



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Criptococosis meníngea en pacientes con diabetes y sida



Fernando Antonio Messina^{a,*}, Ricardo Negroni^a, Elena Isabel Maiolo^a, Alicia Arechavala^a, Maria Florencia Villafañe^b, Gabriela Santiso^a, Mario Bianchi^a, Laura Walker^a y Marcelo Corti^b

^a Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas F J Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b División B HIV-sida, Hospital de Infecciosas F J Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2013

Aceptado el 8 de noviembre de 2013

On-line el 21 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Criptococosis meníngea en pacientes diabéticos

Cryptococcus neoformans

Sida

Hepatitis C y criptococosis

Keywords:

Cryptococcal meningitis in diabetic patients

Cryptococcus neoformans

AIDS

Hepatitis C and cryptococcosis

R E S U M E N

Introducción: La criptococosis meníngea es una de las patologías con mayor mortalidad en pacientes con sida. La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas que afecta a gran parte de la población mundial. La evolución de las infecciones en pacientes diabéticos ha demostrado ser siempre más grave.

El objetivo de este trabajo fue analizar la evolución de pacientes con criptococosis meníngea, DM e infección por VIH, comparándola con la de enfermos VIH-positivos con criptococosis meníngea de similar gravedad, pero no diabéticos.

Materiales y métodos: Se analizaron las historias clínicas de 182 pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea. Fueron seleccionados 28 pacientes con características clinicoepidemiológicas similares, se los dividió en 2 grupos, 14 pacientes con DM (*grupo A*) y los restantes sin alteraciones en el metabolismo de los glúcidos (*grupo B*).

Resultados: Solo 3/14 pacientes del *grupo A* (21,4%) lograron la negativización del cultivo de LCR, antes de las 10 semanas de tratamiento. Con respecto al *grupo B*, esto sucedió en 11/14 enfermos (78,5%).

La mortalidad global para el *grupo A* fue del 85,7% (12/14 pacientes), para el *grupo B* del 21,4% (3/14 pacientes).

En todos los casos los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* resultaron sensibles *in vitro* a la anfotericina B y al fluconazol.

Conclusiones: La vinculación de DM y meningitis por *Cryptococcus* spp. se asoció a la evolución desfavorable en la gran mayoría de los casos; esto plantea la posibilidad de extender el tratamiento de inducción.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Cryptococcal meningitis in patients with diabetes and AIDS

A B S T R A C T

Introduction: Cryptococcal meningitis is a severe AIDS-related infectious disease, with a high mortality rate. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder very common worldwide. Infectious diseases in diabetic patients are always more severe than in non-diabetic ones.

The aim of this study was to compare the outcome of a group of HIV-positive patients with DM and cryptococcal meningitis with a similar group HIV-positive patients with cryptococcal meningitis, but without DM.

Material and methods: A total of 182 clinical records of HIV-positive patients suffering cryptococcal meningitis were reviewed, and 28 of them with similar clinical and epidemiological characteristics, were chosen. They included 14 patients with DM (*group A*) and the remaining 14 who did not suffer this metabolic disorder (*group B*).

Results: Only 21.4% (3/14 cases) of *group A* patients had negative CSF cultures after 10 weeks of treatment. In *group B* patients, 78.5% (11/14 cases) achieved negative CSF cultures before 10 weeks.

A higher overall mortality rate was observed in the diabetic patients (85.7%, 12/14 cases) than in the non-diabetic group (21.4%, 3/14 cases).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmessina35@gmail.com (F.A. Messina).

All CSF isolates were identified as *Cryptococcus neoformans*, and all strains were susceptible in vitro to amphotericin B and fluconazole.

Conclusions: Cryptococcal meningitis in diabetic patients was associated with a poor clinical outcome and a high mortality rate. A longer treatment induction period is suggested in order to improve the outcome of cryptococcal meningitis in diabetic patients.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Dentro de los complejos mecanismos que desarrolla el hígado para mantener la homeostasis se encuentra la conservación de la concentración plasmática de glucosa, la cual se altera entre otras causas en las hepatopatías virales crónicas¹. Numerosas comunicaciones demuestran una fuerte asociación entre diabetes mellitus (DM) e infecciones por el virus de la hepatitis B y fundamentalmente por el virus de la hepatitis C^{2,3}. Asimismo se han publicado varios casos de DM posteriores a los tratamientos con interferón pegilado⁴.

La DM comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemias asociadas a defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta hormona o en ambas⁵. Actualmente se clasifica la DM en tipo 1 (insulina-deficiente de causa inmunológica o idiopática), tipo 2 (con resistencia a la insulina y alteraciones en la secreción de insulina en menor medida), la diabetes mellitus gestacional, y otros tipos específicos de DM, entre los que se incluyen defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías en general, DM inducida por fármacos, las formas inmunológicas denominadas raras o poco habituales de DM, síndromes genéticos asociados a DM, y por último las de causas infecciosas⁵.

