

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSGRADO



Universidad de El Salvador

Hacia la libertad por la cultura

REVISIÓN NARRATIVA

“Análisis de validez y seguridad de tinta china y antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo para diagnóstico de meningitis por criptococo en pacientes con VIH/SIDA”

PRESENTADO POR:

Dr. Guillermo Ernesto Blandón González

Dra. Kheny Johanna Calvo Ramos

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

Especialista en Medicina Interna

ASESOR DE REVISIÓN:

Dra. Susana Peña.

San Salvador, Octubre 2020

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	4
Fuentes de información y estrategia de búsqueda:.....	4
Criterios de inclusión:	4
OBJETIVOS.....	5
GENERAL	5
ESPECÍFICOS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	7
DELIMITACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	7
EPIDEMIOLOGÍA	7
FISIOPATOLOGÍA.....	9
CUADRO CLÍNICO	12
DIAGNÓSTICO.....	14
TRATAMIENTO	20
Enfermedad relacionada con el VIH, Terapia de inducción.....	20
Terapia de consolidación.....	21
Terapia de mantenimiento	21
Mantenimiento (supresivo) y terapia profiláctica	21
DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES	23
DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN.....	27
ANEXOS.....	28
BIBLIOGRAFÍA	30

INTRODUCCIÓN

La criptococosis meníngea es el tipo más común de meningitis en adultos infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El *Cryptococcus neoformans* es un hongo ubicuo que fue identificado como un patógeno humano en 1894, pero no fue reconocido como causa de morbilidad y mortalidad significativas en huéspedes con inmunidad celular comprometida hasta la década de 1970. Sin embargo, con el advenimiento de pacientes infectados con VIH en la década de 1980, las infecciones por criptococos se convirtieron en una causa más importante de enfermedad¹.

De un total de 223,100 casos de criptococosis meníngea que se estima que ocurrieron a nivel mundial en personas que viven con el VIH en 2014, el tercer mayor número de casos en el mundo fueron de América Latina, con una incidencia estimada de 5.300 casos por año. De ellos, Brasil y Colombia fueron los países con mayor incidencia, entre 1,001 y 2,500 casos, seguidos por Argentina y México con una incidencia de 501 a 1,000 casos, de estos datos y otras estadísticas que documentan resultados similares es que se data la importancia de esta revisión pues se pretende demostrar la eficacia diagnóstica de la tinta china y antígeno criptocócico en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA y co-infección de meningitis por criptococo y así demostrar la necesidad de las intervenciones de cada uno de los niveles de atención sanitaria en su manejo adecuado y oportuno³.

Esta revisión menciona las directrices actualizadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde subrayan la importancia del cribado en el punto de atención para permitir el inicio de la terapia con fluconazol para pacientes con recuentos de CD4 de menos de 100 células / ml y pruebas de antígeno criptocócico positivo en suero razón por la cual se estudia pues en áreas de recursos limitados donde la detección no está disponible o no son factibles, como la nuestra, la iniciación de fluconazol como tratamiento empírico y la profilaxis al momento del diagnóstico de VIH deben ser considerados en pacientes con recuentos bajos de CD4⁴.

Dicha revisión pretende buscar a través de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y formato de texto completo, la pauta de manejo más acertada en nuestro medio pese a las limitantes que se puedan tener.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la eficacia diagnóstica de los métodos diagnósticos en la meningitis por criptococo en pacientes con co-infección por VIH/SIDA. Con particular énfasis en el antígeno criptocócico y la tinta China.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Esta revisión se realizó siguiendo los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y revisiones, a través del motor de búsqueda: PubMed / Medline, la última búsqueda se realizó el 27 de julio del 2020, incluyendo las publicaciones comprendidas en los últimos 5 años. Los términos de búsqueda se desarrollaron en línea con el tesoro Medical Subject Headings (MeSH) utilizando una combinación de las grandes ideas (o "términos clave") que se derivaron de la pregunta de investigación.

Los dominios de los términos de búsqueda fueron: "Cryptococcal meningitis", "VIH AIDS", "Diagnostic methods". Mediante este proceso se determinaron 709 títulos. Se seleccionaron únicamente las publicaciones el periodo de 2015-2020 (247 publicaciones). Se seleccionaron: revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos, meta análisis, ensayos controlados aleatorizado en formato "full text". Originando 50 resultados. Se excluyeron en base al título publicado 20. Por lo que el total de artículos en esta revisión es de 30. (Ver anexo 1).

Criterios de inclusión:

- Diseño: Revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos, meta análisis, ensayos controlados aleatorizados publicados con 5 años de antigüedad.
- Participantes: Pacientes con VIH/SIDA independiente del género y edad que fueran sometidos a tinta china o antígeno por criptococos.
- Intervenciones: Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.
- Idioma: Artículos en idioma inglés.

OBJETIVOS

GENERAL

Analizar la validez y eficacia de la tinta China y el antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de meningitis por criptococo en pacientes con VIH/SIDA.

ESPECIFICOS

Analizar la sensibilidad y especificidad de la tinta china y antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico meningitis por criptococo en pacientes con VIH/SIDA.

Identificar la validez científica de la tinta china y antígeno criptocócico en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA Y co-infección de meningitis por criptococo.

Analizar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la tinta china y antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico meningitis por criptococo en pacientes con VIH/SIDA.

ABREVIATURAS

ABCD: Dexosicolato de Anfotericina B Dispersión coloidal.

ABL: Dexosicolato de Anfotericina B complejo lipídico.

AL: Aglutinación látex.

AMB: Dexosicolato de Anfotericina B.

BHE: Barrera Hematoencefálica.

CrAg: Antígeno criptocócico.

EIA: Inmunoensayo enzimático

FC: Flucitosina.

FLC: Fluconazol.

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

LAMB: Dexosicolato de Anfotericina B liposomal.

LCR: Líquido ceforraquídeo.

LFA: Ensayo de Flujo Lateral.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SIDA: Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida.

SIRI: Síndrome de reconstitución inmune desenmascarado.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TAR: Terapia Anti Retroviral.

UFC: Unidades Formadoras de colonias.

VIH: Virus de Inmuno deficiencia Humana.

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

DELIMITACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo ubicuo que fue identificado como un patógeno humano en 1894, pero no fue reconocido como causa de morbilidad y mortalidad significativas en huéspedes con inmunidad celular comprometida hasta la década de 1970. Sin embargo, con el advenimiento de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia (VIH) en la década de 1980, las infecciones por criptococos se convirtieron en una causa más importante de enfermedad¹.

La introducción de la terapia antirretroviral ha controlado la incidencia de la criptococosis en los países desarrollados, pero sigue siendo una preocupación importante en las áreas en desarrollo. A nivel mundial, se estima que causa alrededor de 180,000 muertes en África Subsahariana, aunque también tiene una incidencia importante en Asia y América del Sur².

En América Latina, el estudio de la criptococosis y sus agentes etiológicos se ha vuelto cada vez más importante, ya que esta micosis tiene una morbilidad y mortalidad significativas, con más de 5,000 individuos afectados con meningitis criptocócica cada año, y 2,400 muertes anuales atribuibles solo en América Latina³.

EPIDEMIOLOGÍA

Cryptococcus neoformans es la causa más importante de meningitis fúngica en el mundo, y en África subsahariana, la criptococosis meníngea es el tipo más común de meningitis en adultos infectados con VIH. De un total de 223,100 casos de criptococosis meníngea que se estima que ocurrieron a nivel mundial en personas que viven con el VIH en 2014, el tercer mayor número de casos en el mundo fueron de América Latina, con una incidencia estimada de 5.300 casos por año. De ellos, Brasil y Colombia fueron los países con mayor incidencia, entre 1,001 y 2,500 casos, seguidos por Argentina y México con una incidencia de 501 a 1,000 casos³.

