico precoz.

La meningitis por *Cryptococcus* sigue siendo una de las principales causas de muerte en pacientes HIV-sida, lo que lleva en la actualidad a emplear regímenes terapéuticos asociados o sinérgicos para elevar la sobrevida en dicha patología. Ante la carencia de la 5-fluorocitosina, el régimen terapéutico más eficaz que tenemos a nuestra disposición es la asociación de anfotericina B con fluconazol. En nuestro trabajo se observó que con este esquema de tratamiento la mortalidad fue menor (35,9% vs. 20,3%) aunque la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,07948$; IC 95%: 0,00047 – 0,31203) y además se logró la negativización de los cultivos de LCR en un tiempo menor (60,9% vs. 17,2%) ($p=0,00001$; IC 95%: 0,2864 – 0,5886; OR: 7,5164).

Otros autores tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al analizar y comparar pacientes que recibían la asociación de anfotericina B con fluconazol y los que recibían anfotericina B en monoterapia(19).

Los valores de CIM 50 y CIM 90 para los antifúngicos estudiados, están dentro de los valores de corte epidemiológico (ECV). No se considera necesaria la evaluación rutinaria de la sensibilidad a los antifúngicos para los aislamientos del complejo *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii*, dado que en diversos estudios se ha demostrado que no existe una correlación entre los valores de CIM de fluconazol y la respuesta al tratamiento (20,21).

Tampoco se ha evidenciado un aumento de los valores de CIM para estas especies aisladas de pacientes con criptococosis diseminada en estudios realizados en nuestro hospital (22). Sin embargo, es importante conservar los aislamientos para el estudio, ante la aparición de mecanismos de resistencia en casos puntuales (23).

La mortalidad atribuible a la criptococosis en ambos grupos es en la mayoría de los casos difícil de estimar, debido a que nos encontramos frente a enfermos con inmunodepresión grave y que en casi todos los casos presentan enfermedades oportunistas asociadas. Por este motivo preferimos expresar mortalidad global.

Este fue un estudio preliminar retrospectivo, donde se incluyeron 2 grupos homogéneos de pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida. Esto nos permitió comparar ambos esquemas terapéuticos y observar que aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, los pacientes que recibieron la terapia combinada tuvieron menor mortalidad global. Además los cultivos se negativizaron más precozmente que los correspondientes a los pacientes que recibían anfotericina B sola. La importancia de reducir el tiempo de esterilización del LCR radica en que esto podría reducir el tiempo de internación evitando las complicaciones asociadas a esta.

Referencias

1. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell, Douglas & Bennett, Principles and practice of infectious diseases, 6th.Edition, Elsevier. 2006; p. 2997-3012.
2. Arenas R. Criptococosis. En: Micología médica ilustrada. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2008;p. 239-46.
3. Kordossis T, Avlami A, Velegraki A, Stefanou I, Georgakopoulos G, Papalambrou C, Legakis NJ, First report of *Cryptococcus laurentii* meningitis and a fatal case of *Cryptococcus albidus* cryptococcaemia in AIDS patients. Med Mycol. 1998; 36:335-9.
4. Negroni, R. Micosis del sistema nervioso, Lecciones de clínica micológica, 1era edición, 1997, 61-72. Editorial La Agenda.
5. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E, Bianchi M, Santiso G. Problemas clínicos en micología médica. Problema n° 40. Rev Iberoam Micol 2010;27:148-50.
6. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman D, et al. Clinical practice guidelines for the Management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2010; 50:291-322.
7. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. Rev Inst Méd Trop São Paulo 1993;35:163-9.
8. Arechavala AI. Métodos de diagnóstico de la criptococosis asociada al sida. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, 1998.
9. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. Med Mycol 2000;38:77-80.
10. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. Third Edition. M27-A3. Vol 28 N° 14; Wayne, EE. UU.
11. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: WHO, 2011. Disponible en:<http://>

