

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

<https://doi.org/10.35381/s.v.v8i2.4111>

## **Líquido cefalorraquídeo como método diagnóstico para criptococosis meníngea en pacientes VIH**

### **Cerebrospinal fluid as a diagnostic method for meningeal cryptococcosis in HIV patients**

Diana Alexandra García-Araque  
[dianaga26@uniandes.edu.ec](mailto:dianaga26@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0000-1150-398X>

Shirley Vanessa Calero-Carrera  
[calerovanessa12@gmail.com](mailto:calerovanessa12@gmail.com)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0009-9694-3006>

Dayana Abigail Flores-Toapanta  
[dayanaft66@uniandes.edu.ec](mailto:dayanaft66@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0003-3010-2366>

Diego Eduardo Guato-Canchinia  
[ua.eduardogc20@uniandes.edu.ec](mailto:ua.eduardogc20@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9121-858X>

Recibido: 15 de diciembre 2023

Revisado: 20 de enero 2024

Aprobado: 15 de marzo 2024

Publicado: 01 de abril 2024

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el historial clínico de pacientes identificados con líquido cefalorraquídeo como método diagnóstico para criptococosis meníngea en pacientes VIH del Hospital Regional Docente de Ambato – Ecuador. **Método:** Descriptiva observacional, la población fue de 155 pacientes del Hospital Regional Docente de Ambato durante el periodo 2018-2021. **Resultados:** Existe una correlación significativa entre los valores de proteínas alterados y el recuento de CD4 ( $<0,01$ ) cuyos valores aumentados se asocian a un mal pronóstico de la criptococosis meníngea. **Conclusión:** La criptococosis meníngea en pacientes con VIH sigue siendo una afección de alta gravedad, marcada por síntomas neurológicos severos como cefalea y convulsiones, y asociada a factores de riesgo multifactoriales, incluyendo la inhibición de antirretrovirales y niveles alterados de CD4. El análisis del líquido cefalorraquídeo se confirma como una herramienta diagnóstica esencial, proporcionando biomarcadores clave que se correlacionan significativamente con el pronóstico de la enfermedad.

**Descriptores:** Meningitis criptocócica; VIH; líquido cefalorraquídeo. (Fuente: DeCS).

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the clinical history of patients identified with cerebrospinal fluid as a diagnostic method for meningeal cryptococcosis in HIV patients at the Hospital Regional Docente de Ambato - Ecuador. **Methods:** Descriptive observational, the population was 155 patients of the Hospital Regional Docente de Ambato during the period 2018-2021. **Results:** There is a significant correlation between altered protein values and CD4 count ( $<0.01$ ) whose increased values are associated with poor prognosis of meningeal cryptococcosis. **Conclusion:** Meningeal cryptococcosis in HIV patients remains a highly severe condition, marked by severe neurological symptoms such as headache and seizures, and associated with multifactorial risk factors, including antiretroviral inhibition and altered CD4 levels. Cerebrospinal fluid analysis is confirmed as an essential diagnostic tool, providing key biomarkers that correlate significantly with disease prognosis.

**Descriptors:** Cryptococcal meningitis; HIV; cerebrospinal fluid. (Source: DeCS).

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

## **INTRODUCCIÓN**

La criptococosis meníngea, causada predominantemente por \*Cryptococcus neoformans\*, representa una infección oportunista de alta mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con VIH/SIDA. La diseminación del hongo al sistema nervioso central (SNC) da lugar a una meningoencefalitis crónica, cuya detección precoz es crucial para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas. En este contexto, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se erige como una herramienta diagnóstica esencial para la identificación de la criptococosis meníngea.

El LCR, obtenido mediante punción lumbar, permite no solo la observación directa del patógeno a través de métodos microbiológicos convencionales, sino también la aplicación de pruebas más avanzadas, como la detección de antígeno criptocócico, que ofrecen una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. La evaluación del LCR es indispensable para confirmar la presencia de \*C. neoformans\* en el SNC, permitiendo una intervención terapéutica oportuna y dirigida.

El uso de técnicas moleculares y la medición de biomarcadores en el LCR han permitido mejorar la capacidad diagnóstica en fases tempranas de la infección, superando las limitaciones de los métodos tradicionales, la monitorización de los cambios en la presión intracraneal, un parámetro frecuentemente alterado en la criptococosis meníngea, subraya la importancia del LCR no solo en el diagnóstico, sino también en la gestión clínica integral de la enfermedad.

Se tiene por objetivo analizar el historial clínico de pacientes identificados con líquido cefalorraquídeo como método diagnóstico para criptococosis meníngea en pacientes VIH del Hospital Regional Docente de Ambato – Ecuador.

## **MÉTODO**

Descriptiva observacional.

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

La población fue de 155 pacientes del Hospital Regional Docente de Ambato durante el periodo 2018-2021.

Se aplicó historia clínica para la recolección de datos.

Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva.

