

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**Tratamiento de inducción con anfotericina B desoxicolato
intratecal en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* spp.**

Por

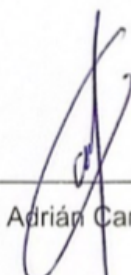
DRA. GISSEL CAROLINA MORALES CHAZARRETA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

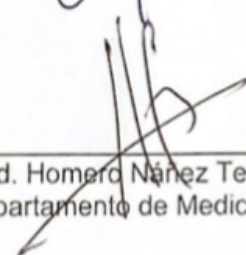
Noviembre 2022

Tratamiento de inducción con anfotericina B desoxicolato intratecal en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* spp.

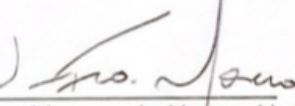
Aprobación de la tesis:



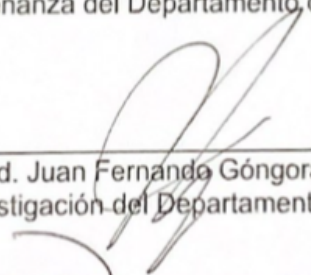
Dr. med. Adrián Camacho Ortiz



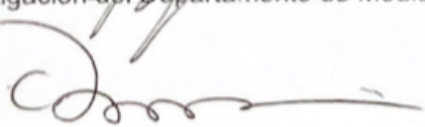
Dr. med. Homero Nárez Terreros
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dr. Juan Francisco Moreno de Hoyos Abril
Coordinador Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradecida con Dios por abrirme las puertas de la facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” desde 2011 cuando inicié la carrera de Médico Cirujano y Partero y posteriormente la especialidad que estoy por concluir en Medicina Interna.

Agradezco a mis padres por su apoyo incondicional, por enseñarme el valor de la disciplina y el esfuerzo que me han traído hasta este momento en mi carrera. Gracias por su cuidado y respaldo, por estar a mi lado en cada paso y decisión.

Agradezco a mi director de tesis el Dr. med. Adrián Camacho Ortiz por creer en mi y darme la oportunidad de participar en este protocolo de investigación con el cuál he crecido como médico y como persona al involucrarme de forma directa en la atención de pacientes que viven con VIH y sus complicaciones.

Agradecida con el Departamento de Medicina Interna y del Servicio de Infectología con personal administrativo, enfermeros y químicos por el trabajo en equipo sin el cuál este protocolo no se habría realizado.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.....	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	9
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS.....	16
Capítulo V	
5. OBJETIVOS.....	17
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	24
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN.....	27
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.....	28

Capítulo X

10. ANEXOS29

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA 38

CAPÍTULO XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 41

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1. Características iniciales	31
TABLA 2. Características inmunológicas y virológicas.....	31
TABLA 3. Comorbilidades	32
TABLA 4. Cuadro clínico	32
TABLA 5. Características del diagnóstico	33
TABLA 6. Análisis de líquido cefalorraquídeo	33
TABLA 7. Cultivo para hongos	34
TABLA 8. Carga fúngica	34
TABLA 9. Estudio de imagen	34
TABLA 10. Laboratorios por grupo.....	35
TABLA 11. Laboratorios día 1, 7 y 14.....	35
TABLA 12. Seguridad.....	36
TABLA 13. Mortalidad general.....	36
TABLA 14. Mortalidad por grupo	37

INDÍCE DE FIGURAS

Figura	Página
FIGURA 1. Inclusión, aleatorización y seguimiento	29
FIGURA 2. Cuadro clínico	30
FIGURA 3. Curva de Kaplan-Meier	30

CAPÍTULO I

RESUMEN

Antecedentes: La criptococosis es una enfermedad causada por un hongo del género *Cryptococcus*. Con una mortalidad del 43% en países que cuentan con esquema antifúngico de primera línea. Debido a que el tratamiento disponible en México es el subóptimo se buscan alternativas que permitan disminuir la mortalidad.

Objetivo: Evaluar la seguridad del uso de anfotericina B desoxicolato por vía intratecal a dosis bajas de 0.1 mg en pacientes con meningitis criptocócica.

Diseño: Ensayo clínico, doble ciego con aleatorización 1:1 a tratamiento estándar + anfotericina B intratecal vs placebo.

Métodos: Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con meningitis criptocócica, confirmada con tinta china positiva o antígeno de *Cryptococcus* spp. positivo en LCR. Previo consentimiento informado fueron aleatorizados 1:1. Grupo 1 Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día/IV+ Fluconazol 800 mg/día/IV + punciones lumbares día 1, 3 y 7 con toma de citoquímico, medición de presión de apertura y carga fúngica. Grupo 2 Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día/IV + Fluconazol 800 mg/día/IV + punciones lumbares día 1, 3 y 7 con administración de anfotericina B desoxicolato 0.1 mg vía intratecal. La dosis y la dilución de la anfotericina B desoxicolato fue basada en un protocolo de meningitis por *Coccidioidomycosis* spp.

Resultado: Total de 21 pacientes. El 95.2%% sexo masculino (85.7% HSH), media de edad de 35.9 años. Los síntomas a la presentación inicial fue con cefalea, náusea y vómito (>90%) Temporalidad subaguda en la mayoría de los casos. Un total de 95.2% PVVIH; la carga viral media fue de 429, 276 copias/mL con un conteo de LT-CD4 promedio de 97 cel/uL. La especie aislada en el 95.2% de los cultivos fue *Cryptococcus neoformans*. La mortalidad general ha sido 14.2% a los 28 días del diagnóstico (2 tratamiento estándar vs 1 intervención p >.05). El aclaramiento de líquido cefalorraquídeo fue similar en ambos grupos en los días 1, 3 y 7. Los eventos adversos reportados en ambos grupos fueron leves y transitorios (<24 hrs) posterior a la punción sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión: Hasta el momento los datos preliminares no muestran diferencia en eventos adversos entre ambos grupos ni en los desenlaces de gravedad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa de distribución mundial y de presentación diversa que puede afectar cualquier órgano, causada por un hongo encapsulado del género *Cryptococcus*, capaz de ocasionar enfermedad en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes, siendo más frecuente en pacientes con un estado de inmunosupresión. Es la causa más frecuente de meningitis por hongo en el mundo. Dentro de este género existen 2 especies patógenas para el ser humano: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti* (1).

Esta enfermedad es catalogada como una micosis invasiva asociada a una mortalidad que asciende hasta 96% en países de bajos recursos a las 10 – 12 semanas mientras que en países de Europa y Norteamérica la mortalidad estimada va del 9% al 15%, siendo principalmente la disponibilidad de tratamiento efectivo la causa responsable en esta diferencia tan significativa (2).

Cryptococcus neoformans es la causa más común de meningitis fúngica en adultos con VIH(3). En 2018 la incidencia anual de criptococo fue estimada en 957 900 casos por año con 624,700 en los primeros 3 meses tras el diagnóstico (1, 24). Se estima una prevalencia global de antigenemia de criptococo en 6% en pacientes con CD4 menor de 100 células por microlitro.

Las muertes anuales por criptococosis meníngea se estiman en 181 100 en el mundo (1). A nivel mundial la meningitis por criptococo es responsable del 15% de las muertes relacionadas a SIDA (3).

En 2014 latinoamérica fue considerado el tercer lugar en el mundo con reporte de casos de criptococosis meníngea con un total de 5300 casos por año. En México se reporta una incidencia de 501-1000 casos por año (22). Así mismo un estudio de agentes causantes de meningoencefalitis encontró que la criptococosis es la micosis más común como causante de meningitis en México, con una prevalencia del 10% (23).

En nuestro Hospital la criptococosis meníngea es la tercera causa de muerte prevenible en el paciente con VIH (21). La mortalidad asociada a dicha infección varía entre un 20-50% con tasas mas altas reportadas en África y en países de

tercer mundo, como es el caso de México, esto consecuencia de la falta de disponibilidad del esquema de primera línea sugerido por la OMS (24).

