



## Bases clínicas y terapéuticas de la criptococosis en el Sistema Nervioso Central

### Clinical and therapeutic bases of cryptococcosis in the Central Nervous System

Danilo Taño Tamayo <sup>1</sup>  , Dario López Méndez <sup>1</sup> , Dianet Saray Peña Ramírez <sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

Citar como: Taño Tamayo D, López Méndez D, Peña Ramírez D. Bases clínicas y terapéuticas de la criptococosis en el Sistema Nervioso Central. Rev Colum Med [Internet]. 2022 [citado: Fecha de acceso];1(2):e76. Disponible en: <http://www.revcolumnamedica.sld.cu/index.php/columnamedica/article/view/76>

#### RESUMEN

**Introducción:** el sistema nervioso central (SNC) puede infectarse por varios tipos de hongos. En este último caso se encuentra el *Cryptococcus* agente causal de la criptococosis, es necesario el conocimiento de las características de la misma para lograr un diagnóstico precoz.

**Objetivo:** caracterizar las bases clínicas y terapéuticas de la criptococosis en el Sistema Nervioso Central.

**Métodos:** se efectuó una búsqueda utilizando los principales gestores de información y recursos en la Biblioteca Virtual de Salud garantizándose la revisión de 20 artículos.

**Desarrollo:** afecta personas normales y hospederos con inmunodepresión. El microorganismo causal suele ser *Cryptococcus neoformans*. Las puertas de entradas son las vías respiratorias, la piel y las mucosas. El curso de la enfermedad es muy variable; puede ser letal en pocas semanas si no se trata.

**Conclusiones:** la criptococosis afecta con mayor frecuencia y gravedad a individuos inmunodeprimidos, poseen una expresión clínica atípica y asociación de genes infecciosos, pueden requerir terapéutica de por vida.

**Palabras Clave:** Cryptococcus, Micosis, Síndrome infeccioso.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the central nervous system (CNS) can be infected by several types of fungi. In the latter case, the *Cryptococcus* is the causative agent of cryptococcosis, it is necessary to know its characteristics to achieve an early diagnosis.

**Objective:** to characterize the clinical and therapeutic bases of cryptococcosis in the Central Nervous System.

**Methods:** a search was carried out using the main information and resource managers in the Virtual Health Library, guaranteeing the review of 20 articles.

**Development:** affects normal people and hosts with immunosuppression. The causative organism is usually *Cryptococcus neoformans*. The entrance doors are the respiratory tract, the skin and the mucous membranes. The course of the disease is highly variable; it can be fatal in a few weeks if left untreated.

**Conclusions:** cryptococcosis affects immunocompromised individuals more frequently and more severely, they have an atypical clinical expression and association of infectious genes, they may require lifelong therapy.

**Keyword:** Cryptococcus, Mycosis, Infectious syndrome.



## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) puede infectarse por varios microorganismos, como virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos. Además, numerosas etiologías no infecciosas pueden causar síndromes parecidos a las infecciones del SNC. La presentación clínica de una infección del SNC puede ser aguda, subaguda o crónica, dependiendo de la virulencia del agente infeccioso y de la localización de la infección.<sup>1</sup>

Dado que las infecciones del SNC surgen dentro de los límites del cráneo o la columna vertebral, se asocian a una morbimortalidad significativa, con necesidad frecuente de intervenciones urgentes para mejorar el pronóstico.<sup>1</sup>

Las enfermedades infecciosas de origen micótico, menos comunes que las bacterianas, son aquellas en las cuales una micosis sistémica afecta de manera secundaria el SNC. El diagnóstico depende de dos pautas de información clínica: datos de infección en pulmones, piel u otros órganos y aparición de un cuadro encefalítico multifocal o meningítico subagudo.<sup>2</sup>

Las infecciones que surgen cuando disminuyen los mecanismos de protección corporales se conocen como cuadros por oportunistas. Entre las micosis por oportunistas, casi siempre intervienen *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Candida*. Es menor la frecuencia de mucormicosis y coccidioidomicosis y sólo en casos aislados se detectan blastomicosis y actinomicosis (*Nocardia*).<sup>3</sup>