Hay pocos datos sobre la prevalencia de la criptococosis en América Latina. En México, un estudio de los agentes etiológicos de la meningoencefalitis encontró que la micosis más

común era la criptococosis, con una prevalencia del 10%. En Venezuela, un estudio de micosis sistémicas realizado en un centro nacional de referencia encontró que la criptococosis ocupaba el tercer lugar con una prevalencia del 19%, después de la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis; sin embargo, en la población con VIH, el *C. neoformans* se aisló en el 27% de los casos, siguiendo el agente etiológico de histoplasmosis). Una encuesta nacional realizada en Argentina identificó la criptococosis como la segunda infección fúngica más frecuente con una prevalencia del 20%. En México, *C. neoformans* tuvo una prevalencia del 21% causando fungemia en pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión, solo después de *Histoplasma capsulatum*. En el mismo país, la criptococosis fue la tercera infección fúngica invasiva más común (13%) encontrada en un hospital altamente especializado, después de la candidiasis y la mucormicosis. En Colombia, se informó que la criptococosis es la micosis oportunista más común en pacientes con VIH / SIDA, con una prevalencia del 76%. En la misma población en Guatemala, se estimó que la criptococosis meníngea es la cuarta infección micótica oportunista más común después de la candidiasis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la histoplasmosis diseminada³.

En Colombia, entre las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con VIH, la criptococosis es la segunda más común, después de la toxoplasmosis, que se ha demostrado en estudios clínicos, y autopsias. Los mismos hallazgos se han descrito en Cuba³.

La mayoría de los casos de criptococosis se informan en pacientes varones jóvenes VIH positivos. Entre los pacientes VIH negativos, los hombres también son el sexo predominante, aunque en una proporción menor, y los pacientes también tienden, en promedio, a ser un poco mayores. Esta distribución epidemiológica también se ha encontrado en América Latina. A nivel mundial, como en muchos países en desarrollo, muchos casos de criptococosis en América Latina pueden no informarse o confirmarse mediante el diagnóstico, lo que en parte se refleja en la cantidad de personas que viven con SIDA que no reciben atención, no se diagnostican y se pierden durante el seguimiento o vivir en áreas de recursos limitados, lo que no permite un diagnóstico rápido y correcto³.

Las directrices actualizadas de la OMS subrayan la importancia del cribado en el punto de atención para permitir el inicio de la terapia con fluconazol para pacientes con recuentos de CD4 de menos de 100 células / ml y positivo pruebas de antígeno criptocócico en suero. En áreas de recursos limitados donde la detección no está disponible o no factible, iniciación de fluconazol empírico la profilaxis al momento del diagnóstico de VIH debe ser considerado en pacientes con recuentos bajos de CD4⁴.

Debido a la gravedad de la enfermedad y el limitado acceso a medicamentos y diagnósticos, la mortalidad por meningitis por criptococos sigue siendo alto en entornos con recursos limitados. Aquellos que sobreviven a menudo experimentan enfermedades neurológicas graves a largo plazo, secuelas debido a un control inadecuado del aumento intracraneal presión durante el curso de su enfermedad⁵.

Las tasas de mortalidad aguda se aproximan 20% en países de altos ingresos, 40% en los estudios de investigación en África, y a menudo son más altos en áreas sin acceso confiable a la Anfotericina. Dado la epidemiología generalizada y la morbilidad y mortalidad sustanciales asociadas con la criptococosis, la enfermedad debe considerarse como un problema de salud importante que requiere una investigación más amplia y centrada educación en gestión, particularmente en aquellos con enfermedad avanzada por VIH⁶.

A nivel mundial, se estima que 624 700 muertes ocurren por meningitis criptocócica dentro de 3 meses de diagnóstico, lo que representa una mortalidad temprana mayor igual o igual a la causada por la tuberculosis. En países pobres en recursos, la criptococosis puede explicar 13–44% de las muertes en pacientes con SIDA⁷.

FISIOPATOLOGÍA

La criptococosis es una infección fúngica sistémica causada por *Cryptococcus neoformans*. En pacientes inmunocompetentes, la infección criptocócica a menudo se limita a los pulmones. En individuos inmunodeprimidos, *C. neoformans* puede causar una enfermedad potencialmente mortal, ya sea por exposición nueva o por reactivación de una infección latente previamente adquirida⁸.

La meningitis criptocócica es la principal enfermedad oportunista del SNC y representa el 15-20% de las muertes atribuidas a las infecciones oportunistas asociadas al VIH⁹. Es responsable de cientos de miles de muertes cada año, esta mortalidad en relación con recursos limitados se vuelve aproximadamente del 70%, pues la mayoría de los países no tienen acceso a pruebas de análisis de flujo lateral del antígeno para criptococo y medicamentos esenciales, incluyendo flucitosina¹⁰.

El análisis genético ha demostrado que *C. neoformans* y *C. gattii* han tenido historias evolutivas independientes para un estimado 30–40 millones de años. Esta separación ha resultado en una variación sutil en su virulencia, identificando que *C. neoformans* es la infección predominante en individuos inmunocomprometidos¹¹.

Se cree que la infección por *C. neoformans* ocurre a través de partículas infecciosas por inhalación. En este sentido, se ha demostrado que las esporas criptocócicas pueden germinar y causar enfermedades. Después de la inhalación, *C. neoformans* debe sobrevivir en el pulmón y evadir la respuesta inmune de este órgano, que tiene una respuesta inmune especializada².

Los alvéolos están cubiertos por una capa de macrófagos alveolares, que se encargan de la fagocitosis y la eliminación de estos desafíos. Además, los linfocitos (CD4 y CD8) y otras células mieloides (células dendríticas) también se reclutan en este órgano. El pulmón también contiene el surfactante, cuya función principal es mantener la tensión superficial de la pleura durante el proceso de respiración. Además, algunas proteínas del surfactante tienen propiedades antimicrobianas.

La investigación de los mecanismos de patogénesis y virulencia de este patógeno se ha centrado en tres áreas diferentes:

Adaptación al entorno del huésped (nutrientes, pH y radicales libres).

Mecanismo de evasión inmune (que incluye variaciones fenotípicas y la capacidad de comportarse como facultativo).

Producción de factores de virulencia.

El *Cryptococcus neoformans* tiene dos características fenotípicas, la cápsula y la síntesis de melanina que tienen un profundo efecto en la virulencia de la levadura porque ambas tienen efectos protectores e inducen daño al huésped como factores de virulencia².

Los mecanismos potenciales por los cuales actúa incluyen antifagocitosis, agotamiento del complemento, falta de respuesta de anticuerpos, inhibición de la migración de leucocitos y desregulación de la secreción de citocinas. Se ha demostrado que las cepas acapsulares tienen una virulencia marcadamente reducida, y son una causa muy rara de enfermedad. Sin embargo lo más importante a tener en cuenta es que las cepas acapsulares, si están presentes, tienen un título de antígeno negativo o muy bajo a pesar de la carga del organismo¹.

Clínicamente, la meningoencefalitis es la presentación principal de criptococosis por la cual ocurre una invasión cerebral durante o después de la difusión desde un foco primario a través de la reactivación de cepas de levadura infectantes latentes adquiridas.

Por lo tanto, al cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) se conduce a la invasión cerebral y a la siembra de levadura en las leptomeninges, un proceso asociado con cambios en la composición capsular. En el cerebro, las levaduras se pueden observar en células endoteliales, así como en los capilares leptomeníngicos circulando en monocitos, por lo tanto se evidencia cierta facilitación de la invasión cerebral por los monocitos a través de un mecanismo de “caballo de Troya”¹². Como patógeno intracelular facultativo, el criptococo puede sobrevivir y proliferar dentro del ambiente ácido de los fagosomas. Dada esta capacidad, es razonable sugerir que criptococos pueda facilitarse de células fagocíticas como un medio para cruzar la BHE¹³.