El diagnóstico y tratamiento oportuno son parte de las estrategias propuestas para la reducción de la mortalidad asociada a esta infección. La criptococosis es una meningitis subaguda en donde se ha descrito como estrategia costo-efectiva la detección de antígeno sérico de criptococo en pacientes con un conteo de CD4 menor de 100 células. El antígeno de criptococo se detecta en suero 3-4 semanas previo al inicio de los síntomas, tiempo en el cual pacientes asintomáticos recibirán profilaxis, estrategia que ha demostrado una sobrevida a 30 meses del 71%, o pacientes sintomáticos recibirían tratamiento oportuno mejorando la sobrevida y el pronóstico de los pacientes. El número necesario a tratar con antígeno sérico de criptococo como screening y fluconazol como profilaxis en los casos positivos para prevenir un caso de meningitis por criptococo es de 11.3 y el número necesario a tratar para salvar una vida es de 15.9. (24).

Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar una criptococosis diseminada es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo catalogada como una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en esta población y además, forma parte de las llamadas enfermedades definitorias de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), de acuerdo con la clasificación del Centro de Control de Infecciones (CDC) de Estados Unidos, realizada en 1993 (3). Como se mencionó anteriormente, la criptococosis es capaz de afectar cualquier órgano del cuerpo siendo los sitios más frecuentes de afección el sistema nervioso central, los pulmones y la piel (4). Basado en esta información, previo al descubrimiento de la anfotericina B, la mortalidad de los pacientes con meningitis criptocócica ascendía a más del 90% por lo que la aparición de este antifúngico dio origen a una serie de casos publicados donde se reconocía la eficacia de este tratamiento en cuanto a pronóstico y disminución en la mortalidad. Sin embargo, aún y con este nuevo antifúngico, la mortalidad se mantiene por encima del 50% (5,6).

Actualmente, se conocen 4 tipos de anfotericina B: liposomal, complejo lipídico, desoxicolato y dispersión coloidal, siendo la anfotericina B liposomal la menos tóxica y, por ende, preferida para el tratamiento de esta micosis invasiva. Desafortunadamente, este tipo de anfotericina B no se encuentra disponible en países de bajos recursos y su uso es limitado, también, por su elevado costo; recayendo la responsabilidad del tratamiento en la anfotericina B desoxicolato, la cual presenta efectos adversos a nivel electrolítico y renal, principalmente (7).

De igual forma, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, recomienda como tratamiento de primera línea para la meningitis criptocócica, el uso de anfotericina B por vía intravenosa por 2 semanas acompañada de 5-flucitosina o fluconazol (8). Sin embargo, se ha observado que a pesar de tener una gran actividad fungicida, la penetración que tiene tanto en sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo es pobre. Esto toma una gran relevancia ya que en estudios previos se ha demostrado una asociación importante del aclaramiento fúngico y la supervivencia en pacientes con meningitis criptocócica (9).

Con el esquema de tratamiento disponible en nuestro país basado en anfotericina B desoxicolato vía endovenosa + fluconazol vía oral por 14 días se ha observado un aclaramiento fúngico a nivel de sistema nervioso central a partir del día 8 de tratamiento con el máximo aclaramiento alcanzado el día 14 de tratamiento (18). Sin embargo, en México existen problemas de disponibilidad del tratamiento debido a los costos por lo que la duración del tratamiento por 14 días es variable, extendiéndose en ocasiones a estancias intrahospitalarias largas de 40-60 días, por tratamientos intermitentes interrumpidos por falta de disponibilidad e incapacidad para lograr negativización de los cultivos y aclaramiento de la carga fúngica con consecuencias en el pronóstico y la mortalidad intrahospitalaria a corto plazo de los pacientes.

El 50-70% de los pacientes con meningitis por criptococo tienen aumento de la presión intracraneal definida como una presión de apertura mayor de 25 cmH₂O que se asocia con una carga fúngica elevada y síntomas de hipertensión intracraneal como cefalea, meningismo, papiledema, pérdida o disminución de la audición y disminución de sobrevida a corto plazo (26). Una punción lumbar terapéutica se asocia con una protección de supervivencia relativa del 69% (25). La guía del 2018 de la IDSA para el manejo de la criptococosis meníngea recomienda para pacientes con presión de apertura mayor de 25 cmH₂O remover líquido cefalorraquídeo hasta tener una presión igual o menor a 20 cmH₂O o menor de la mitad de la presión de apertura inicial y repetir la punción lumbar al día siguiente. Así mismo recomienda guiar las punciones lumbares de acuerdo con los síntomas de hipertensión intracraneal que presente el paciente (27).

En la última década, la mayoría de los estudios de tratamiento antimicótico para meningitis criptocócica han realizado punciones lumbares de rutina los días 0, 3, 7 y 14 lo que permite el seguimiento de la respuesta antifúngica (26, 28, 29). El monitoreo seriado de la carga fúngica en líquido cefalorraquídeo es importante por su relación con los síntomas de hipertensión intracraneal y con el tiempo de aclaramiento fúngico, relevante para establecer si a los 14 días de tratamiento el

paciente negativiza cultivos y presenta un aclaramiento total del líquido cefalorraquídeo (28).

Es por esta razón que en el estudio se contempla realizar punciones lumbares los días 1, 3 y 7 en ambos grupos para el control microbiológico de la infección y así poder identificar el tiempo de aclaramiento fúngico en los dos grupos y poder realizar la comparación, sin embargo no se limitará a esta frecuencia ya que el paciente puede requerir de mas intervenciones para el manejo sintomático de la enfermedad.

El aclaramiento fúngico o la actividad fungicida temprana permite una comparación directa de los diferentes agentes micóticos así como en sus vías de administración (28). Esto repercute en la clínica y evolución de los pacientes ya que se ha demostrado que los pacientes que logran un aclaramiento fúngico temprano y negativización de cultivos (definido como antes del día 14 de iniciado el tratamiento de inducción) presentan una reducción en el riesgo de deterioro neurológico, recaída, o desarrolló de síndrome de reconstitución inmunitaria paradójico tras el inicio de terapia antiretroviral (25, 30).

Es por esto, que la comunidad científica, desde los primeros estudios con anfotericina B, y con mayor necesidad hoy en día, se ha visto en la necesidad de implementar medidas para poder aumentar las concentraciones tanto en líquido cefalorraquídeo y cerebro, con la finalidad de mejorar la supervivencia en estos pacientes, siendo la principal medida utilizada el uso de anfotericina B vía intratecal, ya sea por medio de catéteres lumbares o ventriculares tanto en infecciones por *Cryptococcus* spp., así como otras meningitis fúngicas (5, 6, 10, 11).

Existen más de 60 años de experiencia con el uso de anfotericina B desoxicolato intratecal como tratamiento para la meningitis por *Coccidioides immitis*, se ha usado con éxito en esta enfermedad, reduciendo la tasa de mortalidad de un 100% a un 30% aproximadamente (14). La anfotericina B desoxicolato vía endovenosa tiene pobre penetración a sistema nervioso central aproximadamente de 2-4% del nivel sérico, lo que hace el tratamiento de infecciones fúngicas diseminadas a sistema nervioso central sea prolongado con consecuencias importantes a nivel de toxicidad sistémica por el uso prolongado, la principal toxicidad asociada es nefrotoxicidad con alteraciones hidroelectrolíticas que se presentan tras los primeros 7 días de tratamiento y que hacen necesaria en ocasiones la suspensión del tratamiento, generando estancias intrahospitalarias largas, alto riesgo de recaídas y pobres tasas de curación (31, 32).

En otros países, como China, existen trabajos publicados en pacientes donde se administraron tanto anfotericina B por vía intravenosa, así como anfotericina B intratecal, siempre acompañados de otro fármaco antifúngico y los resultados han demostrado una mayor concentración de antifúngico en líquido cefalorraquídeo que se traduce en efectos benéficos como disminución de la carga fúngica, presión intracerebral (12, 13).