La criptococosis es una micosis sistémica, común al hombre y a otras especies de animales, producida por el complejo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)/*Cryptococcus gattii*, hongos levaduriformes capsulados de distribución universal⁶. 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.

La asociación de la criptococosis meníngea (pacientes con cultivo positivo de LCR) y la DM en pacientes VIH-positivos es un serio desafío para el tratamiento de la infección fúngica.

Objetivo

Analizar la evolución de pacientes con infección por VIH y criptococosis meníngea asociada a DM en un período comprendido desde octubre del 2008 hasta septiembre del 2011 y compararla con los enfermos VIH-positivos con criptococosis meníngea de similar gravedad, pero no diabéticos.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas de 182 pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea en nuestro hospital. La prevalencia de DM en pacientes con criptococosis fue del 7,7%. Fueron seleccionados 28 pacientes con características clinicoepidemiológicas similares, que a su vez fueron divididos en 2 grupos comparables, 14 pacientes con DM (*grupo A*) y los restantes sin alteraciones en el metabolismo de los glúcidos (*grupo B*). Las principales características de los pacientes incluidos en ambos grupos se exponen en la [tabla 1](#).

Todos los pacientes del *grupo A* presentaron por lo menos 2 valores de glucemia en ayunas mayores de 200 mg/dl durante

Tabla 1

Características de los pacientes con criptococosis con y sin diabetes

	Grupo A (%)	Grupo B (%)
<i>Sexo (masculino)</i>	71,4	71,4
<i>Edad (mediana)</i>	41	37
<i>VIH (+)</i>	100	100
<i>CD4+ (mediana)</i>	53	48
<i>Antigenorraquia (+)</i>	100	100
	Grupo A (n.º)	Grupo B (n.º)
<i>Presión de apertura (cm H₂O)</i>		
10-18	7	7
19-25	5	1
> 26	2	4
No se midió	0	2
<i>Deterioro del sensorio</i>	4	3
<i>Convulsiones</i>	0	2
<i>LCR con pleocitosis</i>	8	7
<i>LCR con celularidad normal</i>	6	7
	Grupo A: n.º (%)	Grupo B: n.º (%)
<i>Mortalidad global</i>	12 (85,7)	3 (21,4)
<i>Cultivo de LCR negativo a las 10 semanas</i>	3 (21,4)	11 (78,5)
	Grupo A: n.º (fallecidos)	Grupo B: n.º (fallecidos)
<i>Antigenorraquia título</i>		
≤ 1/100	5 (4)	5 (0)
≥ 1/1.000	9 (8)	9 (3)

la internación; asimismo se realizaron controles de glucemia predesayuno, prealmuerzo y precena, siendo los valores mayores de 160 mg/dl corregidos con insulina corriente subcutánea.

En todos los casos la especie aislada en LCR fue *C. neoformans* identificada por los procedimientos habituales del laboratorio⁷.

Los títulos de antigenorraquia se determinaron por aglutinación de partículas de látex (Crypto Latex antigen detection system IMMY®, Immunomycologics, EE. UU.).

Se realizaron las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos utilizados mediante la concentración inhibitoria mínima por microdilución, según documento M27-A3 (normas del CLSI)⁸.

Para comparar la mortalidad entre ambos grupos se utilizó como medida de asociación el odds ratio (OR), para lo que se empleó el programa estadístico Epi Info 3.5.4.

Resultados

Seis enfermos del *grupo A* eran diabéticos tipo 2, uno de los cuales era insulino-requiriente. Solo un enfermo era diabético tipo 1 y los 7 restantes se clasificaron como otros tipos específicos de DM relacionados con hepatopatías virales, 6 eran positivos para el virus de la hepatitis C y uno portaba virus de la hepatitis B.

Se logró la negativización del cultivo de LCR en 3/14 pacientes del *grupo A* (21,4%) antes de las 10 semanas de tratamiento. Con respecto al *grupo B* esto sucedió en 11/14 enfermos (78,5%), 6 necesitaron entre 4 y 6 semanas, los 5 restantes lo hicieron entre 8 y 10 semanas.

La mortalidad global para ambos grupos se expone en la [tabla 1](#). Hubo asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad

Tabla 2

Sensibilidad de los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* de los 14 pacientes diabéticos y los 14 no diabéticos frente a anfotericina B y a fluconazol

Fármaco	CIM	Grupo A (µg/ml)	Grupo B (µg/ml)
Anfotericina B	CIM ₅₀	0,12	0,12
	CIM ₉₀	0,25	0,25
Fluconazol	CIM ₅₀	2	1
	CIM ₉₀	4	4

y el pertenecer al grupo A de pacientes (OR 22; IC95% 3,08-157,3; p = 0,0009).