Los mecanismos que conducen al desarrollo la hipertensión endocraneana en la meningitis criptocócica han sido ampliamente debatidos. Las postulaciones incluyen bloqueo de las granulaciones aracnoideas y vellosidades linfáticas por el componente polisacárido, que forman tapones microscópicos que conduce a un aumento de LCR, viscosidad, potencialmente contribuida por el fenotipo modificado de la levadura a colonias mucoides. Además, la PIC elevada puede deberse a de un componente cerebral del edema como parte del proceso inflamatorio¹⁴.

CUADRO CLÍNICO

La meningitis criptocócica generalmente se presenta como una meningoencefalitis subaguda. Algunos pacientes que son VIH positivos pueden presentar síntomas mínimos o inespecíficos en la presentación. La duración de los síntomas desde el inicio hasta una presentación suele ser de 1 a 2 semanas en casos de VIH y de 6 a 12 semanas en casos sin VIH¹³.

La afectación del cerebro que causa meningitis o meningoencefalitis es la presentación más común de infección criptocócica invasiva en pacientes con VIH. La meningitis criptocócica generalmente se presenta como un síndrome indolente de letargo, cambio de personalidad, dificultades de memoria y deterioro cognitivo. La fiebre es una característica común. Síntomas meníngeos específicos de dolor de cabeza, rigidez en el cuello y fotofobia se presentan en 25 a 33% de los pacientes. Sin embargo, estos síntomas son muy inespecíficos y no están presentes de manera confiable, especialmente en el VIH avanzado, donde la respuesta inflamatoria es limitada. Puede haber papiledema o hemorragias retinianas peripapilares debido a la presión intracraneal elevada. Pueden producirse trastornos visuales o ceguera debido a una presión intracraneal elevada, aracnoiditis adhesiva o invasión directa del nervio. La pérdida visual puede ser al menos parcialmente reversible con el uso de la fenestración de la vaina del nervio óptico. En raras ocasiones, los casos han presentado complicaciones de sordera o demencia.

Los criptococos que representan granulomas grandes son poco frecuentes en pacientes con SIDA, pero pueden presentar características de lesiones intracraneales que ocupan espacio y pueden complicar el tratamiento. La diabetes insípida central se ha descrito como una complicación de la meningitis criptocócica. En pacientes con SIDA, la enfermedad diseminada es común.

Aproximadamente la mitad de los pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica tienen evidencia de afectación pulmonar en la presentación, con síntomas clínicos como tos o disnea y radiografías de tórax anormales. El hallazgo radiográfico de tórax suele ser infiltrados intersticiales difusos en pacientes inmunocomprometidos o lesiones focales en pacientes inmunocompetentes. La afectación cutánea es común y sugiere enfermedad diseminada. La afectación cutánea más común se asemeja a la del molusco contagioso.

Hasta tres cuartos de los pacientes con meningitis criptocócica tienen hemocultivos positivos. También se ha descrito la infección de huesos, ojos, corazón, glándulas suprarrenales, próstata y tracto urinario. La glándula prostática puede representar un reservorio de infección y una fuente potencial de reinfección después de completar la terapia. La infección criptocócica también puede presentarse como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Esto ocurre cuando los pacientes infectados por el VIH comienzan con TAR pero tienen una infección criptocócica subclínica y no diagnosticada¹³.

La incidencia notificada de SIRI criptocócico paradójico es muy variable, oscilando entre el 8 y el 49%, se presenta tan pronto como 4 días y hasta 6 años después del inicio del TAR, y tiene una tasa de mortalidad del 0 al 36%¹⁵.

Otras presentaciones de la meningitis criptocócica incluye: papiledema o hemorragias retinianas peripapilares debido a la elevación de la presión intracraneal, además de producirse trastornos visuales o ceguera debido a presión intracraneal elevada, aracnoiditis adhesiva o invasión directa del nervio¹.

En pacientes con SIDA, la enfermedad diseminada es común. Alrededor de la mitad de los pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica tienen evidencia de afectación pulmonar en la presentación, con clínica como tos o disnea y radiografías de tórax anormal¹.

Sin tratamiento, la enfermedad progresa y los síntomas se extienden a confusión, convulsiones, nivel reducido de conciencia y eventualmente coma¹¹.

Los principales factores de riesgo de mortalidad incluyen: carga fúngica (es decir, evaluable mediante microscopía cuantitativa, cultivos cuantitativos y / o títulos de antígeno criptocócico), tasa de eliminación de hongos, estado mental alterado, escasez de pleocitosis de leucocitos en el LCR, imágenes cerebrales anormales, presión intracraneal elevada al ingreso (que no está controlado), falta de punciones lumbares terapéuticas para controlar la presión, infección diseminada y duración de los síntomas antecedentes¹⁶.

Los recuentos de neutrófilos, ya sean altos o bajos, pueden tener implicaciones pronósticas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con

meningitis criptocócica. Para aquellos con neutrófilos basales ≤ 1000 , $1001-3500$ y > 3500 células / mm³, respectivamente, la mortalidad a los 30 días fue del 31%, 31% y 51%¹⁷.

La presión elevada del LCR está presente en 50 a 75% de los pacientes con meningitis criptocócica y apertura elevada > 47 cmH₂O se han asociado con el desarrollo de papiledema. La presión de apertura elevada del LCR confiere un mal pronóstico; casi el 30% de los pacientes que tienen una apertura normal la presión en el momento del diagnóstico eventualmente desarrollará hipertensión intracraneal. En un estudio publicado en 2016, el 58% de estos pacientes requirió punciones lumbares seriadas para el alivio de la hipertensión intracraneal, y el 45% de terminaron necesitando derivación ventriculoperitoneal. En este estudio, la supervivencia de los pacientes que la derivación requerida fue del 54% al año. El tratamiento del aumento de la hipertensión intracraneal con punciones lumbares repetidas se asocia con una disminución de la mortalidad e incluso una sola punción lumbar terapéutica ha sido asociada con una mejora del 69% en la supervivencia⁹.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones invasivas por hongos contribuyen a la morbilidad y mortalidad en individuos inmunocomprometidos [13]. El *C. neoformans* es el oportunista más común del SNC observado en pacientes VIH positivos¹⁸.

Una de las formas más comunes de criptococosis del SNC es la meningitis, una condición que se considera enfermedad indicadora en el desarrollo del SIDA fulminante, y que puede afectar hasta el 40% de los pacientes³. La meningitis por criptococos se caracteriza actualmente por una alta tasa de mortalidad en pacientes con SIDA (entre 15% y 39%)¹⁸.

En personas infectadas por el VIH, la meningitis criptocócica ocurre en el contexto de una inmunosupresión grave, a menudo con recuentos de células CD4 + < 50 células / mm³, aunque casos raros de recuentos de células CD4 + > 200 células / mm³ se han informado⁹. (Ver anexo 2).

En un estudio realizado en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, un título de antígeno criptocócico positivo ≥ 1 en pacientes sin antecedentes de meningitis criptocócica y recuentos de células

CD4 + ≤ 100 células / μl fueron 100% sensibles y 96% específico para predecir el desarrollo de criptocócica meningitis durante el primer año de TAR. Se ha visto una asociación temporal entre títulos de antígenos criptocócicos asintomáticos y muerte⁹.

El diagnóstico puede ser retrasado por el pobre acceso a la atención médica, falta de consideración de los proveedores de salud a la meningitis criptocócica en el diagnóstico diferencial y la dificultad para iniciar rápidamente las pruebas, falta de capacidad para realizar la punción lumbar, y / o disponibilidad limitada a pruebas diagnósticas¹⁹.