Uno de los primeros reportes de caso en los que se utilizó anfotericina B intratecal fue un paciente de 28 años con diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* que había recibido tratamiento con anfotericina B liposomal + flucitosina por 5 meses sin lograr negativización de los cultivos de líquido cefalorraquídeo. Por lo que se decidió administrar anfotericina B liposomal de forma continua vía intratecal por medio de un dispositivo de drenaje externo (Medtronic lumbar puncture external drainage suite, model 127303), el paciente recibió un total de 28 mg de anfotericina B liposomal vía intratecal. Tras el retiro del drenaje el paciente presentó negativización de cultivos de LCR los cuales persistieron negativos hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento (13).

Un estudio realizado de The Vicent Ferrer HIV Cohort Study, cohorte prospectiva de pacientes con VIH atendidos en el Rural Development Trust Hospital en Bathalapalli, Anantapur District, AP, India, incluyó todos los pacientes diagnosticados con meningitis por criptococo en el período de Octubre de 2010 a enero de 2015. Los pacientes fueron tratados con anfotericina B desoxicolato 0.7- 1 mg/kg vía endovenosa + fluconazol 1200 mg vía oral por dos semanas como fase de inducción. Se les realizaba punciones lumbares en días alternos durante la primera semana de la fase de inducción para remover de 30-40 ml de LCR. Después del 15 de Junio de 2013 los pacientes recibieron Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg por días por 7 días + anfotericina B liposomal intratecal 2.5 mg cada 24 horas por 7 días + 600 mg de fluconazol vía oral cada 24 horas por 14 días. Las punciones lumbares se realizaban a diario, después de la remoción de 20 ml de LCR, una solución con 0.5 ml (2.5 g) de anfotericina B liposomal en 4 ml de dextrosa al 10% se administraba en el espacio subaracnoideo. 123 pacientes fueron incluidos en todo el análisis, 78 pacientes en el régimen estándar de tratamiento y 45 pacientes en el grupo que recibió anfotericina intratecal. 60 pacientes fallecieron durante el período de estudio, 45 en el grupo de tratamiento estándar y 15 en el grupo de anfotericina intratecal. Los pacientes en el grupo de administración intratecal presentaron una mortalidad menor ($p= 0.0165$). El grupo de administración intratecal tuvo un riesgo menor de muerte HR 0.5 (IC 95% 0.28-0.89, $P=0.019$). El uso de un régimen corto de anfotericina B intratecal se asoció con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 26.7% en las primeras 12 semanas, así mismo fue bien tolerado sin reporte de efectos adversos (33).

Sin embargo, existe aún debate sobre el uso de anfotericina B desoxicolato a dosis bajas, en pacientes con meningitis criptocócica debido a la falta de información y de estudios con este tipo de medicamento, siendo de suma importancia conocer acerca del uso intratecal de este tipo de antifúngico, debido a la falta de disponibilidad de otros medicamentos probados como anfotericina B liposomal en países de bajos recursos donde los elevados costos no permiten su uso.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

La meningitis criptocócica es una enfermedad oportunista frecuente en los pacientes con infección por VIH que provoca aumento de la presión intracraneal y que de no ser tratada conlleva una alta mortalidad. En nuestro país como en otros países en vías de desarrollo el tratamiento para meningitis por criptococo de primera línea recomendado por la IDSA no se encuentra disponible, razón por lo que dicha infección se asocia a una morbimortalidad importante. Un estudio retrospectivo realizado en nuestro Hospital en el período de enero 2010 a enero 2017 demostró que la criptococosis meníngea se encuentra en las primeras tres causas de muerte en los pacientes con VIH (21).

Es de vital importancia mencionar, que el tratamiento es prolongado por lo que en múltiples ocasiones esto provoca una falta de apego en los pacientes provocando recaídas de forma recurrente o persistencia en la infección provocada por la falta de tratamiento efectivo intrahospitalario, lo que provoca disminución en la supervivencia de los pacientes, así como un aumento en la morbilidad de estos.

Debido a esto, y ante los estudios ya descritos, proponemos la utilización de anfotericina B desoxicolato a dosis bajas administrada por vía intratecal en conjunto con su administración intravenosa con el objetivo de valorar si existe un beneficio en la rapidez con la que se pudiera aclarar el líquido cefalorraquídeo así como en la disminución de la carga fúngica que se traduciría en una menor estancia hospitalaria y por ende, en una disminución de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

Hipótesis verdadera

El uso de anfotericina B desoxicolato por vía intratecal a dosis bajas de 0.1 mg asociado al tratamiento estándar provoca una disminución en la mortalidad a 28 días significativa en comparación al uso de anfotericina B desoxicolato vía endovenosa + fluconazol vía endovenosa, además de un aclaramiento de líquido cefalorraquídeo más rápido y una disminución mayor de la carga fúngica en el mismo sitio.

Hipótesis nula

No hay diferencia significativa entre el tratamiento con anfotericina B desoxicolato por vía intratecal a dosis bajas de 0.1 mg asociado al tratamiento estándar comparado con el tratamiento estándar anfotericina B desoxicolato vía endovenosa + fluconazol vía endovenosa.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

1. Evaluar la seguridad y eficacia del uso de anfotericina B desoxicolato por vía intratecal a dosis bajas de 0.1 mg en pacientes con meningitis criptocócica.
2. Evaluar mortalidad intrahospitalaria a 28 días atribuida a infección por criptococo.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Control microbiológico de la infección (carga fúngica). Evaluar el comportamiento de la carga fúngica y observar si existe una disminución mayor en pacientes con anfotericina b desoxicolato por vía intratecal.
2. Evolución de los síntomas neurológicos. Evaluar el comportamiento de la presión intracraneal y observar si existe una disminución mayor de lo síntomas y de la presión de apertura en pacientes con anfotericina b desoxicolato por vía intratecal.
3. Evaluar el tiempo de negativización del cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes con anfotericina b desoxicolato por vía intratecal.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevará a cabo en el departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” adscrito a la Universidad Autónoma de Nuevo León, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México. Dicho departamento se encuentra ubicado en el segundo piso y cuenta con dos áreas de hospitalización que conforman un total de 62 camas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, experimental, aleatorizado, doble ciego y comparativo en el cual se asignará el paciente a uno de 2 grupos.

Grupo 1: Administración de anfotericina B desoxicolato por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día + fluconazol 800 mg por vía endovenosa por 2 semanas + punciones lumbares los días 1, 3 y 7 para toma de citoquímico, medición de presión de apertura, carga fúngica y antígeno de criptococo + administración de anfotericina b desoxicolato por vía intratecal a 0.1 mg en los días 1, 3 y 7.

Grupo 2: Administración de anfotericina B desoxicolato por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día + fluconazol 800 mg por vía endovenosa por 2 semanas + punciones lumbares los días 1, 3 y 7 para toma de citoquímico, medición de presión de apertura, carga fúngica y antígeno de criptococo.

La dosis y la dilución de la anfotericina B desoxicolato será basada en un protocolo de meningitis por *Coccidioidomycosis* spp., en el cual se demostró una mayor concentración de antifúngico en líquido cefalorraquídeo y sistema nervioso central con efectos adversos mínimos y transitorios, los cuales desaparecieron en el momento de suspender la administración intratecal.

Vial 1: Anfotericina B desoxicolato + suspensión de metilprednisolona

1. Se reconstituirán 50 mg de anfotericina B desoxicolato en 10 ml de agua estéril con el objetivo de preparar una concentración de 5 mg/ml.
2. Posteriormente, se añadirán 1.6 ml de agua estéril a un compartimiento de metilprednisolona de 40 mg resultando una suspensión de 25 mg/ml de metilprednisolona.
3. En una jeringa de 10 ml se incluirán 0.2 ml de metilprednisolona (5 mg), 3.8 ml de dextrosa 5% y la dosis deseada de la suspensión de anfotericina B

desoxicolato (0.02 ml de la suspensión es igual a 0.1 mg de anfotericina B desoxicolato).

