

Caso clínico: Meningitis Criptocócica en paciente VIH

PREGUNTA 1. Ante una situación de fiebre persistente sin un origen específico o sin un foco filiado ¿qué microorganismos sería conveniente considerar?

- a) *M. tuberculosis* complex.
- b) VIH.
- c) Virus Epstein-Barr.
- d) **Todas las respuestas son correctas.**

Explicación: La respuesta correcta es la “d)”. Las fiebres de origen desconocido (FOD) afectan a personas de todas las edades a nivel mundial, constituyendo alrededor del 3% de los ingresos hospitalarios de adultos. Las fiebres de origen desconocido pueden tener más de 200 etiologías diferentes y no siempre están relacionadas con un proceso infeccioso. Las tasas relativas de FOD de origen infeccioso en adultos pueden oscilar entre el 15-35%. Para cualquier paciente con FOD y antecedentes de viaje reciente o historial de inmigración debería tenerse en cuenta realizar un cribado para diferentes agentes infecciosos como *M. tuberculosis* complex, VIH, VEB, CMV, *Plasmodium* spp., entre otros¹.

PREGUNTA 2. Dada la situación y este contexto clínico ¿Qué técnica rápida realizarías del LCR?

- a) Realizaría una Tinción de Azul de Metileno.
- b) **Realizaría una Tinta China.**
- c) Realizaría una Tinción de Giemsa.
- d) Realizaría una Tinción con Azul de Lactofenol.

Explicación: La respuesta correcta es la “b)”. La microscopía con tinta china ha sido históricamente un método rápido y barato para detectar *Cryptococcus* spp. en el LCR. La tinción llena el campo de fondo, pero no es absorbida por la gruesa cápsula de *Cryptococcus* spp., formando un halo de luz que permite visualizarlo con un microscopio óptico. Aunque es una técnica sencilla y rápida, no es la técnica más sensible para la detección de este tipo de infección (86% en manos expertas)², pero presenta una gran especificidad cercana al 100%³. En las fases tempranas de la infección, la sensibilidad puede ser menor. Es probable que la centrifugación del LCR aumente la sensibilidad de la microscopía; sin embargo, la microscopía es menos sensible que la prueba del antígeno específico de *Cryptococcus* spp. El cultivo del LCR se considera el patrón oro para el diagnóstico de la meningitis criptocócica. Desafortunadamente, el diagnóstico por cultivo puede tardar días².

Respecto a las otras respuestas, la tinción de azul de lactofenol está relacionada con el estudio de los hongos, pero de los filamentosos. No sería útil en esta situación, al igual que la tinción de Giemsa y azul de Metileno. No aportarían más información.

En Microbiología se amplió la realización de una tinción de tinta china de LCR observándose estructuras compatibles con levaduras encapsuladas de doble pared refringente al colorante (fig. 1).

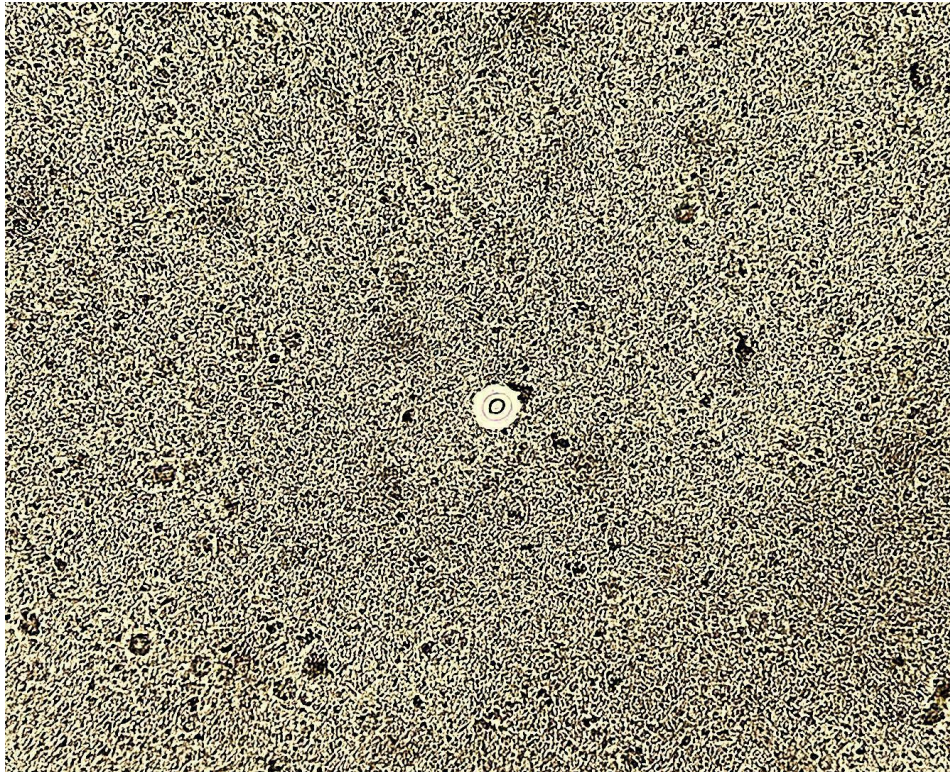


Figura 1. Visualización de la preparación de tinta china con LCR.