Las infecciones fúngicas han aumentado en frecuencia e importancia. Los estudios epidemiológicos publicados en Latinoamérica, en los últimos años han destacado que estas infecciones se acompañan de una mortalidad preocupante. En este contexto la Asociación Panamericana de Infectología, considera que la capacitación a los profesionales de la salud, es uno de los principales componentes para lograr que los pacientes que padecen infecciones causadas por hongos tengan mejor evolución.<sup>4</sup>

La primera identificación de *Cryptococcus* a partir de una fuente ambiental la realizó Sanfelice en Italia en 1894 en el zumo de melocotón. En un plazo de un año, y de manera independiente, Busse y Buschke describieron el primer caso de criptococosis humana en una mujer joven que desarrolló una úlcera crónica cutánea sobre la tibia, identificando levaduras en el tejido y más tarde en la autopsia.<sup>5</sup>

En 1914, Versé describió un caso de meningitis criptocócica en un ser humano, y en 1916 Stoddard y Cutler describieron en detalle la anatomía patológica

del SNC en esta infección. Este signo fue la primera descripción de la estructura característica de esta levadura: la cápsula de polisacáridos. Durante los primeros años de la criptococosis clínica, este microorganismo recibió numerosos nombres, como *Saccharomyces neoformans*, *Cryptococcus hominis* y *Torula histolytica*.<sup>5</sup>

En 1935, Benham intentó clasificar estas levaduras, mal definidas, en función de su morfología, su fermentación y sus estudios serológicos. Esta autora denominó a la levadura *C. hominis* y a su enfermedad, criptococosis. En 1976, Kwon-Chung descubrió y caracterizó la fase sexual de *Cryptococcus* y los teleomorfos se denominaron *Filobasidiella neoformans* y *Filobasidiella bacillospora*.<sup>5</sup>

En 2002 se propuso la existencia de dos variedades (*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* [serotipo D] y *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* [serotipo A] y otra especie, *Cryptococcus gattii* [serotipos B y C])<sup>6</sup>. En 2005 se logró la secuencia genómica de *C. neoformans*<sup>7</sup>, y desde entonces se han secuenciado otras cepas con fines comparativos al entrar en la era genómica para los patógenos micóticos.

Latinoamérica constituye la tercera región, desde una perspectiva global, en número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH, con aproximadamente 54.400 casos anuales. Luego de la disponibilidad progresiva de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la región, se observó una reducción importante del número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH.<sup>4</sup> Sin embargo, la meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis oportunista, con una letalidad regional inaceptablemente elevada (~55%),<sup>5</sup> que afecta principalmente a poblaciones más vulnerables. La mayoría de pacientes con VIH y criptococosis tienen recuentos de células CD4 menores a 100 células/mm<sup>3</sup>.<sup>8</sup>

La criptococosis produce el 8 % de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes sometidos a TOS, y es la tercera causa de infección fúngica invasiva mundial en este grupo de pacientes. En pacientes trasplantados renales es la segunda causa de infección fúngica y es más frecuente que la infección por *Aspergillus* spp., el riesgo de este grupo es mayor al de los pacientes con trasplante hepático.<sup>9</sup>

Esta enfermedad es de aparición tardía, observándose generalmente luego del año del trasplante en la mayoría de los casos (mediana: un año y siete meses). En trasplantados renales es más tardía, y la mediana de aparición está en torno a tres años.<sup>9</sup>

La aparición de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana y el continuo incremento de la utilización de fármacos inmunosupresores han

aumentado de forma espectacular la incidencia de micosis profundas y ampliadas sustancialmente la gama de hongos que producen enfermedades potencialmente mortales. En conjunto, estos cambios han hecho esencial que los médicos aumenten sus conocimientos y su comprensión sobre los hongos significativos desde el punto de vista clínico.<sup>10-12</sup>

Por lo que el objetivo de esta investigación es caracterizar las bases clínicas y terapéuticas de la criptococosis en el Sistema Nervioso Central.

## MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en el período comprendido desde 15 de noviembre de 2022 hasta 29 de diciembre de 2022, para la recopilación de información antigua y actualizada acerca de la criptococosis. Se hizo necesaria la selección de bases de datos representativas y la identificación de descriptores de la Salud. Se seleccionaron 24 documentos entre artículos de revista, tesis, presentaciones y documentos disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), pero se descartaron 4 debido a que al realizar una lectura a profundidad se encontró que la información contenida era muy general, no era pertinente con el objetivo del artículo o no se tenía la disponibilidad del texto completo por lo cual se utilizaron 20. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos SciELO Cuba, PubMed, Elsevier y Cochrane, obviando artículos repetidos.