La punción lumbar debe realizarse y medirse la presión de apertura a menos que haya contraindicaciones específicas. De hecho, menos de la mitad de los VIH positivos con meningitis criptocócica tiene un nivel elevado de proteínas, solo alrededor de un tercio tiene hipoglucorra, y solo alrededor del 20% tiene más de 20 blancos células sanguíneas por milímetro cúbico de LCR. La presión de apertura suele ser elevada. En pacientes con meningitis criptocócica (hasta el 70% de pacientes con presiones superiores a 20 cmH₂O) y es un tema importante asociado con la terapia¹.

El éxito futuro en el diagnóstico, de la infección micótica invasiva comprobada precozmente impulsará y respaldará desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos²⁰. Sin embargo El alto costo asociado con el tratamiento de la meningitis criptocócica a menudo representa una carga excesiva para la salud sistemas, particularmente en entornos con recursos limitados en donde la prevalencia es más alta. Afortunadamente, existe una estrategia alternativa para abordar el problema de salud pública del criptococo meningitis²¹.

Aunque el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis criptocócica sigue siendo un cultivo positivo para criptococo en (LCR), el pilar actual del diagnóstico criptocócico es la detección de CrAg²².

El *Cryptococcus spp*, puede crecer en numerosos medios de cultivo, aunque los medios de aislamiento fúngico como el Agar de Sabouraud es comúnmente utilizado. La levadura puede tardar de 3 a 7 días en crecer incluso en condiciones de cultivo adecuadas, lo que hace que el diagnóstico definitivo sea lento⁶. El cultivo requiere una punción lumbar, requiere infraestructura de laboratorio, técnicos calificados⁷. La sensibilidad depende del volumen de la muestra de LCR (~ 82% para 10 μL , 94% para 100 μL)¹⁶.

Las bajas cargas fúngicas pueden causar cultivos falsos negativos y un crecimiento rápido los hongos ambientales pueden superar al criptococo en la placa de cultivo si están contaminados. Por el contrario la carga fúngica $> 100,000$ CFU / ml al momento de la meningitis criptocócica se asoció con una mayor mortalidad⁶. El cultivo puede ser negativo en caso de exposición a la terapia antifúngica²³.

Tinta China

La microscopía de tinta China ha sido históricamente un método rápido y de bajo costo para detectar criptococos en el LCR. La Cápsula de *Cryptococcus*, forma un halo de luz por el cual se puede visualizar usando una luz del microscopio. Si bien es simple y de fácil acceso en entornos de recursos limitados, donde la carga de la infección criptocócica es mayor, desafortunadamente la sensibilidad es baja, 86% en manos expertas, lo que significa que 1 de cada 7 diagnósticos son omitidos por la microscopía de tinta china. Para personas que se presentan precozmente en el proceso de la enfermedad con menor carga de infecciones, la sensibilidad de la tinta china es solo del 42% cuando las Unidades formadoras de colonias de *Cryptococcus* (UFC) son <1000 por ml²⁴. La tinta china fue desarrollada para proporcionar diagnóstico para la meningitis criptocócica en comparación con el cultivo estándar⁶.

Otros estudios coinciden en que el diagnóstico de la meningitis criptocócica asociada al VIH no debería ser un problema, dada la alta carga fúngica, sin embargo la tinta China tiene una sensibilidad del 70 al 90% y los casos que son negativos en dicha prueba puede diagnosticarse de manera confiable mediante detección del antígeno criptocócico y el cultivo¹¹.

Antígeno criptocócico (CrAg)

CrAg, un biomarcador del polisacárido derivado de la cápsula fúngica, es detectable semanas a meses en sangre antes del inicio de la meningitis criptocócica, presentando una ventana de oportunidad para detectar la infección diseminada de forma temprana²¹.

Se recomienda una prueba de antígeno criptocócico en suero o plasma como una opción de diagnóstico inicial en entornos donde el acceso a la punción lumbar es limitado o contraindicado, para acelerar el diagnóstico y el inicio rápido de la terapia antifúngica. El diagnóstico de antígenos criptocócicos en suero, plasma o sangre total no debe reemplazar

la necesidad de punción lumbar con el examen del LCR y el importante beneficio para la supervivencia de facilitar el control de la presión intracraneal.²⁷

La criptococosis es una infección subaguda. En consecuencia, CrAg se puede detectar en la sangre muchas semanas antes de la aparición de los síntomas. Los pacientes con CrAg sérico positivo tienen un 25% más de riesgo de desarrollar MC durante el primer año de TAR. El cribado de CrAg de los pacientes antes del inicio del TAR asociado con el tratamiento preventivo con fluconazol una vez que CrAg es positivo se asoció con un número bajo de casos de MC. Esta estrategia combinada se asocia con una mortalidad significativamente reducida²³.

El CrAg se puede identificar utilizando aglutinación de látex, que históricamente tiene una sensibilidad y especificidad de >99% en sangre y LCR. Las comparaciones más recientes han informado sensibilidades de 97-98% y especificidades de 86-100% dependiendo del fabricante específico. La aglutinación de látex detecta los antígenos de polisacárido de la cápsula del criptococo, pero el proceso de realizar la prueba requiere pruebas en un entorno de laboratorio, trabajadores de laboratorio calificados, electricidad, inactivación de calor, envío de cadena de frío y refrigeración de reactivos²⁴.

El mayor gasto de la prueba en un país de altos ingresos es el trabajo de laboratorio. En países de bajos ingresos, el mayor gasto es el mantenimiento de la cadena de frío y depósitos de transporte. Por lo tanto, los médicos históricamente han confiado en la tinta china para el diagnóstico en países de bajos ingresos²⁴.

Entre las personas con SIDA y meningitis, siempre se debe evaluar CrAg, incluso cuando la tinta china no identifica la levadura [22]. Es por ello que la prueba de CrAg se ha convertido en el nuevo estándar de oro para diagnosticar meningitis criptocócica y es el enfoque de primera línea recomendado por la OMS después del cultivo mediante la punción lumbar⁶.

Los dos métodos principales de prueba para CrAg han sido por aglutinación de látex (LA) o inmunoensayo enzimático (EIA). Ambos ensayos son altamente sensibles, específicos y proporcionan un rendimiento rápido. Resultados. Tanto LA como EIA requieren

infraestructura de laboratorio significativa y experiencia técnica, limitando frecuentemente la disponibilidad de estas pruebas para referencia laboratorios⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha añadido el ensayo de flujo lateral CrAg LAT (LFA), a la prueba de aglutinación de látex como método preferido para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica (OMS, 2011). Tras la evaluación, se ha determinado que la LFA satisface los criterios de la OMS (asequible, sensible, específico, fácil de usar, rápido, sin equipo y entregado a quienes lo necesitan)⁷.

El ensayo de flujo lateral CrAg LAT (LFA), es un ensayo inmunocromatográfico con tira reactiva que también detecta el antígeno con resultados cualitativos o semicuantitativos. Si el CrAg está presente en la muestra de suero, plasma o LCR, se unirá a los anticuerpos anti-criptocócicos en la tira reactiva para causar una línea visible²⁴.

Esta prueba de tira reactiva de punto de atención aprobada por la FDA cambió el panorama diagnóstico de la meningitis criptocócica, ya que no requiere laboratorio e infraestructura. Los trabajadores de atención médica semicalificados sin capacitación en laboratorio pueden realizar esta prueba en clínicas, o en la cabecera del paciente. No se requiere refrigeración, y los resultados están disponibles después de 10 minutos. Por el contrario, las pruebas de CrAg basadas en laboratorio utilizando la aglutinación de látex requieren aproximadamente 5 horas desde la solicitud de la prueba hasta la disponibilidad de resultados en entornos de altos ingresos²⁴.