Vial 2:

1. Posteriormente, en una jeringa de 5 ml se incluirán 0.2 ml de metilprednisolona (5 mg) y 0.8 ml de dextrosa 5%.

Similar a la vía de administración endovenosa, la administración intratecal de anfotericina B desoxicolato se asocia con náusea, vómito, cefalea, lo que ocurre generalmente en los primeros 15 minutos a 3 horas tras su administración. Por lo tanto se administrará premedicación 30 minutos previos a la administración de anfotericina B desoxicolato a los pacientes de ambos grupos (ya que los efectos se presentan por ambas vías de administración y es una práctica habitual en pacientes que reciben anfotericina B desoxicolato vía endovenosa). Recibirán 10 mg de metoclopramida vía oral u ondasetrón 8 mg vía endovenosa (de acuerdo a disponibilidad) además de difenhidramina 25 mg vía oral y 1 g de paracetamol vía endovenosa.

A continuación, y con el paciente en posición 20° Trendelenburg, se procederá a administrar la solución con metilprednisolona a través del catéter de punción lumbar y posteriormente la solución con anfotericina B desoxicolato (11). La preparación del medicamento correrá a cargo del personal del servicio de Infectología y su administración a cargo del servicio de Anestesiología.

Anfotericina B desoxicolato libre preservativos vial 50 mg	1
Agua estéril para inyectar vial 10 ml	2
Metilprednisolona vial 40 mg	1
Dextrosa al 50% 50 ml	1
Vial estéril 5 ml	1
Vial estéril 10 ml	1

Los viales de la preparación de anfotericina B desoxicolato intratecal se deben proteger de la luz. Los viales intactos de anfotericina B desoxicolato son estables por 24 horas a temperatura ambiente y por 1 semana en refrigeración (30).

A todos los pacientes se les realizará punción lumbar al momento del diagnóstico enviando citoquímico con recuento celular, medición de la presión intracraneal mediante raquimanómetro, cultivo, tinta china, antígeno de criptococo en LCR y carga fúngica los días 1, 3, 7. En caso de ser necesaria otra punción lumbar para efectos de disminución de la presión intracraneal se realizará sin objeción.

A los pacientes se les realizará al momento de diagnóstico una prueba anticuerpos anti HIV1/HIV2 mediante inmunoanálisis quimioluminiscente y en caso de resultar positivo así como los pacientes ya conocidos previamente con enfermedad por VIH se les realizará carga viral y conteo de CD4.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con meningitis criptocócica, ya sea primoinfección o recaída con tinta china positivo o antígeno de *cryptococcus sp.* positivo en líquido cefalorraquídeo.
2. Mayores de 18 años
3. Todo paciente deberá dar su consentimiento informado por escrito y en caso de que sea incapaz de firmarlo, se procederá a obtener consentimiento con el familiar más cercano informar acerca de la inclusión en el estudio.
4. Toda mujer que sea incluida en el estudio tendrá que tener una prueba de embarazo negativa al momento de ingresar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres embarazadas o en lactancia.
2. Etiología distinta a criptococo confirmada.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Reacción alérgica a la anfotericina B desoxicolato
2. Crisis convulsivas de primera vez posterior a la administración de anfotericina B desoxicolato vía intratecal.

RIESGO DE DAÑO:

Los principales efectos adversos observados con la administración de anfotericina intratecal reportados en la literatura son cefalea, náusea, vómito, dolor lumbar, parestesias. Con dosis mayores a las administradas en el protocolo se presenta neurotoxicidad asociada como aracnoiditis, oftalmoplejía, parálisis de nervios craneales, radiculitis, mielopatía, crisis convulsivas.

BENEFICIOS POTENCIALES:

Disminución en la mortalidad asociada a infección por *Cryptococcus neoformans*. Disminución en el número de días de estancia intrahospitalaria. Disminución de la carga fúngica y negativización de cultivos del líquido cefalorraquídeo con mayor rapidez comparado con el tratamiento estándar.

SELECCIÓN Y ASIGNAMIENTO DE GRUPO

Los pacientes que hayan pasado la selección se aleatorizarán de forma ciega en una relación 1:1 y se separarán en 2 grupos. En el grupo 1 se administrará anfotericina B desoxicolato por vía intravenosa a dosis de 1mg/kg + fluconazol 800 mg por vía endovenosa por 2 semanas + punciones lumbares los días 1, 3 y 7. En el grupo 2 se administrará anfotericina B desoxicolato por vía endovenosa a dosis de 1 mg/kg + anfotericina b desoxicolato por vía intratecal a 0.1 mg en los días 1, 3, 7 + fluconazol 800 mg por endovenosa por 2 semanas.

PROCESAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DE LAS MUESTRAS

Las muestras serán transportadas en recipiente estéril y serán procesadas en medios de cultivo convencionales para observar el crecimiento fúngico y analizar el tiempo tardado de crecimiento. Después de su uso, todos los cultivos obtenidos de las cepas, y el material contaminado utilizado durante el procedimiento (guantes, placas, microplacas, etc), serán desechados en bolsas debidamente etiquetadas como RPBI, para su posterior disposición con los desechos de laboratorio central.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Llevaremos a cabo una recolección de datos demográficos como edad, género, fecha de diagnóstico de enfermedad de base, fecha de diagnóstico de enfermedad actual, fecha de inicio de tratamiento de enfermedad de base y actual, presencia de enfermedades oportunistas, signos vitales al ingreso, mediciones de presión de apertura, cultivo positivo y valores de carga fúngica, los cuales serán obtenidos del expediente clínico y del interrogatorio con el paciente. Todos los datos recolectados serán procesados en una base de datos confidencial a la cual solo tendrá acceso el personal del servicio de Infectología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas serán descritas con medidas de tendencia central y dispersión como medias y desviación estándar, para las variables categóricas se utilizará porcentajes y frecuencias. Las variables numéricas se compararán con prueba t de Student para muestras independientes en el caso de tener distribución normal, o con Wilcoxon en caso de variables no paramétricas. Las variables categóricas serán analizadas utilizando Chi cuadrada o test exacto de Fisher en el caso de tablas de 2x2. El análisis estadístico se realizará con IBM SPSS versión 20.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizo la fórmula de diferencia de dos proporciones para determinar mortalidad a 30 días de anfoterecina B desoxicolato intratecal en meningitis por *criptococuss neoformans* intratecal versus tratamiento estandar

Esperando una proporción de mortalidad de 50% y 10% en pacientes con tratamiento estándar e intratecal respectivamente.

Con una significancia de 0.05, una potencia de 80%, un intervalo de confianza de 95 (IC95%) dada una K de 7.9 se requieren al menos 17 sujetos de estudio por grupo con al menos 34 sujetos mínimos a estudiar.

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
	$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$			
valor P1	0.5	0.25		n = 16.7875 X GRUPO
valor Q1	0.5		0.16	
valor P2	0.1	0.09		
valor Q2	0.9			
valor K	7.9			

El cálculo se realizó en base en:

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartílico).

En la estadística inferencial se evaluará la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se compararán variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson. Para las variables cuantitativas se compararán grupos por medio de la prueba de T-student y/o U de Mann Whitney para grupos independientes y T-student y/o Wilcoxon para grupos pareados.

Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico SPSSv24.

OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Un miembro del equipo médico ofrecerá al paciente una explicación verbal, en lenguaje entendible, sobre el objetivo del estudio, los procedimientos a realizarse, beneficios y riesgos de este. Procediéndose posteriormente a la firma del documento. La meningitis por *Cryptococcus neoformans* presenta una clínica principalmente asociada a síntomas neurológicos desde síntomas leves como cefalea hasta convulsiones o alteración del estado de alerta. En caso de que el paciente sea incapaz de entender los objetivos del estudio y dar su consentimiento para entrar al protocolo, se considerará neurológicamente no apto para firmar el consentimiento informado y se procederá a explicarle al representante legal del paciente de forma verbal, en lenguaje entendible, sobre el objetivo del estudio, los procedimientos a realizarse, beneficios y riesgos del mismo.