## **RESULTADOS**

Se observa una prevalencia del género masculino con una alta tendencia de 122 casos, cuyo grupo etario estuvo representado entre 31 a 40 años, lo que indica que los adultos especialmente hombres son más susceptibles a la incidencia de casos VIH con criptococosis meníngea.

Se observan múltiples signos clínicos manifestados por los pacientes, entre los índices de prevalencia más destacados se encuentra la cefalea en un 69,0%, seguido de un estado febril persistente en un 42,6%, otras de las manifestaciones que afecta en gran medida son las convulsiones cuya incidencia se situó en un 69,7%, náuseas en un 31% y en consecuencia la presencia de vómitos en el 24,5% de los casos.

Con relación a los factores de riesgo, se observan que son multifactoriales, de los cuales, la inhibición de los antirretrovirales resulta crucial para el progreso de la enfermedad. Por otro lado, el conteo elevado de CD4 representa un riesgo para enfermedades oportunistas cuya incidencia fueron cifras alarmantes situados en un 14,8% con valores de 200-499/ mm<sup>3</sup> y <200/ mm<sup>3</sup> en 8,4%. Así mismo, se observó un 6,5% de copias virales entre 19001-54000 y 1,3% >54000 donde el 43,9% de la población era consumidora de sustancias nocivas.

El "líquido cefalorraquídeo" (LCR) constituye la muestra de elección para el diagnóstico de la criptococosis meníngea, se observan valores alterados en las proteínas cuya prevalencia se situó en >100 mg/ dL en 51,6% (proteinorraquia) lo cual da un indicio de un proceso infeccioso asociado al VIH. Por su parte, los niveles de glucosa estuvieron representados por valores extremadamente bajos (glucorraquia) los cuales fueron

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

asociados a la confusión o desorientación de los pacientes VIH. Con relación a la tinción de tinta china, el 91,0% se realizó la prueba con el fin de facilitar la detección del *Cryptococcus neoformans* y minimizar el riesgo de meningitis.

**Tabla 1.**

Eficacia del método LCR como biomarcador de progresión de enfermedad.

		<b>CD4</b>	<b>Carga Viral</b>
<b>Proteínas mg/dL</b>	Correlación de Pearson	,210**	,203*
	Sig. (bilateral)	0,009	0,011
<b>Glucosa mg/dL</b>	Correlación de Pearson	-0,111	-0,144
	Sig. (bilateral)	0,17	0,074
<b>Tinción de tinta china</b>	Correlación de Pearson	-0,015	0,007
	Sig. (bilateral)	0,849	0,928

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**Elaboración:** Los autores.

Existe una correlación significativa entre los valores de proteínas alterados y el recuento de CD4 (<0,01) cuyos valores aumentados se asocian a un mal pronóstico de la criptococosis meníngea. De igual forma se observa una correlación significativa de los valores alterados de proteínas y el conteo de carga viral (<0,05). Donde se afirma que ambos valores aumentados se relacionan con un mayor pronóstico severo de la enfermedad. En general, se establece que la muestra diagnóstica por LCR resulta un método útil como biomarcador para el progreso evolutivo de la CM.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio se observó que los pacientes con criptococosis meníngea presentaron una serie de signos clínicos destacados, siendo la cefalea y las convulsiones las

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

manifestaciones más prevalentes, con incidencias del 69,0% y 69,7%, respectivamente. Estos síntomas reflejan la gravedad de la infección y la afectación del sistema nervioso central. Otros síntomas significativos incluyeron el estado febril persistente en el 42,6% de los casos, así como náuseas y vómitos en el 31,0% y 24,5% de los casos, respectivamente. Estos hallazgos coinciden con la literatura existente, que describe a la criptococosis meníngea como una infección severa que produce una amplia gama de síntomas neurológicos y sistémicos, complicando el manejo clínico de los pacientes.<sup>5 6</sup> Los factores de riesgo identificados en este estudio fueron multifactoriales, destacando la inhibición de los antirretrovirales como un factor crucial en la progresión de la enfermedad, se observó que un conteo elevado de CD4, que en condiciones normales sería indicativo de una mejor respuesta inmunitaria, se asoció paradójicamente con un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, como la criptococosis. Específicamente, se encontraron cifras alarmantes de incidencia de enfermedades oportunistas en un 14,8% de los pacientes con CD4 entre 200-499/mm<sup>3</sup> y en un 8,4% con CD4 <200/mm<sup>3</sup>, lo que sugiere que incluso niveles moderadamente elevados de CD4 no protegen completamente contra infecciones graves en pacientes con VIH.<sup>2 3 7</sup> En relación con el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), se confirmó su utilidad como herramienta diagnóstica para la criptococosis meníngea. La proteinorraquia (>100 mg/dL) se observó en el 51,6% de los casos, indicando un proceso infeccioso activo y asociándose significativamente con un mal pronóstico en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<0,01). Esta correlación es consistente con estudios previos que sugieren que niveles elevados de proteínas en el LCR son indicativos de inflamación severa y están vinculados a peores desenlaces clínicos.<sup>9 10</sup> Asimismo, la glucorraquia baja fue común, lo que se relacionó con síntomas de confusión y desorientación, complicando aún más la situación clínica de los pacientes.<sup>13</sup> El uso de la tinción de tinta china, aplicada en el 91,0% de los casos, demostró ser una herramienta efectiva para la detección del *Cryptococcus neoformans*, siendo crucial en