Los estudios de validación han demostrado que LFA tendrá una precisión de prueba excepcional en suero (mediana de sensibilidad y especificidad 100 y 99.5%, respectivamente), y han detectado casos de infección no encontrados por la prueba de aglutinación de látex, por lo que es ahora ampliamente considerado el nuevo "estándar de oro". El LFA también ha demostrado 100% de concordancia entre suero y sangre en pacientes con sospecha de criptococo meningitis²¹.

En un gran estudio de validación en Sudáfrica y Uganda, 832 personas infectadas por el VIH se sometieron a pruebas de diagnóstico para la meningitis criptocócica. El CrAg LFA funcionó mejor, con un sensibilidad del 99,3% y especificidad del 99,1% para el LCR. La

prueba de CrAg por aglutinación de látex o LFA fue más sensible que el cultivo de LCR, que históricamente ha sido considerado el estándar de oro para el diagnóstico²⁴.

CrAg LFA también es preciso para detectar el antígeno criptocócico en sangre capilar. La prueba de punción digital de LFA tiene una concordancia del 100% con resultados de LFA en suero o plasma y un valor predictivo negativo del 100% para excluir la meningitis por criptococo⁶.

Cuando se detecta en el LCR, la prueba de aglutinación de látex es 93–100% sensible, con una especificidad del 93–98%. El LFA parece tener mejores parámetros de prueba, con sensibilidad y especificidad ambos superiores al 98% en LCR y suero debido a un poco mejores sensibilidades y especificidades, además de ser relativamente de bajo costo, los LFA de CrAg están reemplazando en gran medida a la aglutinación látex y tinta China en países de altos recursos y recursos limitados¹.

La detección y tratamiento de rutina de la enfermedad criptocócica subclínica con ART en pacientes con CD4 menos de 100 células / ml ha sido recomendado por la OMS desde 2011 y desde entonces ha sido incorporado al tratamiento nacional contra el VIH directrices en más de 20 países²⁴.

Neuroimagen

Aunque las lesiones masivas que ocupan espacio en la meningitis criptocócica asociada al VIH son poco frecuentes, se han informado en pacientes con recuentos de CD4 de <50 células / mm³, y se encuentran en hasta un cuarta parte de todos los pacientes. Los hallazgos iniciales de la resonancia magnética cerebral son normal en el 2 al 8% de los pacientes y los hallazgos de la TC son normales en el 47% de los pacientes⁹.

La RM es más sensible que la TC en revelando las características radiológicas clave asociadas con meningitis criptocócica: masas intracerebrales, Espacios de Virchow-Robin dilatados, infartos corticales y lacunares, pseudoquistes, hidrocefalia, cerebritis y / o meningitis. Con menos frecuencia, las lesiones focales se ven mesencéfalo, cuerpo calloso o cerebelo en la RM. Los accidentes cerebrovasculares lacunares están presentes hasta en un 20% de los pacientes, y los accidentes cerebrovasculares corticales son igualmente

comunes. Estas lesiones isquémicas a menudo se localizan en las pequeñas ramas penetrantes de las principales arterias cerebrales⁹.

TRATAMIENTO

El tratamiento no ha variado en una década, según las recomendaciones de la actualización 2010 IDSA (Infectious Diseases Society of America). El tratamiento antimicótico de primera línea se basa en la inducción, consolidación y mantenimiento de los siguientes tres tipos de pacientes²⁵.

El tratamiento antifúngico depende de la forma clínica de la criptococosis y del estado inmunológico del paciente. El arsenal antimicótico actual disponible para el tratamiento de la criptococosis se limita a tres fármacos, utilizados solos o en combinación: Desoxicolato de anfotericina B (AMB) y sus formulaciones lipídicas (AMB liposomal LAMB), complejo lipídico AMB (ABLC) y dispersión coloidal AMB (ABCD), flucitosina (5-fluorocitosina o 5-FC) y fluconazol (FLC). Además de las limitadas opciones terapéuticas, se han informado altas tasas de asistencia y recurrencia debido al aumento de la resistencia de *Cryptococcus* a FLC y 5-FC²⁶.

El tratamiento de las infecciones del SNC suele ser difícil porque la barrera hematoencefálica (BHE) limita la difusión de moléculas a los tejidos cerebrales y las bombas de salida reducen las concentraciones de fármaco en el SNC. Para acceder al SNC, los fármacos también pueden atravesar uniones estrechas mucho más pequeñas en la BHE (20 Å) que en otros tejidos del organismo (100 Å), lo que impide la difusión de fármacos de alto peso molecular²⁶.

Enfermedad relacionada con el VIH, Terapia de inducción

Para adultos, adolescentes y niños, un régimen de inducción de corta duración (una semana) con desoxicolato de anfotericina B (1,0 mg / kg / día) y flucitosina (100 mg / kg / día, dividido en cuatro dosis por día), seguido de 1 semana de fluconazol (1200 mg / día para adultos, 12 mg / kg / día para niños y adolescentes, hasta una dosis máxima de 800 mg al día), es la opción preferida para tratar la meningitis criptocócica entre las personas que viven con el VIH (*recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada para adultos, evidencia de certeza baja para niños y adolescentes*)²⁷.

A pesar de la superioridad de la terapia combinada con anfotericina y flucitosina sobre los regímenes alternativos, este régimen sigue sin estar disponible en la mayor parte del mundo con las mayores cargas de enfermedad. Cuando no se dispone de flucitosina, se recomienda la combinación de anfotericina con fluconazol¹⁵.

Se recomiendan los siguientes regímenes de inducción como opciones alternativas²⁷:

Dos semanas de fluconazol (1200 mg diarios para adultos, 12 mg / kg / día para niños y adolescentes) + flucitosina (100 mg / kg / día, divididos en cuatro dosis por día) (*recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada*).

Dos semanas de desoxicolato de anfotericina B (1.0 mg / kg / día) + fluconazol (1200 mg al día para adultos, 12 mg / kg / día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día) (*recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada*).

Terapia de consolidación

La fase de consolidación de la terapia actualmente consiste en fluconazol 400 - 800 mg / día durante al menos 8 semanas. Las pautas generalmente recomiendan comenzar la terapia de consolidación después de 2 semanas de terapia de inducción. Sin embargo, cuando sea posible, la terapia de consolidación debe iniciarse según la respuesta individualizada a la terapia de inducción¹⁵.

Terapia de mantenimiento

Después de una terapia de inducción y consolidación exitosa, los pacientes con cultivo negativo deben recibir 200 mg / día de fluconazol como terapia de mantenimiento¹⁵.

Mantenimiento (supresivo) y terapia profiláctica

La profilaxis secundaria se puede interrumpir de forma segura en pacientes en TAR y con niveles indetectables de ARN del VIH durante más de tres meses y recuentos de células CD4 ≥ 100 células / μL . Cuando la prueba de carga viral del VIH no está disponible, la OMS recomienda la continuación de la terapia de mantenimiento durante un año y la interrupción si el recuento de CD4 es > 200 células / μL . La terapia de mantenimiento con fluconazol debe reiniciarse en pacientes que demuestren insuficiencia inmunológica,

interrupciones del TAR o una caída en los recuentos de CD4 por debajo de 100 células / μL ¹⁵.