Los títulos de antigenorraquia para *Cryptococcus* de los pacientes diabéticos no fue un dato útil para predecir la evolución a diferencia de lo que ocurre en los pacientes que no presentan esta patología⁹. Estos datos se observan en la tabla 1.

Diez de los 14 pacientes del grupo A fueron tratados con anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día por vía intravenosa y fluconazol 800 mg/día en forma simultánea, hasta una dosis acumulativa de anfotericina B igual a 1.200 mg, para continuar después con fluconazol 800 mg hasta las 12 semanas. Tres pacientes realizaron tratamiento de inducción solo con anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día por vía intravenosa. Un solo enfermo del grupo A pudo ser tratado con anfotericina B desoxicolato más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día, con mala respuesta clínica.

Diez pacientes del grupo B recibieron tratamiento de inducción con anfotericina B desoxicolato y fluconazol en forma simultánea con igual dosis y tiempo que el grupo A; 4 pacientes de este grupo recibieron tratamiento de inducción únicamente con anfotericina B.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B incluyen anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) y anfotericina B complejos lipídicos (5 mg/kg/día); estas deben sustituir a la anfotericina B desoxicolato en pacientes que presenten predisposición a la insuficiencia renal. Debido a su alto costo, en nuestra institución solo se utilizan estas formulaciones en los enfermos que presenten como efecto adverso el deterioro de la función renal durante el tratamiento.

Es importante destacar que, además del tratamiento antifúngico y del control de la DM, los pacientes que presentaron hipertensión endocraneal requirieron reiteradas punciones lumbares hasta normalizar la presión de apertura.

En todos los casos los aislamientos de *C. neoformans* resultaron sensibles a los 2 fármacos utilizados mediante la determinación de concentración inhibitoria mínima por microdilución (tabla 2), según documento M27-A3 (normas del CLSI)⁸.

Cinco pacientes del grupo A fallecieron durante el período de inducción y 6 durante el período de consolidación, solo uno falleció después de las 12 semanas. Respecto al grupo B, los 3 fallecidos presentaron el deceso durante el período de inducción. En todos los casos la causa fue la criptococosis meníngea.

La carga viral del VIH no es un examen que se realice rutinariamente a los pacientes internados en nuestro hospital. Solamente se realizó esta determinación a 3 pacientes el mes previo a la internación, 2 pertenecían al grupo B y uno al grupo A; en todos los casos fue menor de 50 copias/ml. Solo 2 enfermos del grupo A y 3 del grupo B se encontraban con tratamiento antirretroviral al momento del ingreso hospitalario, todos con igual esquema terapéutico (lamivudina 300 mg/día, zidovudina 600 mg/día, efavirenz 600 mg/día). Durante la internación ningún paciente recibió antirretrovirales.

Discusión y conclusiones

El tratamiento de primera línea para la criptococosis meníngea consiste en administrar concomitantemente anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg diario por vía intravenosa, más 5-fluorocitosina

100 mg/kg/día por vía oral dividido en 4 tomas. Ese esquema sigue siendo el más efectivo para tratar estos casos¹⁰, pero este último fármaco 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 como tratamiento de consolidación. En los últimos 24 meses se implementó de manera sistemática en nuestro hospital la utilización de terapia combinada, anfotericina B más fluconazol en el período de inducción según las recomendaciones internacionales¹¹.

Luego del tratamiento de inducción y consolidación el paciente continúa con controles clínicos y de antigenemia y recibe profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día, hasta alcanzar 2 recuentos de CD4+ superiores a 200 células/µl, con carga viral para el VIH indetectable, durante un mínimo de 3 meses. Además la duración de la terapia antifúngica no debe ser nunca menor de un año⁶⁻¹².

En la respuesta inmunológica del huésped frente al género *Cryptococcus* merece destacarse la participación de los componentes celulares de la inmunidad innata, neutrófilos, macrófagos y células natural killer¹³. Los linfocitos T CD4+ sensibilizados estimulan la producción de citocinas proinflamatorias como γ-INF, IL2, IL12, IL18, que dan origen de esta forma a una respuesta con predominio de citocinas de tipo Th1, la que genera la estimulación de los macrófagos y la producción de granulomas epitelioides compactos que controlan la infección¹⁴.

Las alteraciones del sistema inmunológico producidas en pacientes diabéticos son consecuencia de desarreglos metabólicos asociados con la enfermedad y tornan a estos huéspedes más susceptibles a padecer procesos infecciosos^{15,16}.

Estudios experimentales llevados a cabo *in vitro* han demostrado que la DM reduce la actividad de los polimorfonucleares neutrófilos¹⁷, inhibe la respuesta de los linfocitos T y disminuye la capacidad fagocítica del sistema monocítico-histiocitario^{18,19}.