## DESARROLLO

Las infecciones micóticas del SNC pueden surgir sin causa predisponente alguna, pero de forma característica, complican otros cuadros patológicos que suprimen la función inmunitaria, como SIDA, quimioterapia del cáncer, trasplantes de órganos, quemaduras intensas, leucemia, linfoma u otros cánceres, diabetes, conjuntivopatías o corticoterapia prolongada.<sup>13</sup>

Los factores que intervienen en tales situaciones clínicas incluyen la interferencia con la flora normal del cuerpo y el deterioro de las respuestas de los linfocitos T y humorales. Como consecuencia, las micosis tienden a ocurrir en personas con leucopenia, función inadecuada de los linfocitos T o con anticuerpos insuficientes.<sup>13</sup>

De manera regular, la meningitis micótica surge de manera gradual, durante un periodo de varios días o algunas semanas, como la meningitis tuberculosa; los síntomas y los signos son casi los mismos que los de la infección tuberculosa. Muchas veces la evolución de la meningitis micótica se complica con afectación

de diversos pares craneales, arteritis con trombosis e infarto cerebral, microabscesos corticales y subcorticales múltiples e hidrocefalia, del mismo modo que en todas las meningitis crónicas. A veces la persona no tiene fiebre o, si la manifiesta, es intermitente.<sup>14</sup>

### Criptococosis (torulosis, blastomicosis europea)

La criptococosis (denominada anteriormente torulosis) es una de las micosis más frecuentes del Sistema Nervioso Central (SNC) y afecta personas normales y hospederos con inmunodepresión. El microorganismo causal suele ser *Cryptococcus neoformans*, pero se ha achacado el trastorno también a *Cryptococcus gattii*.<sup>15</sup>

Según Salazar C. et al.<sup>15</sup> este agente biológico se encuentra en los sitios donde se guarecen aves, en particular palomas. Entra por las vías respiratorias y menos a menudo por la piel y las mucosas. Los cambios patológicos son los de la meningitis granulomatosa; además, puede haber pequeños granulomas y quistes dentro de la corteza cerebral y, en ocasiones, se forman grandes granulomas y nódulos quísticos en las profundidades del encéfalo (criptococomas).

La meningitis criptocócica suele significar un síndrome clínico impreciso. En muchos casos, la evolución es subaguda, semejante a la que se observa en otras micosis y la tuberculosis. En muchas situaciones no aparecen cefaleas, fiebre, ni rigidez de cuello y el cuadro clínico inicial comprende síntomas de presión intracraneal cada vez mayor, por la hidrocefalia (en 50% de los pacientes aparece papiledema), o con un estado confusional, demencia, ataxia cerebelosa o paraparesia espástica.<sup>15</sup>

Estudios de series de casos de Casanova Sotolongo et al.<sup>16</sup> indican que en la primera exploración no se detecta fiebre en 20 a 40% de los enfermos. Pocas veces se observa parálisis de pares craneales. Rara vez se forma una lesión granulomatosa en alguna parte del encéfalo y los únicos indicios acerca de la causa de la masa cerebral son una lesión pulmonar y una anomalía del líquido cefalorraquídeo (LCR).

El curso de la enfermedad es muy variable; puede ser letal en pocas semanas si no se trata. Con mayor frecuencia su evolución es constante en un lapso de semanas o meses; en unos cuantos pacientes, tiene un carácter notablemente inactivo, que dura años y, en ese lapso, puede haber periodos de mejoría clínica y normalización del LCR.<sup>16</sup>

Como se ha destacado, los individuos con VIH/SIDA son particularmente vulnerables a la infección

criptocócica; se ha estimado que 6 a 12% de los sujetos con este síndrome puede presentar meningoencefalitis por dicho microorganismo.<sup>17</sup>