La profilaxis antifúngica primaria para la criptococosis no se recomienda de manera rutinaria en pacientes infectados por el VIH en los Estados Unidos y Europa, pero las áreas con disponibilidad limitada de TAR, altos niveles de resistencia a los medicamentos antirretrovirales y una alta carga de enfermedad podrían considerarlo o una estrategia preventiva con pruebas de antígeno criptocócico en suero para antigenemia asintomática²⁵.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de pacientes adultos con meningitis criptocócica asociada al VIH en Vietnam, Tailandia, Indonesia, Laos, Uganda y Malawi. Se determinó que la dexametasona no redujo la mortalidad entre los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH y se asoció con más eventos adversos y discapacidad que el placebo²⁸.

No se recomendó el uso sistemático y rutinario de corticoesteroides para el tratamiento de la MC en las guías de la OMS e IDSA. La sugerencia se basa principalmente en un ensayo aleatorizado, en el que la dexametasona de una dosis decreciente durante 6 semanas no logró mejorar 10 semanas supervivencia en comparación con placebo y resultó en más efectos adversos. Aunque la evidencia limitada existente parece vetar el uso de corticosteroides, todavía es prometedor²⁹.

DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES

Promoción

La meningitis por criptococos constituye la causa más común de neuroinfección por hongos en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, por lo que el personal de salud y todo paciente con dicha patología deben conocer la posibilidad de desarrollar la enfermedad y los factores de riesgo relacionados, por ejemplo evitar la exposición al excremento de las aves. Así mismo el sistema de salud debe brindar la apertura para que las personas consulten precozmente y sean derivadas al nivel de atención pertinente y puedan recibir adecuadamente el tratamiento según la complejidad.

Prevención

Las personas infectadas por el VIH no pueden evadir por completo la exposición al *Cryptococcus neoformans*. Por lo que no existen medidas de prevención primarias específicas. Sin embargo en áreas con disponibilidad limitada de TAR, altos niveles de resistencia a los medicamentos antirretrovirales y una alta carga de enfermedad podría valorarse la profilaxis anti fúngica. Por lo que la mejor prevención de la meningitis criptocócica es un diagnóstico precoz del VIH y una pronta iniciación de TAR, independientemente del recuento de CD4.

Detección

La detección de rutina de la enfermedad criptocócica subclínica en pacientes con CD4 menos de 100 células / ml ha sido recomendado por la OMS desde 2011 y desde entonces ha sido incorporado al tratamiento nacional contra el VIH directrices en más de 20 países.

En pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que presente fiebre, cefalea con o sin alteración del estado de conciencia y en algunos casos meningismo 20%, existe una alta sospecha de meningitis por criptococos, por lo que su detección debe obligatoria a través de las pruebas de LCR, Tinta china, antígeno de criptococo y cultivo (Ver anexo 3)³⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de la meningitis criptocócica es clave para reducir la mortalidad por enfermedad criptocócica. Los profesionales de la salud deben tener un umbral bajo para sospechar meningitis criptocócica en personas con enfermedad por VIH avanzada. Se debe dar prioridad al acceso confiable de pruebas de diagnóstico rápido de antígenos criptocócicos, preferiblemente pruebas de flujo lateral, para su uso en líquido cefalorraquídeo (LCR), suero, plasma o sangre total.

Aunque el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis criptocócica sigue siendo un cultivo positivo para criptococo en (LCR), el pilar actual del diagnóstico criptocócico es la detección de CrAg, ya que el cultivo requiere una punción lumbar, cantidad considerable de muestra, infraestructura de laboratorio, técnicos calificados y suele demorar 3-7 días.

Se recomienda una prueba de antígeno criptocócico en suero o plasma como una opción de diagnóstico inicial en entornos donde el acceso a la punción lumbar es limitado o contraindicado, para acelerar el diagnóstico y el inicio rápido de la terapia antifúngica. El diagnóstico de antígenos criptocócicos en suero, plasma o sangre total no debe reemplazar la necesidad de punción lumbar con el examen del LCR y el importante beneficio para la supervivencia de facilitar el control de la presión intracraneal.²⁷ El CrAg se puede identificar utilizando aglutinación de látex, que históricamente tiene una sensibilidad y especificidad de > 99% en sangre y LCR. Las comparaciones más recientes han informado sensibilidades de 97-98% y especificidades de 86-100% dependiendo del fabricante específico. La aglutinación de látex requiere un entorno de laboratorio, trabajadores de laboratorio calificados, electricidad, inactivación de calor, envío de cadena de frío y refrigeración de reactivos. Por lo tanto, los médicos históricamente han confiado en la tinta china para el diagnóstico en personas de bajos ingresos.

La tinta China resulta una alternativa para los países en desarrollo ya que es simple y de fácil acceso pero desafortunadamente la sensibilidad es baja, 86% incluso en manos expertas, lo que significa que 1 de cada 7 diagnósticos son omitidos por la microscopía de tinta china. Para personas que se presentan precozmente en el proceso de la enfermedad con menor carga de infecciones, la sensibilidad de la tinta china es solo del 42% cuando las Unidades formadoras de colonias (UFC) es <1000 por ml de CSF.

La tinta china sigue siendo un diagnóstico rápido común en entornos con recursos limitados. En adultos infectados por el VIH en África subsahariana, el diagnóstico más común en el LCR negativo a tinta china sigue siendo la meningitis criptocócica

Desde 2011 la FDA aprobó el CrAg LAT que satisface los criterios de la OMS (asequible, sensible, específico, fácil de usar, rápido, sin equipo y entregado a quienes lo necesitan), esta prueba de tira reactiva cambió el panorama diagnóstico de la meningitis criptocócica, ya que no requiere laboratorio e infraestructura.

Los estudios de validación han demostrado que LFA tendrá una precisión de prueba excepcional en suero (mediana de sensibilidad y especificidad 100 y 99.5%, respectivamente), y han detectado casos de infección no encontrado por la prueba de aglutinación de látex, por lo que es ahora ampliamente considerado el nuevo "estándar de oro". El LFA también ha demostrado 100% de concordancia entre suero y sangre en pacientes con sospecha de meningitis por criptococo.

En un gran estudio de validación en Sudáfrica y Uganda, 832 personas infectadas por el VIH se sometieron a pruebas de diagnóstico para la meningitis criptocócica. El CrAg LFA funcionó mejor, con un sensibilidad del 99,3% y especificidad del 99,1% para el LCR. Prueba de CrAg por aglutinación látex o LFA fue más sensible que el cultivo de LCR, que históricamente ha sido considerado el estándar de oro para el diagnóstico.

Tratamiento

El alto costo asociado con el tratamiento de la meningitis criptocócica a menudo representa una carga excesiva para los sistemas de salud, particularmente en entornos con recursos limitados en donde la prevalencia es más alta.

El tratamiento no ha variado en una década, según las recomendaciones de la actualización 2010 IDSA (Infectious Diseases Society of America). El tratamiento antimicótico de primera línea se basa en la inducción, consolidación y mantenimiento.

Control y seguimiento

Todo paciente que ha completado el tratamiento y se ha recuperado debe recibir profilaxis secundaria para evitar recaída, en el caso de paciente con meningitis por criptococo debe

cumplir fluconazol 200 mg cada día hasta llevar con la terapia anti retroviral valores de CD4 >200 células/mm³ por más de 3 meses. Considerar reiniciar la profilaxis si el recuento celular de CD4 es <200 células/mm³.

Rehabilitación

Debido que un porcentaje de pacientes con VIH/SIDA y diagnóstico de meningitis por criptococo no reciben un tratamiento adecuado y oportuno, esta enfermedad puede progresar y ocasionar alteraciones del estado de la conciencia, estado convulsivo e incluso coma, por lo que se debe valorar en este grupo la rehabilitación temprana de las posibles secuelas neurológicas.

DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN

Primer nivel

Dado que este es el nivel más básico de atención a la población, constituye un pilar fundamental que se basa en el contacto directo con la población de forma individual como colectiva, además puede ser la puerta de entrada de todos los pacientes al sistema de salud. Por lo que juegan un papel crucial en la detección mediante el tamizaje para VIH, además puede ser el primer contacto de pacientes con sospecha de meningitis por criptococo, por lo que este nivel debe identificar oportunamente a los pacientes y brindar la derivación oportuna al nivel de atención pertinente según la complejidad que amerite.

Segundo Nivel

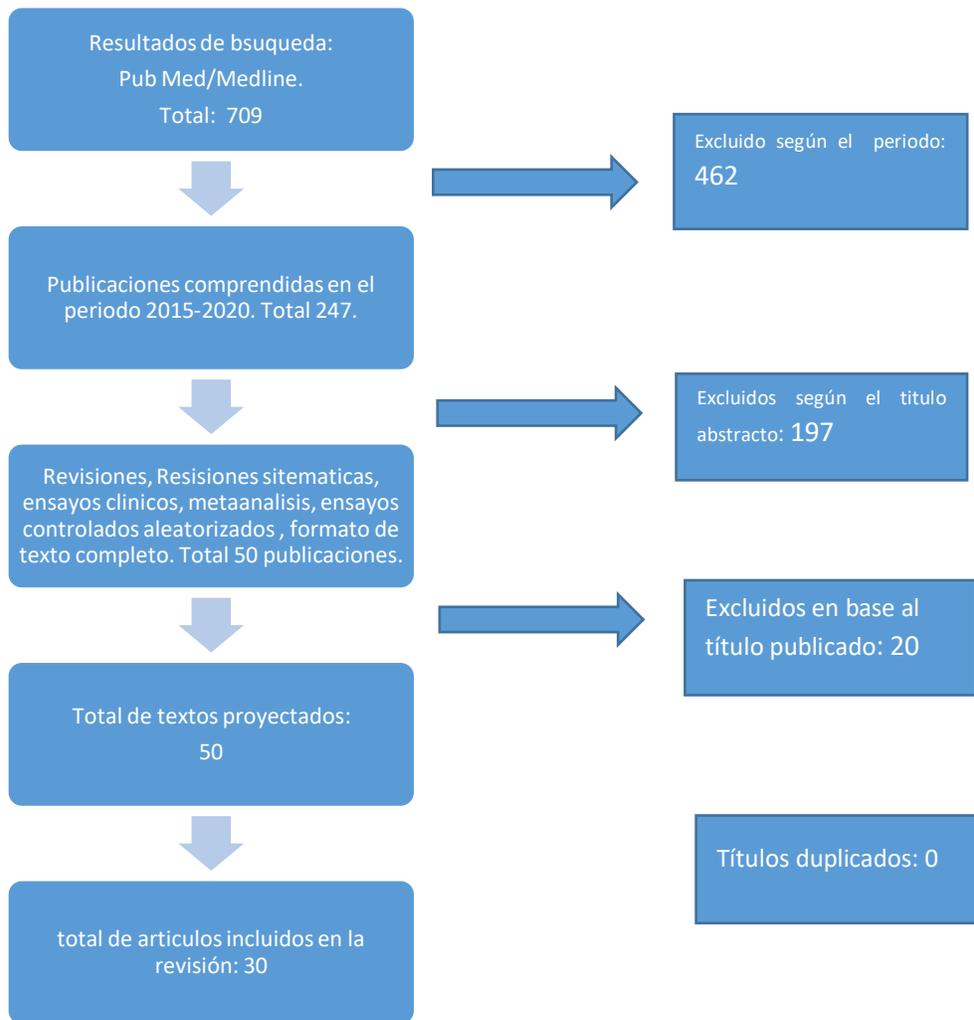
Este nivel, es importante en el diagnóstico inicial e inicio del tratamiento en la meningitis por criptococos, así como en el seguimiento de los pacientes durante las terapias de mantenimiento a través de las clínicas de atención integral para VIH. Contribuyen de igual manera en el seguimiento y rehabilitación de las secuelas que pueden cursar en esta patología. Finalmente, son el nexo que permite la referencia de los pacientes que desarrollen deterioro neurológico y que amerite una atención especializada en el tercer nivel.

Tercer Nivel

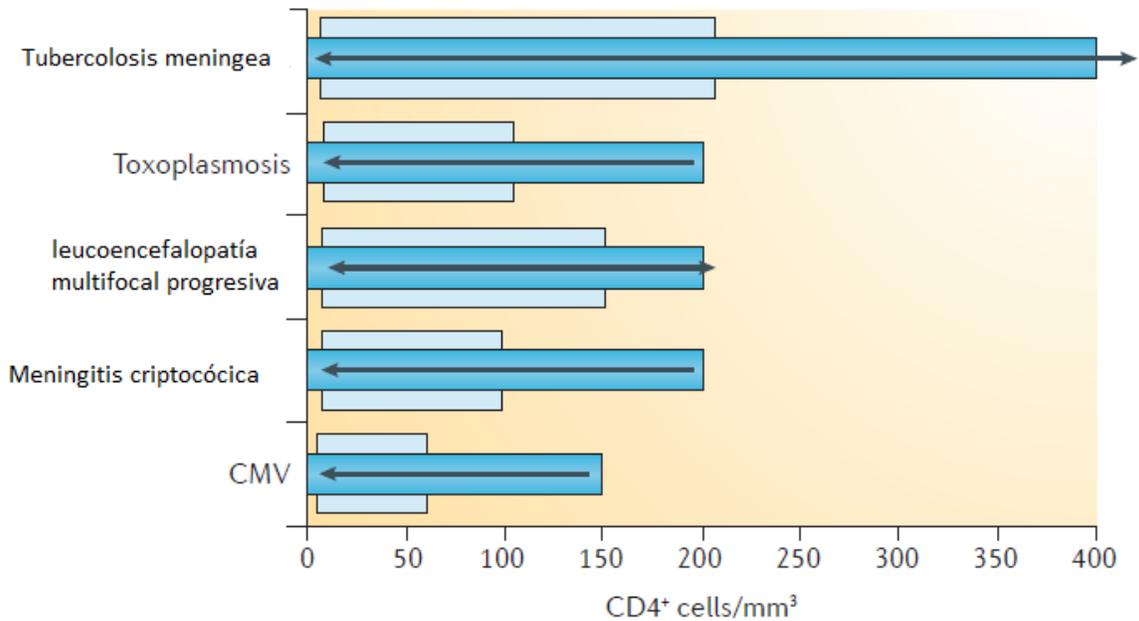
Escalón final en la atención de los pacientes con VIH/SIDA y co-infección de meningitis por criptococos, este nivel cuenta con el personal especializado, infraestructura teóricamente adecuada e insumos para realizar el diagnóstico definitivo e iniciar el tratamiento dirigido de la enfermedad y de las posibles complicaciones. Posteriormente es el encargado de la derivación oportuna para el seguimiento de los pacientes.

ANEXOS

Anexo 1.



Anexo 2. Nivel de inmunosupresión y riesgo de infecciones oportunistas.



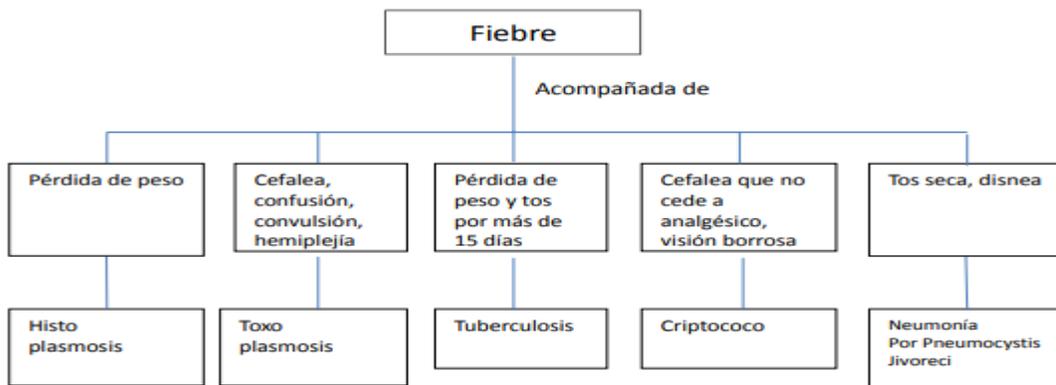
Anexo 3.