- www.who.int/hiv/pub/ cryptococcal_disease2011/en/
12. Negroni R, Helou S, López Daneri G, Robles A, Arechavala A, Bianchi M. Interrupción exitosa de la profilaxis secundaria antifúngica en la criptococosis asociada al SIDA. *Rev Arg Microbiol.* 2004; 36:113-7.
 13. Jarvis J, Lawn S, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison T. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing and antiretroviral treatment program in South Africa, *CID* 2009;48:856-62.
 14. Bava A, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Bianchi M. Cryptococcosis associated with AIDS in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Mycopathologia* 1997; 140:13-17.
 15. Metta HA, Corti ME, Negroni R, Helou S, Arechavala A, Soto I, Villafañe MF, Muzzio E, Castello T, Esquivel P, Trione N. Cryptococcosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiólogo e inmunológico de 51 pacientes. *Rev Argent Microbiol* 2002; 34: 117-23.
 16. Negroni R. Cryptococcosis. *Clinics in Dermatology*, 2012;30:599-609.
 17. Calvo A, Hernández P, Spagnuolo E, Johnston E. Surgical treatment of intracranial hypertension in encephalic cryptococcosis. *Br J Neurosurg.* 2003; 17(5):450-5.
 18. Girolami U, Frosch M, Anthony D. *En Patología estructural y funcional.* Cotran R, Kumar V, Robbins S. 5a edición, Mc Graw – Hill. Interamericana, 1998; 29:1419-88.
 19. Day JN, Tran TH, Chau et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013;368: 1291–302.
 20. Dannaoui E, Abdul M, Arpin M, et al. Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early outcome in patients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2264-470.
 21. Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, et al. Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(11):5898-906.
 22. Arechavala A, Ochiuzzi ME, Borgnia MD, et al. Fluconazole and amphotericin B susceptibility testing of Cryptococcus neoformans: Results of minimal inhibitory concentrations against 265 isolates from HIV-positive patients before and after two or more months of antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(3):194–197.
 23. Frola C, Sued O, Guelfand L, et al. Manejo de criptococosis meníngea refractaria: a propósito de un caso. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2014;85:64-8.

Therapeutic alternatives meningeal cryptococcosis

Summary Background: Cryptococcosis is a systemic mycosis produced by *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* complex. It is one of the most frequent mycoses in immunocompromised hosts and one of the main causes of death in aids patients.

Objective: To compare therapeutic efficacy of two regimens used for the treatment of meningeal cryptococcosis associated to aids in our hospital. Regimen a) Induction with amphotericin B-deoxycholate alone (0.7 mg/kg/day); b) Induction with amphotericin B-deoxycholate (0.7 mg/kg/day + fluconazole 800 mg/day). Consolidation treatment was the same for both groups with fluconazole 800 mg/day.

Methods: It was an analytical and retrospective study. One hundred and twenty eight clinical histories from patients with meningeal cryptococcosis associated to aids were analysed. Half of the patients (group A) were treated with amphotericin B alone for 4 weeks; the others (group B) received amphotericin B and fluconazole simultaneously. After that, both groups followed treatment with fluconazole. Time of negativization of CSF cultures and mortality rate for both groups were compared.

Results: CSF cultures of 50 patients were negative at day 30, 11 belonged to group A and 39 to group B ($p = 0.00001$; IC 95%: -0,5886 - -0,2864). Mortality rate was 35.9% (23 patients) in group A and 20.3% (13 patients) in group B ($p = 0,07948$ IC 95%: 0,00047 - 0,31203).

Conclusions: Cryptococcal meningitis remains as one of the principal causes of death in HIV infected patients and therefore combined therapeutic regimens are employed to improve survival in this pathology. It could be demonstrated that the association of amphotericin B with fluconazole was able to sterilize CSF in a shorter period than amphotericin B alone and mortality rate diminished.

Key words: Cryptococcosis treatment; fluconazole; amphotericin B.