PREGUNTA 3. ¿En qué otra técnica podríamos habernos apoyado para confirmar el diagnóstico de infección por *Cryptococcus* spp.?

- a) Determinación del antígeno Galactomanano en muestra de suero.
- b) Determinación del antígeno Beta-D-Glucano en muestra de suero.
- c) **Determinación del antígeno específico de *Cryptococcus* spp. en suero.**
- d) Cualquiera de estas determinaciones serológicas sería útil.

Explicación: La respuesta correcta es la "c)". El género *Cryptococcus*, se caracteriza por la presencia de una cápsula polisacárida que contiene el antígeno criptocócico específico, conocido como glucuronoxilomanano. Durante la infección, este antígeno se libera a los fluidos biológicos, lo que lo convierte en un biomarcador clave para el diagnóstico de criptococosis. En las últimas décadas, ha aumentado el interés en la detección de este antígeno, lo que ha llevado al desarrollo de técnicas comerciales basadas en interacciones antígeno-anticuerpo mediante diferentes métodos, como la aglutinación con látex, los ensayos ELISA y las inmunocromatografías de flujo lateral⁴.

El resto de las respuestas son incorrectas. El antígeno de Galactomanano es un componente de la pared celular fúngica del género *Aspergillus*. Su detección se utiliza para el diagnóstico de infecciones de hongos filamentosos causadas por este género⁵.

El antígeno Beta-D-Glucano es un componente de la pared celular de la mayoría de las especies fúngicas, pero el género *Cryptococcus* carece de este marcador en su pared, por lo que no podría utilizarse para su detección⁵.

Se solicitó prueba del antígeno específico de *Cryptococcus* spp. en suero que se envió a un laboratorio externo obteniendo un título de 1/2560.

PREGUNTA 4. Ante un cuadro de meningitis con un aislamiento positivo en el LCR de *C. neoformans* ¿qué abordaje antimicrobiano realizarías en un primer momento?

- a) Anfotericina B liposomal (dosis única) + Flucitosina + Fluconazol durante 2 semanas.
- b) Anfotericina B liposomal (dosis única) + Anidulafungina + Voriconazol durante 4 días.
- c) Anfotericina B liposomal + Posaconazol durante 84 días.
- d) Fluconazol en monoterapia durante 8-10 semanas.

Explicación: La respuesta es la “a)”. El tratamiento de la meningitis criptocócica se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento del tratamiento antifúngico. En un primer momento se instalaría la fase de inducción de tratamiento. Según la OMS, esta fase consiste en una única dosis elevada de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) con 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg/día en adultos)⁶. Posteriormente, la fase de consolidación con fluconazol 800 mg/día oral, 8- 10 semanas y por último la de mantenimiento o profilaxis 2ª, fluconazol 200 mg/día oral hasta reconstitución inmune con CD4 >200 cel/mm³ y supresión de la carga viral⁶.

La opción “b)” es incorrecta porque *Cryptococcus* spp., es intrínsecamente resistente a las equinocandinas. Las equinocandinas son una clase de lipopéptidos semisintéticos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima 1,3-Beta-D-glucano sintasa, responsable de la síntesis de 1,3-Beta-D-glucano, polisacárido esencial de la pared celular de muchos hongos. El espectro de las equinocandinas no incluye a los hongos basidiomicetos como *Cryptococcus* spp., los hongos dimorfos endémicos, ni los mucorales debido a que su pared está compuesta por 1,6-Beta-D-glucano⁷.

La opción “c)” tampoco es correcta porque es un tratamiento más enfocado a las infecciones causadas por hongos filamentosos tipo mucorales⁸.

La opción “d)” tampoco es correcta, ya que aunque se indica el uso de fluconazol en monoterapia durante 8-10 semanas en el tratamiento de la meningitis criptocócica, esta pauta corresponde a la fase de consolidación del tratamiento y no a la de inducción⁶.

PREGUNTA 5. Una vez iniciado el tratamiento antifúngico ¿de qué manera haría el seguimiento del paciente?

- a) Mediante determinaciones de título de antígeno específico de *Cryptococcus*.
- b) Mediante microscopía óptica usando tinciones de tinta china.
- c) Mediante cultivo de LCR.
- d) Cualquiera de estas técnicas nos permitiría hacer seguimiento.

Explicación: La respuesta correcta es la “c)”. Algunas directrices recomiendan realizar una punción lumbar al finalizar las dos semanas de tratamiento de inducción, antes de cambiar a la fase de tratamiento de consolidación, con el objetivo de

evaluar la esterilidad del cultivo de LCR. Esta esterilidad del LCR sería un como marcador de éxito microbiológico⁹.

La opción "a)" es incorrecta porque el antígeno específico de *Cryptococcus* spp., puede persistir en el LCR y en la sangre tras la primoinfección, por lo que tiene poca utilidad clínica para distinguir a los pacientes que responden bien al tratamiento de los que no. Se desaconseja el uso de este antígeno para hacer seguimiento a los pacientes y la toma de decisiones clínicas⁹.

La opción "b)" es incorrecta porque la visualización de *Cryptococcus* spp., al microscopio, sin positividad en el cultivo, no es necesariamente un indicador de fracaso microbiológico. La positividad de la tinta china no indica que el hongo sea viable⁹.