Así mismo se obtendrá consentimiento informado para realizar la prueba diagnóstica de anticuerpos anti HIV1/HIV2 por el método de inmunoanálisis quimioluminiscente (CMIA), se informará al paciente la relevancia del resultado para ofrecer un tratamiento integral de su padecimiento y también se asegurará la confidencialidad de su resultado.

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Se informará al Comité de Ética en investigación de todo evento adverso serio que ponga en riesgo la vida del paciente o participante, sea o no relacionado con el mismo. Esto siendo realizado en un plazo no mayor a cinco días hábiles desde el momento que se informa al equipo de este evento. Además, se informará al comité de ética todo evento adverso no serio, probable o directamente relacionado con la investigación, en el informe anual de actividades del protocolo de investigación.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Características generales al inicio del estudio

De agosto de 2020 a junio de 2022, un total de 21 pacientes fueron aleatorizados (Fig. 1). Se aleatorizaron 1:1 asignándose 11 pacientes en grupo A intervención y 10 pacientes grupo B control. Ninguno de los 21 pacientes perdió seguimiento en los primeros 28 días tras iniciar el tratamiento. Las características basales de los participantes fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

El 95.2% (20/21) de nuestra población fue de sexo masculino. La edad media de presentación de la meningitis por *Cryptococcus neoformans* fue de 35.9 años (SD ± 11.517). El 100% (21/21) de los participantes refirió tener mas de 3 parejas sexuales. Un 85.7% (18/21) refirió tener una preferencia sexual de hombre sexo con hombre (Tabla 1).

Características inmunológicas y virológicas al inicio del estudio

El 95.2% (20/21) de nuestros pacientes tiene diagnóstico de infección por VIH. La media del conteo de células T CD4+ al momento del diagnóstico fue de 97.7 cel/ μ L (SD ± 197). La media de carga viral para VIH al diagnóstico 386,918 copias/mL (SD $\pm 494,491.7$). El 19.04% (4/21) de los pacientes tenían un cuantiferon positivo. El 19.04% (4/21) de los pacientes tenían un VDRL sérico positivo al momento. Sin diferencia con significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 2).

Comorbilidades

La comorbilidad mas frecuentemente asociada al diagnóstico de criptococosis meníngea fue desnutrición presente en el 76.19% (16/21) de los pacientes con un IMC < 18. Seguido de alcoholismo en un 47.6% (10/21), tabaquismo en un 47.6% (10/21) y toxicomanías en el 66.6% (14/21). Se encontraron infecciones oportunistas asociadas en el 95.2% de la población (20/21). Siendo las más frecuentes candidiasis mucocútanea 71.4% (15/21) y sífilis 19% (Tabla 3).

Cuadro clínico al ingreso

La síntoma de presentación inicial en el 100% de los paceutes con meningitis fue cefalea (Figura 2). Seguido de náusea 90.4% (19/21), vómito 66.6 (14/21) y rigidez nuchal 80.9% (17/21). Con una temporalidad de presentación subaguda en el 52.3% de los participantes (Tabla 4).

Diagnóstico de criptococosis meníngea

El 76.1% (16/21) de nuestra población se diagnóstico con tinta china positiva en líquido cefalorraquídeo. El 100% (21/21) tuvieron un antígeno de criptococo positivo en líquido cefalorraquídeo. Obtuvimos cultivo positivo para hongos positivo en el 100% de los pacientes con una carga fúngica inicial > 100, 000 UFC/ml (Tabla 5).

La especie aislada en el 95.2% de los cultivos fue *Cryptococcus neoformans* y se obtuvo aislamiento de *Cryptococcus gatti* en uno de los participantes.

Se obtuvieron hemocultivos encontrando fungemia 23.8% (5/21) de los pacientes.

La media de días del ingreso del paciente al hospital hasta el diagnóstico de la criptococosis meníngea y el inicio del tratamiento fue de 2.8 días (SD ±2). Con una media de días de tratamiento endovenosa con anfotericina B desoxicolato de 15 días (IQR 8-30).

En el análisis de citoquímico y recuento celular de líquido cefalorraquídeo no encontramos diferencia con significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento. La presión de apertura media al momento del diagnóstico fue de 20 cmH₂O (SD ±12.6). Dentro del análisis del líquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico se encontraron las siguientes medias:

- Recuento celular 162 leucocitos/mm (SD±218.3)
- Linfocitos 67 % (SD±44)
- Proteínas 135 mg/dL (SD±134)
- Glucosa 37 mg/dL (SD±23)
- Lactato 3.5 mmol/L (SD±1.1)

Control microbiológico

Se analizaron los cultivos de hongos y la carga fúngica de líquido cefalorraquídeo de los días 1, 3 y 7 en ambos grupos de tratamiento. Al día 1 100% de los cultivos fueron positivos. Al día 7 de iniciado el tratamiento 2 pacientes (9.5%) persistían con cultivo en LCR positivo para *Cryptococcus* spp. sin diferencia significativa en la positividad del cultivo de hongos ni el tiempo de aclaramiento de líquido cefalorraquídeo entre ambos grupos (Tabla 7 y 8).

Estudio de imagen

El estudio de abrodaje inicial fue una TAC de cráneo simple para el 100% de los pacientes, sin reporte de hallazgos anormales.

Resonancia magnética de cerebro contrastada anormal en el 57.1 % de los pacientes (12/21). Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron las lesiones ocupantes de espacio 61.9% (13/21). No se encontraron diferencias con

significancia estadística en los hallazgos radiológicos encontrados en ambos grupos de tratamiento.

Laboratorios

La anemia normocítica normocrómica es la alteración hematológica encontrada con mayor frecuencia.

Se analizó la biometría hemática, la química sanguínea, las pruebas de función hepática y los electrolitos séricos sin encontrar diferencia con significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento. Al día 14 de tratamiento las alteraciones encontradas con mayor frecuencia fueron la persistencia de la anemia normocítica normocrómica y dentro de las alteraciones hidroelectrolíticas la hipokalemia.

Seguridad

Se analizó la frecuencia de eventos adversos por grado de severidad 1-5.

Los eventos adversos ocurridos fueron leves y transitorios se presentaron una con frecuencia similar entre ambos grupos.

El evento adverso mas frecuente fue parestesias en extremidades inferiores y lumbalgia posterior a la punción lumbar ambos transitorios y sin diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

Mortalidad

Mortalidad general al día 28: 14.2% (2 tratamiento estándar vs 1 intervención $P > .05$). La diferencia en sobrevida entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($P .643$)

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Este ensayo clínico demostró seguridad en el uso de anfotericina B desoxicolato vía intratecal a dosis de 0.1 mg en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* spp. asociado al tratamiento estándar de anfotericina B desoxicolato a dosis de 1 mg/kg/día + fluconazol 800 mg vía endovenosa. Sin un aumento en la presencia de eventos adversos severos (grado 3, 4 y 5) y sin un aumento en la mortalidad reportada asociada a la meningitis por *Cryptococcus* spp.

Debido a que el número de pacientes calculado al inicio del protocolo fue de 34 decidimos reportar un análisis preliminar con el resultado de los 21 pacientes reclutados al momento en el período de agosto 2020 a junio 2022, con este número de pacientes los resultados reportados no muestran diferencias con significancia estadística.

La mortalidad general observada a las 4 semanas de iniciado el tratamiento fue del 14.2% (2 tratamiento estándar vs 1 intervención $P > .05$) mortalidad menor a la reportada en países de tercer mundo en donde no se cuenta con esquema de primera línea sugerido por la Organización Mundial de la Salud.

La diferencia en sobrevida entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($P = .643$).

La actividad fungicida con la administración de anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.1 mg asociada al tratamiento estándar de anfotericina B desoxicolato a dosis de 1 mg/kg/día + fluconazol 800 mg vía endovenosa no mostró al momento diferencia en la negativización de cultivos ni en la velocidad de aclaramiento de líquido cefalorraquídeo.

El régimen que incluía la anfotericina B desoxicolato vía intratecal presentó efectos adversos leves y transitorios como cefalea post punción lumbar y parestesias en extremidades inferiores con una duración menor de 24 horas, sin mostrar diferencia con significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento.