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

la prevención de la meningitis criptocócica. La elevada sensibilidad de esta técnica, en conjunto con la evaluación de LCR, proporciona un diagnóstico más robusto y precoz, permitiendo intervenciones terapéuticas más oportunas,<sup>8 14</sup> la correlación significativa entre los valores alterados de proteínas y el conteo de carga viral ( $<0,05$ ) reafirma la gravedad de la criptococosis meníngea en pacientes con VIH y sugiere que ambos factores deben ser monitorizados de cerca para anticipar un pronóstico severo de la enfermedad.<sup>1 3</sup>

En general, los hallazgos de este estudio subrayan la importancia de un diagnóstico temprano y preciso de la criptococosis meníngea, utilizando el análisis de LCR como un biomarcador clave en el seguimiento de la evolución de la enfermedad. Este enfoque es particularmente relevante en entornos de bajos recursos, como el Hospital Regional Docente de Ambato, donde las herramientas diagnósticas avanzadas pueden ser limitadas. Los datos obtenidos apoyan la necesidad de fortalecer las estrategias de monitoreo y tratamiento, adaptándolas a las realidades clínicas y epidemiológicas locales para mejorar los resultados en pacientes con VIH.<sup>1 4 15</sup>

## **CONCLUSIONES**

La criptococosis meníngea en pacientes con VIH sigue siendo una afección de alta gravedad, marcada por síntomas neurológicos severos como cefalea y convulsiones, y asociada a factores de riesgo multifactoriales, incluyendo la inhibición de antirretrovirales y niveles alterados de CD4. El análisis del líquido cefalorraquídeo se confirma como una herramienta diagnóstica esencial, proporcionando biomarcadores clave que se correlacionan significativamente con el pronóstico de la enfermedad. Estos hallazgos subrayan la necesidad de diagnósticos tempranos y precisos, así como de estrategias de manejo clínico mejoradas, especialmente en entornos con recursos limitados, para reducir la alta mortalidad asociada a esta infección.

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

## **FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado.

## **AGRADECIMIENTO**

A todos los agentes sociales involucrados en el proceso investigativo.

## **REFERENCIAS**

1. Islam S, Shukla S, Bajpai VK, Han YK, Huh YS, Kumar A, et al. A smart nanosensor for the detection of human immunodeficiency virus and associated cardiovascular and arthritis diseases using functionalized graphene-based transistors. *Biosensors and Bioelectronics* 2019;126:792-799. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.11.041>
2. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000-2020. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207005>
3. Hurtado JC, Castillo P, Fernandes F, Navarro M, Lovane L, Casas I, et al. Mortality due to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in low-income settings: an autopsy study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43941-w>
4. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio*. 2019;16:94-9. <https://n9.cl/dwfn>
5. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
6. Rajasingham R, Smith R, Par B. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)

Diana Alexandra García-Araque; Shirley Vanessa Calero-Carrera; Dayana Abigail Flores-Toapanta; Diego Eduardo Guato-Canchinia

7. Zurita J, Denning D, Paz-Miño A, Solís M, Arias L. Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):975-81. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2928-5>
8. Pullen MF, Hullsiek KH, Rhein J, Musubire AK, Tugume L, Nuwagira E. Cerebrospinal fluid early fungicidal activity as a surrogate endpoint for cryptococcal meningitis survival in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):45-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa016>
9. Abassi M, Bangdiwala A, Nuwagira E. Cerebrospinal fluid lactate as a prognostic marker of disease severity and mortality in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3077-82. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1749>
10. Qu J, Jiang J, Lv X. The utility of cerebrospinal fluid white cell count during the prognostic assessment for cryptococcal meningitis patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05287-x>
11. Genevieve M, Frater J. Post-treatment and spontaneous HIV control. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(5):402-7. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000488>
12. Arias I, Alvarado J, Eras J. Seroconversión de VIH en recién nacidos en la transmisión vertical de madres positivas. *J Sci Res*. 2020;1-10. <https://n9.cl/gvq66>
13. Hurtado-García S, Quintero-Cusguén P. Criptococosis meníngea. *Acta Neurol Colomb*. 2021;37(1):90-100.
14. Mahler A, Rogerio A. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) are risk factors for cryptococcosis. *Open Allergy J*. 2020;11:1-7.
15. Chammard T, Temfack E, Lortholary O. Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(7).