Habitualmente se duda acerca de la relación que presentan los fenómenos observados *in vitro*, cuando se los vincula a la evolución clínica de estos enfermos. De acuerdo a lo demostrado en nuestro estudio, parecería existir cierta concordancia en la relación *in vitro-in vivo* con respecto a los fenómenos inmunológicos que se observan en enfermos que padecen DM y criptococosis asociada a sida.

Las infecciones que más frecuentemente presentan los pacientes con DM son de etiología bacteriana, producidas especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* entre los más involucrados. Estos microorganismos generan infecciones de los tractos respiratorio y urinario así como de la piel y las mucosas¹⁷⁻¹⁹. Las micosis se observan en menor medida y se asocian al género *Candida* y al orden *Mucorales*²⁰. *Cryptococcus* spp. ha sido hallado en escasas ocasiones como causa de enfermedad pulmonar exclusivamente y afección del SNC en pacientes con DM, pero no hay publicaciones, hasta la fecha, de enfermos que presenten DM y criptococosis meníngea asociada a sida.

La meningitis por *Cryptococcus* spp. en pacientes diabéticos presentó una evolución desfavorable en la gran mayoría de los casos; esto plantea la posibilidad de extender el período de inducción.

Es muy importante que estos enfermos permanezcan internados hasta tener por lo menos un cultivo negativo de LCR. Además es vital mantener al paciente en normoglucemia mientras se encuentre en tratamiento específico antimicótico, debido a que algunos microorganismos se vuelven más virulentos cuando los niveles de glucosa en sangre son superiores a los normales¹⁷.

Es posible que la comorbilidad que presentan estos pacientes con el virus C y B modifique la evolución de la criptococosis meníngea. Hasta la fecha no hay publicaciones y creemos que nuestro trabajo puede ser el comienzo para posteriores investigaciones al respecto; en nuestro hospital siempre se priorizó el tratamiento de la criptococosis meníngea sobre las otras comorbilidades que

pueda presentar el enfermo, con lo cual en ninguno de los casos se les realizó carga viral para virus C o B

Los fracasos terapéuticos en ambos grupos de pacientes no se relacionaron con resistencia a los antifúngicos empleados, ya que todos los aislamientos fueron sensibles *in vitro* a fluconazol y anfotericina B^{21,22}. Sin embargo, como se ha expuesto hubo fracasos terapéuticos. Esto destaca, una vez más, las dificultades que existen en la interpretación de las pruebas de sensibilidad *in vitro* frente a fármacos antifúngicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tolman K, Fonseca V, Dalpiaz A. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care.* 2007;30:734–43.
2. Preiti MC. Hepatopatías crónicas y diabetes mellitus. *Rev Soc Argent Diabetes.* 2007;41:151–5.
3. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133:592–9.
4. Harrison S. Liver diseases in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:68–76.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S62–9.
6. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell, Douglas y Bennett, Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Elsevier; 2006. p. 2997–3012.
7. Arechavala A. Métodos de diagnóstico de la criptococosis asociada al sida [tesis de doctorado]. Facultad de Medicina UBA. 1998.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard—third edition. CLSI document M27-A3. Wayne PA; Vol. 28; N.º. 14, 2008.
9. Arechavala A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico de las micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1993;35:163–9.
10. Day JN, Chau T, Wolbers M, Mai P, Dung N, Mai N, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1291–302.
11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman D, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50:291–322.
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 Argent Microbiol.* 2004;36:113–7.
13. Aratani Y, Kura F, Watanabe H, Akagawa H, Takano Y, Ishida-Okawara A, et al. Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defence against *Cryptococcus neoformans*. *Med Microbiol.* 2006;55:1291–9.
14. Kawakami K, Qifeng X, Tohyama M, Qureshi MH, Saito A. Contribution of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) in host defence mechanism against *Cryptococcus neoformans*. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:468–74.
15. Mc Cook MJ, Moltalvo DJ, Ariosa CM, Fernández HP. Hacia una clasificación etiopatogénica del pie diabético. *Angiología.* 1979;31:7–11.
16. Valerius H, Eff C, Hansen E, Karle H, Nerup J, Soeberg B, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand.* 1982;211:463–7.
17. Geerlings S, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* 1999;26:259–65.
18. Muller L, Gorter K, Hak E, Goudzwaard W, Schellevis F, Hoepelman A, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281–8.
19. Baiju R, Janet E. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:510–3.
20. Hostetter MK. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes.* 2002;39:271–5.
21. Arechavala AI, Ochiuzzi ME, Borgnia MD, Santiso GM. 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;26:194–7.
22. Ochiuzzi ME, Santiso GM, Arechavala AI. Correlation of Etest and Neo-Sensitabs diffusion assays on Mueller–Hinton–methylene blue agar with broth microdilution reference method (CLSI-M27-A2) for testing susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B and fluconazole. *Med Mycol.* 2010;48:867–70.