En lo referente a la toxicidad de la anfotericina B desoxicolato vía endovenosa el efecto observado más frecuente fue la anemia normocítica normocrómica en grado 2-3, sin requerimiento transfusional. El trastorno hidroelectrolítico más prevalente fue la hipokalemia en grados 2 y 3. Sin observar diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

El uso de anfotericina B desoxicolato vía intratecal en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* spp. asociado al tratamiento estándar recomendado por las guías internacionales, muestra hasta el momento seguridad sin presentar eventos adversos graves asociados.

No se observa diferencia significativamente estadística en el control microbiológico ni clínico comparado con el tratamiento estándar sin embargo el número de pacientes es bajo para obtener significancia estadística al momento de la comparación.

Se observó una disminución en la mortalidad general con respecto a los reportes de mortalidad asociada a criptococosis meningea en países de tercer mundo específicamente en Latinoamérica donde no contamos con esquema de primera línea sugerido por la OMS.

Así mismo es importante que al no contar con esquemas de tratamiento de primera línea se evalúen estrategias dirigidas de prevención y tratamiento oportuno. Una de las estrategias que ha demostrado disminución de la mortalidad y efectividad costo-beneficio es realizar antígeno de criptococo sérico en pacientes que viven con VIH y un conteo de CD4 menor de 100 cel/uL.

CAPÍTULO X

ANEXOS

FIGURA 1. Inclusión, aleatorización y seguimiento

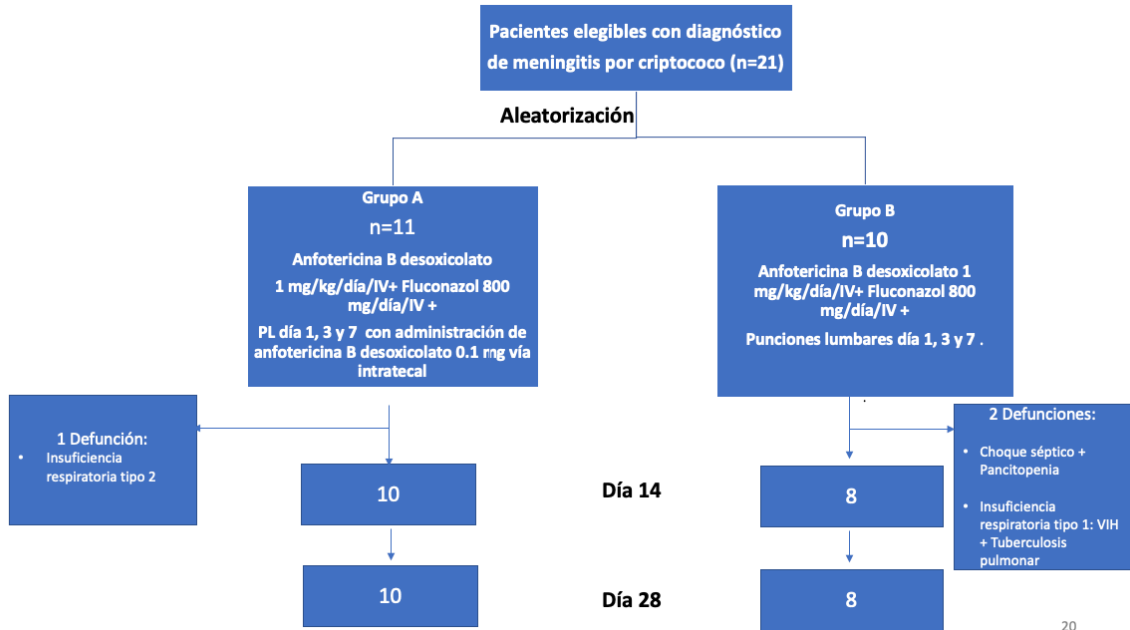


Figura 1. Inclusión y seguimiento de participantes

FIGURA 2. Cuadro clínico

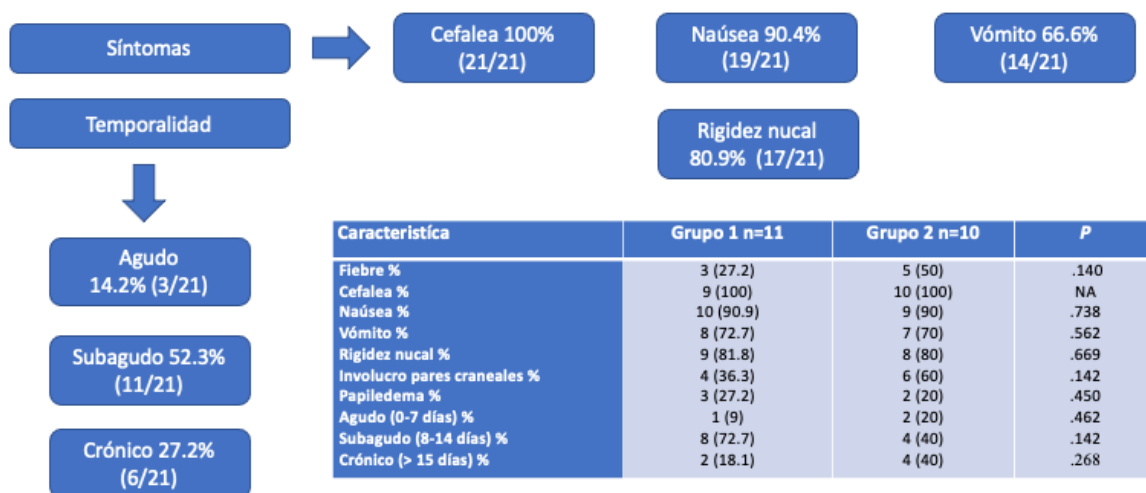
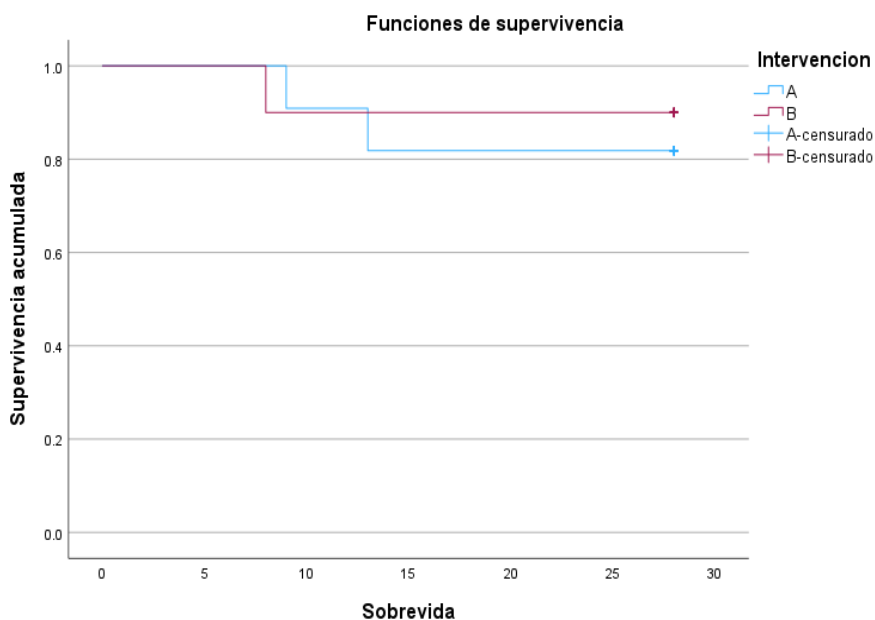


Figura 2. Cuadro clínico

FIGURA 3. Curva de Kaplan-Meier



P .643

Gráfica. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad a los 28 días

Rojo: Grupo control

Azul: Grupo intervención

TABLAS

TABLA 1. Características iniciales

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Generales			
Edad (IQR)	36 (22-50)	35 (±23-67)	.546
Sexo masculino %	11 (100)	9 (88.9)	.303
Hombre sexo con hombre %	8 (72.7)	7 (70)	.587
Soltero %	7 (63.6)	6 (60)	.308
Más de 3 parejas sexuales %	11 (100)	10 (100)	NA