**MINISTERIO DE SALUD
Anexo 5
Flujograma 2**



Abordaje de la Fiebre ante la sospecha de infecciones oportunistas



BIBLIOGRAFIA

1. Spec, A., & Powderly, W. G. (2018). Cryptococcal meningitis in AIDS. *Handbook of clinical neurology*, 152, 139–150. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00011-6>
2. Zaragoza O. (2019). Principios básicos de la virulencia de *Cryptococcus*. *Virulencia*, 10 (1), 490–501. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1614383>
3. Bloch, K. C., & Bailin, S. S. (2019). Update on fungal infections of the central nervous system: emerging pathogens and emerging diagnostics. *Current opinion in infectious diseases*, 32(3), 277–284. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000541>
4. Firacative, C., Lizarazo, J., Illnait-Zaragozí, M. T., Castañeda, E., & Latin American Cryptococcal Study Group (2018). The status of cryptococcosis in Latin America. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7), e170554. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170554>
5. Bloch, K. C., & Bailin, S. S. (2019). Update on fungal infections of the central nervous system: emerging pathogens and emerging diagnostics. *Current opinion in infectious diseases*, 32(3), 277–284. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000541>
6. Kaplan, J. E., Vallabhaneni, S., Smith, R. M., Chideya-Chihota, S., Chehab, J., & Park, B. (2015). Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 68 Suppl 3, S331–S339. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000484>
7. Skipper, C., Abassi, M., & Boulware, D. R. (2019). Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 5(3), 65. <https://doi.org/10.3390/jof5030065>

7. Tang, M. W., Clemons, K. V., Katzenstein, D. A., & Stevens, D. A. (2016). The cryptococcal antigen lateral flow assay: A point-of-care diagnostic at an opportune time. *Critical reviews in microbiology*, 42(4), 634–642. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.982509>
8. Decote-Ricardo, D., LaRocque-de-Freitas, I. F., Rocha, J., Nascimento, D. O., Nunes, M. P., Morrot, A., Freire-de-Lima, L., Previato, J. O., Mendonça-Previato, L., & Freire-de-Lima, C. G. (2019). Immunomodulatory Role of Capsular Polysaccharides Constituents of *Cryptococcus neoformans*. *Frontiers in medicine*, 6, 129. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00129>
9. Bowen, L. N., Smith, B., Reich, D., Quezado, M., & Nath, A. (2016). HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Neurology*, 12(11), 662–674. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.149>
10. Loyse, A., Burry, J., Cohn, J., Ford, N., Chiller, T., Ribeiro, I., Koulla-Shiro, S., Mghamba, J., Ramadhani, A., Nyirenda, R., Aliyu, S. H., Wilson, D., Le, T., Oladele, R., Lesikari, S., Muzoora, C., Kalata, N., Temfack, E., Mapoure, Y., Sini, V., Harrison, T. S. (2019). Leave no one behind: response to new evidence and guidelines for the management of cryptococcal meningitis in low-income and middle-income countries. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(4), e143–e147. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30493-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30493-6)
11. Temfack, E., Boyer-Chammard, T., Lawrence, D., Delliere, S., Loyse, A., Lanternier, F., Alanio, A., & Lortholary, O. (2019). New Insights Into *Cryptococcus* Spp. Biology and Cryptococcal Meningitis. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(10), 81. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0993-0>
12. Vu, K., Garcia, J. A., & Gelli, A. (2019). Cryptococcal Meningitis and Anti-virulence Therapeutic Strategies. *Frontiers in microbiology*, 10, 353. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00353>

13. Pescador Ruschel, M. A., & Thapa, B. (2020). Cryptococcal Meningitis. In StatPearls. StatPearls Publishing.
14. Chang, C. C., & Perfect, J. R. (2016). Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis - necessity and/or opportunity?. *Current opinion in infectious diseases*, 29(6), 539–545. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000315>
15. Lofgren, S., Abassi, M., Rhein, J., & Boulware, D. R. (2017). Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert review of anti-infective therapy*, 15(4), 331–340. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1285697>
16. Vidal, J. E., & Boulware, D. R. (2015). LATERAL FLOW ASSAY FOR CRYPTOCOCCAL ANTIGEN: AN IMPORTANT ADVANCE TO IMPROVE THE CONTINUUM OF HIV CARE AND REDUCE CRYPTOCOCCAL MENINGITIS-RELATED MORTALITY. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 57 Suppl 19(Suppl 19), 38–45. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000700008>
17. Musubire, A. K., Meya, D. B., Rhein, J., Meintjes, G., Bohjanen, P. R., Nuwagira, E., Muzoora, C., Boulware, D. R., Hullsiek, K. H., & COAT and ASTRO trial teams (2018). Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: Association with mortality. *PloS one*, 13(12), e0209337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209337>
18. Góralaska, K., Blaszkowska, J., & Dzikowiec, M. (2018). Neuroinfections caused by fungi. *Infection*, 46(4), 443–459. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>

19. Tenforde, M. W., Wake, R., Leeme, T., & Jarvis, J. N. (2016). HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Bridging the Gap Between Developed and Resource-Limited Settings. *Current clinical microbiology reports*, 3, 92–102. <https://doi.org/10.1007/s40588-016-0035-5>Williamson, P. R., Jarvis, J. N., Panackal, A. A., Fisher, M. C., Molloy, S. F., Loyse, A., & Harrison, T. S. (2017). Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature reviews. Neurology*, 13(1), 13–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>

20. Temfack, E., Boyer-Chammard, T., Lawrence, D., Delliere, S., Loyse, A., Lanternier, F., Alanio, A., & Lortholary, O. (2019). New Insights Into *Cryptococcus* Spp. Biology and Cryptococcal Meningitis. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(10), 81. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0993-0>

21. Greene, G., Sriruttan, C., Le, T., Chiller, T., & Govender, N. P. (2017). Looking for fungi in all the right places: screening for cryptococcal disease and other AIDS-related mycoses among patients with advanced HIV disease. *Current opinion in HIV and AIDS*, 12(2), 139–147. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000347>

22. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019 Feb;32(1):16-23. DOI: 10.1097/qco.0000000000000514.

23. Chammard, T. B., Temfack, E., Lortholary, O., & Alanio, A. (2018). Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7), e180050. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180050>

24. Rajasingham, R., Wake, R. M., Beyene, T., Katende, A., Letang, E., & Boulware, D. R. (2019). Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *Journal of clinical microbiology*, 57(1), e01238-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18>

25. Cryptococcal Disease. (2020). Retrieved 4 August 2020, from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/cryptococcal-disease/>
26. Spadari, C. C., Wirth, F., Lopes, L. B., & Ishida, K. (2020). New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*, 8(4), 613. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040613>
27. Guidelines for The Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: Supplement to the 2016 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. (2018). World Health Organization
28. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(6):542-554. doi:10.1056/NEJMoa1509024
29. Wu, X., & Shen, Y. (2019). Management of human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: Current status and future directions. *Mycoses*, 62(10), 874–882. <https://doi.org/10.1111/myc.12977>
30. Ministerio de Salud. (2014). *Guía clínica para la atención integral en salud de las personas con VIH*. (2da edición). San Salvador: El Salvador. Ministerio de Salud