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio por grupo

TABLA 2. Características inmunológicas y virológicas

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Enfermedad por VIH %	11 (100)	9 (90)	.282
Conteo CD4 (IQR)	42 (0-108)	141 (14-886)	.165
Carga viral (IQR) Media	370000 (76, 400-1,040,000)	488551 (0-1,890,000)	.393
Quantiferon positivo %	2 (18.1)	2 (20)	.543
VDRL positivo %	1 (11.1)	3 (33.3)	.916

Tabla 2. Características inmunológicas y virológicas al inicio del estudio

TABLA 3. Comorbilidades

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Diabetes mellitus %	1 (9)	1 (10)	.262
Hipertensión arterial %	2 (18.1)	2 (20)	.538
Desnutrición %	8 (88)	8 (80)	.550
Sobrepeso %	2 (22)	3 (30)	.669
Alcoholismo %	4 (36.3)	6 (60)	.260
Tabaquismo %	5 (45.4)	4 (40)	.575
Toxicomanías %	7 (63.6)	7 (70)	.245
Coinfecciones			
Sífilis %	2 (22)	2 (20)	.669
Tuberculosis pulmonar %	0 (0)	1 (10)	.476
Retinitis por CMV %	0 (0)	1 (10)	.303
Hepatitis C %	3 (27.7)	1 (10)	.538
Candidiasis mucocutánea %	9 (81.8)	6 (60)	.268
Toxoplasmosis %	1 (9)	1 (10)	.738

Tabla 3. Comorbilidades

TABLA 4. Cuadro clínico

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Fiebre %	3 (27.2)	5 (50)	.140
Cefalea %	9 (100)	10 (100)	NA
Naúsea %	10 (90.9)	9 (90)	.738
Vómito %	8 (72.7)	7 (70)	.562
Rigidez nuczal %	9 (81.8)	8 (80)	.669
Involucro pares craneales %	4 (36.3)	6 (60)	.142
Papiledema %	3 (27.2)	2 (20)	.450
Agudo (0-7 días) %	1 (9)	2 (20)	.462
Subagudo (8-14 días) %	8 (72.7)	4 (40)	.142
Crónico (> 15 días) %	2 (18.1)	4 (40)	.268

Tabla 4. Cuadro clínico

TABLA 5. Características del diagnóstico

Característica	Grupo 1 N=11	Grupo 2 N=10	P
Especie			
<i>Cryptococcus neoformans</i> %	11 (100)	9 (88.9)	.476
<i>Cryptococcus gatti</i> %	0 (0)	1 (10)	
Diagnóstico (media)			
Días al diagnóstico (IQR)	1.78 (1-4)	2.44 (1-6)	.654
Días al inicio de tratamiento	2.44 (1-5)	1.27 (1-7)	.918
Días totales de anfotericina B desoxicolato IV + fluconazol IV (IQR)	17.44 (12-30)	13.11 (8-23)	.866
ARV a los 28 días (IQR)	8 (72.2)	7 (70)	.633
Hemocultivo positivo %	3 (27.7)	2 (20)	.550

Tabla 5. Características del diagnóstico de meningitis por criptococo

TABLA 6. Análisis de líquido cefalorraquídeo al diagnóstico

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n= 10	P
Presión de apertura (IQR)	17.78 (4-37)	22.56 (6-50)	.557
Recuento celular (IQR)	118 (0-375)	205.67 (0-1740)	.756
Linfocitos (IQR)	68 (0-100)	33 (0-99)	.707
Proteínas (IQR)	148 (21-572)	66.33 (10-257)	.056
Glucosa (IQR)	45 (3-82)	123.22 (13-53)	.349
Lactato (IQR)	4.48 (1.8-4.8)	30.67 (1.8-5.4)	.931
Tinta china %	10 (90.9)	6 (60)	.085
Cultivo para hongos %	11 (100)	10 (100)	NA
Antígeno para criptococo en LCR %	11 (100)	10 (100)	NA

Tabla 6. Características del líquido cefalorraquídeo al ingreso por grupo

TABLA 7. Cultivo para hongos

Cultivo para hongos positivo	Grupo 1 N= 11	Grupo 2 N=10	P
Día 1	11 (100)	10 (100)	NA
Día 3	7 (63.6)	5 (50)	0.705
Día 7	2 (18.1)	0 (0)	0.512

Tabla 7. Positividad en el cultivo para hongos

TABLA 8. Carga fúngica

Carga fúngica	Grupo 1 N=11	Grupo 2 N=10	P
Día 1 UFC/ml (media) (IQR)	100000 (100000-100000)	100000 (100000-100000)	NA
Día 3 UFC/ml (IQR)	49736 (0-100000)	38126 (0-100000)	.863
Día 7 UFC/ml (IQR)	21821 (0-100000)	0 (0-0)	.436

Tabla 8. Aclaramiento de líquido cefalorraquídeo en los día 1, 3 y 7 de tratamiento

TABLA 9. Estudio de imagen

Característica	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Estudio de imagen			
Tac de cráneo anormal	0 (0)	0 (0)	NA
RMN cerebro contrastada anormal	6 (54.5)	6 (60)	.867
Hidrocefalia	3 (27.7)	1 (10)	.475
Lesiones ocupantes de espacio	7 (63.6)	6 (60)	.627
Aracnoiditis	4 (36.3)	5 (50)	.816
Vasculitis	1 (9.09)	2 (20)	.465
Hemorragia	2 (18.1)	2 (20)	.754

Tabla 9. Características por imagen de la meningitis por criptococo

TABLA 10. Laboratorios por grupo

Carcaterística	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Laboratorios día 1			
Hemoglobina (g/dL) (IQR)	10.57 (7.0-14.8)	11.68 (7.5-16.8)	.051
Hematocrito (%) (IQR)	31.54 (22.2-42.4)	35.66 (24.4-50.9)	.072
WBC (mm ³) (IQR)	5.14 (2.5-9.9)	8.35 (3-0-13.2)	.010
Neutrofilos (mm ³) (IQR)	3.73 (0.8-8.3)	6.29 (2.4-10.8)	.008
Linfocitos (mm ³) (IQR)	0.99 (0.1-2.2)	1.44 (0.3-3.5)	.223
Plaquetas (mm ³) (IQR)	242 (39-443)	248 (48-386)	.756
Glucosa (mg/dL) (IQR)	105.6 (76-165)	98.4 (81-122)	.251
Creatinina (mg/dL) (IQR)	0.88 (0.5-2)	0.86 (0.5-1.4)	.314
Aspartato aminotrasferasa (UI/L)	30.88 (13-56)	29.55 (17-47)	.809
Alanino amiotrasferasa (UI/L)	32.66 (15-92)	23.55 (17-34)	.863
Albumina (g/dL) (IQR)	2.96 (1.5-4.1)	3.61 (1.9-5.7)	.051
Sodio (mg/dL) (IQR)	133.8 (127-139)	134.1 (125-143)	.016
Cloro (mg/dL) (IQR)	102.8 (97-108)	98.74 (88-105)	.314
Potasio (mg/dL) (IQR)	3.94 (3.3-4.5)	4.01 (3.3-4.7)	.756
Calcio (mg/dL) (IQR)	8.11 (7.3-9.1)	9.01 (8.2-10.7)	.099
Fosforo (mg/dL) (IQR)	3.94 (3.3-4.5)	3.82 (2.6-6.2)	.756

Tabla 10. Laboratorios al ingreso

TABLA 11. Laboratorios día 1, 7 y 14

Laboratories (mean) (SD±)	Día 1 (mean) (SD±)	Día 7 (mean) (SD±)	Día 14 (mean) (SD±)
Hemoglobina (g/dL)	10.9 (±3.08)	9.28 (±2.47)	6.67 (±3.43)
Hematocrito (%)	33.6 (±8.51)	27.87 (±7.01)	20.18 (±10.20)
WBC (mm ³)	7.48 (±3.55)	4.90 (±2.95)	3.98 (±4.26)
Neutrofilos (mm ³)	5.01 (±3.02)	3.29 (±2.52)	2.61 (±3.39)
Linfocitos (mm ³)	1.21 (±0.96)	1.08 (±0.96)	0.86 (±0.91)
Plaquetas (mm ³)	245 (±126)	201 (±94.90)	145 (±98.79)
Glucosa (mg/dL)	102.05 (±21.48)	91.27 (±17.32)	67.61 (±33.88)
Creatinina (mg/dL)	0.87 (±0.36)	1.19 (±0.54)	1.36 (±0.81)
Aspartato aminotrasferasa (UI/L)	30.22 (±12.43)	37.5 (±36.92)	23.94 (±14.73)
Alanino amiotrasferasa (UI/L)	28.11 (±17.32)	23.72 (±10.30)	18.33 (±11.18)
Albumina (g/dL)	3.28 (±0.97)	4.39 (±7.17)	2.03 (±1.16)
Sodio (mg/dL)	133.99 (±5.19)	135.65 (±4.40)	134 (±5.64)
Cloro (mg/dL)	100.81 (±5.16)	105.27 (±5.76)	89.47 (±41.63)
Potasio (mg/dL)	3.97 (±0.44)	4.02 (±0.91)	2.63 (±1.28)
Calcio (mg/dL)	8.56 (±0.97)	8.11 (±0.80)	6.27 (±2.99)
Fosforo (mg/dL)	3.83 (±0.89)	4.37 (±1.24)	3.55 (±1.84)

TABLA 12. Seguridad

Evento adverso	Grupo 1 n=11	Grupo 2 n=10	P
Cefalea %	2 (18.1)	3 (30)	.635
Grado 1 y 2	2	2	NA
Grado 3 y 4	0	0	NA
Parestesias extremidades inferiores %	4 (36.3)	2 (20)	.114
Grado 1 y 2	4	2	.114
Grado 3 y 4	0	0	NA
Lumbalgia %	4 (36.3)	7 (70)	.135
Grado 1 y 2	4	4	NA
Grado 3 y 4	0	0	NA
Crisis convulsivas %	0 (0)	0 (0)	NA
Grado 1 y 2	0	0	NA
Grado 3 y 4	0	0	NA
Vómito %	2 (18.1)	1 (10)	.738
Grado 1 y 2	2	1	.134
Grado 3 y 4	0	0	NA
Grado 5	1	2	.538

Tabla 12. Efectos adversos

TABLA 13. Mortalidad general

Mortalidad	N=21 (%)
Día 14 %	3 (14.2)
Día 28 %	3 (14.2)

Tabla 13. Mortalidad general

TABLA 14. Mortalidad por grupo

Muertes	Grupo 1: Intervención n=11	Grupo 2: Control n=10	P
Día 14 %	1 (9.0)	2 (20)	.538
Día 28 %	1 (9.0)	2 (20)	.538

Tabla 14. Mortalidad por grupo

CAPÍTULO XI

REFERENCIAS

1. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525-530. doi:10.1097/QAD.0b013e328322ffac
3. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count \leq 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):448-455. doi:10.1086/655143
4. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
5. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):1122-1132. doi:10.1093/cid/cix870
6. Xxxx
7. Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of Cryptococcus and cryptococcosis in China. *Fungal Genet Biol*. 2015;78:7-15. doi:10.1016/j.fgb.2014.10.017
8. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, Tosh FE. Amphotericin B in cryptococcal meningitis. Long-term results of treatment. *Ann Intern Med*. 1969;71(6):1079-1087. doi:10.7326/0003-4819-71-6-1079
9. Spickard A, Butler WT, Andriole V, Utz JP. The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. *Ann Intern Med*. 1963;58:66-83. doi:10.7326/0003-4819-58-1-66
10. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(2):90-99. doi:10.1007/s40475-015-0046-y
11. R., John, et al. Guidelines on 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. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(4):573-581. doi:10.1517/17425225.3.4.573
13. Xie H, Luo P, Li Z, Li R, Sun H, Wu D. Continuous intrathecal administration of liposomal amphotericin B for treatment of refractory *Cryptococcus neoformans* encephalitis: A case report. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):780-784. doi:10.3892/etm.2017.4554
14. Jackie Ho, Pete Fowler, Arash Heidari, Royce H Johnson, Intrathecal Amphotericin B: A 60-Year Experience in Treating Coccidioidal

- Meningitis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 4, 15 February 2017, Pages 519–524, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw794>
15. Yuchong C, Jianghan C, Hai W, Julin G. Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis. *Mycoses*. 2011;54(4):e248-e251. doi:10.1111/j.1439-0507.2009.01847.x
 16. Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database. *Mycopathologia*. 2012;173(5-6):329-335. doi:10.1007/s11046-011-9471-1
 17. Alvarez-Uria G, Midde M, Battula J, Pujari HNB. Safety and tolerability of intrathecal liposomal amphotericin B (*AmBisome*) for cryptococcal meningitis: a retrospective study in HIV-infected patients. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5(5):77-81. Published 2018 Jun 12. doi:10.1177/2049936118782846
 18. Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R.d.J., González, G.M. et al. Clinical evaluation of the antifungal effect of sertraline in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV patients: a single Mexican center experience. *Infection* **46**, 25–30 (2018). <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1059-3>
 19. Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martín-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H. Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(5):360-370. doi:10.1016/j.bjid.2018.10.277
 20. Meiring S, Fortuin-de Smidt M, Kularatne R, Dawood H, Govender NP, GERMS-SA (2016) Prevalence and Hospital Management of Amphotericin B Deoxycholate-Related Toxicities during Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 10(7): e0004865. doi:10.1371/journal.pntd.0004865
 21. Fontes AR, Aldama JCR, Lopez LAS, Flores-Treviño S, Almendarez-Sánchez CA, Ortiz AC. Preventable deaths among HIV-positive patients: A real-life perspective from a teaching hospital in Northern Mexico. *HIV/AIDS Res Treat Open J*. 2018; 5(1): 9-14. doi: 10.17140/HARTOJ-5-128
 22. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E; Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(7):e170554. doi:10.1590/0074-02760170554
 23. Barriga G, Asumir C, Mercado NF. Actualidades y tendencias en la etiología de las meningoencefalitis causadas por hongos y bacterias (1980-2004). *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2005; 52: 240-5.
 24. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):448-455. doi:10.1086/655143
 25. Chang CC, Perfect JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis - necessity and/or opportunity. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):539-545. doi:10.1097/QCO.0000000000000315

26. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):47-54. doi:10.1086/313603
27. Guidelines on 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. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1764-1767. doi:10.1016/S0140-6736(04)16301-0
29. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):123-130. doi:10.1086/588792
30. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2013;27(13):2089-2099. doi:10.1097/QAD.0b013e3283614a8d
31. X-Gen Pharmaceuticals. Amphotericin B prescribing information. Big Flats, NY: X-Gen Pharmaceuticals, 2010.
32. Bouza E, Dreyer JS, Hewitt WL, Meyer RD. Coccidioidal meningitis. An analysis of thirty-one cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:139–72.
33. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Yalla PS, Naik PK, Reddy R. Short-Course Induction Treatment with Intrathecal Amphotericin B Lipid Emulsion for HIV Infected Patients with Cryptococcal Meningitis. *J Trop Med*. 2015;2015:864271. doi:10.1155/2015/864271

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Gissel Carolina Morales Chazarreta

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: Tratamiento de inducción con anfotericina B desoxicolato intratecal en
pacientes con meningitis por *Cryptococcus* spp.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 10 de
septiembre de 1993, hija de Jesús Ángel Morales González y Margarita
Chazarreta Lizcano.

Educación: En agosto 2011 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en
la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando
en julio del 2017.

En marzo del 2019 inició sus estudios de posgrado en el programa de
Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio
González”.