En el LCR, se advierte pleocitosis linfocítica variable, casi siempre < 50 células/mm<sup>3</sup>, pero en personas con SIDA son pocas las células o no se identifican (66% de enfermos de ese tipo tiene 5 células/mm<sup>3</sup> o menos). La composición inicial del LCR puede mostrar polimorfonucleares, pero cambia con rapidez a un predominio linfocítico. En 75% de los casos, está reducida la glucosa (una vez más, suele ser normal en individuos con SIDA) y las proteínas pueden llegar a valores altos.<sup>17</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico específico en países desarrollados depende de la detección de antígenos de *Cryptococcus neoformans* en el LCR. Una de las imágenes de dicho patógeno es el de células esféricas de 5 a 15 µm de diámetro que captan el colorante de Gram y están rodeadas por una cápsula gruesa refringente. Las preparaciones de tinta china son distintivas y diagnósticas en manos experimentadas, pero la frecuencia de pruebas positivas en las mejores circunstancias es de 75%.<sup>18</sup>

Hoy día, se dispone de una técnica de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido del criptococo en el LCR que ofrece resultados rápidos. La última prueba, si es negativa, excluye la presencia de meningitis criptocócica con límites de confianza > 90% en pacientes con SIDA. En casi todos los casos, los microorganismos proliferan fácilmente en el agar de glucosa de Sabouraud a temperatura ambiental y a 37°C, pero los resultados tardan varios días en manifestarse.<sup>19</sup>

Entre las enfermedades principales por considerar en el diagnóstico diferencial están meningitis tuberculosa; vasculitis cerebral granulomatosa (concentraciones normales de glucosa en el LCR); formas no identificables de meningoencefalitis viral (valores normales de glucosa en LCR); sarcoidosis, y linfomatosis o carcinomatosis de las meninges (células neoplásicas en el LCR).<sup>19</sup>

### Tratamiento

En pacientes sin SIDA, el régimen terapéutico consiste en la administración intravenosa de anfotericina B (0.7-1.0 mg/kg/día). La acidosis tubular renal también complica el tratamiento con anfotericina B. La adición de flucitosina (100 mg/kg/día) a este último fármaco tiene como resultado menos fracasos o recurrencias, esterilización más rápida del LCR y menor nefrotoxicidad que el uso de anfotericina B sola pues permite reducir la dosis de ésta a 0.3-0.5

mg/kg/día. Ambos medicamentos suelen continuarse por al menos seis semanas y un poco más si los cultivos de LCR se mantienen positivos.<sup>20</sup>

Sin embargo, este régimen, que tiene una tasa de éxito de 75 a 85% en sujetos inmunocompetentes, demostró ser mucho menos eficaz en personas con SIDA. El tratamiento recomendado en tales circunstancias incluye anfotericina complementada con flucitosina por dos semanas. Más adelante, se administran fluconazol o un antimicótico triazólico oral (o como otra opción menos válida, itraconazol oral), incluso durante un año o por tiempo indefinido para evitar la recurrencia.<sup>20</sup>

Rodríguez Concepción et al.<sup>17</sup> y Galino Portuondo et al.<sup>18</sup> coinciden en que la mortalidad por meningoencefalitis criptocócica, incluso en ausencia de VIH/SIDA u otra enfermedad, es alta.

## CONCLUSIONES

La criptococosis es una de las micosis más frecuentes del Sistema Nervioso Central. El diagnóstico más eficaz constituye el análisis de antígenos específicos en el líquido cerebroespinal. El curso de la enfermedad puede ser letal en pocas semanas si no se trata. Los individuos con VIH/SIDA son particularmente vulnerables a la infección criptocócica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CKMandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Octava edición. Capítulo 88 Enfoque del paciente con una infección del sistema nervioso central. ElsevierHealth. EE.UU: 2020.
2. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Matos-Sánchez R. Infecciones micóticas sistémicas o profunda: paracoccidioidomicosis. Dermatol [Internet]. 2010 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 20 (1). Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatología/v20\\_n1/pdf/a09v20n1.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatología/v20_n1/pdf/a09v20n1.pdf)
3. AM-Adams y Victor. Principios de neurología. Décima edición. Parte 4, Capítulo 32 Infecciones del sistema nervioso.
4. Galvis-Acosta D, Aycardi-Morinelly MP, Contreras-Martínez OI, Lorduy-Rodríguez AJ. Prevalencia de infecciones fúngicas en centros hospitalarios de Montería-Córdoba, Colombia. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2020 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 57:e413. Disponible en: <https://scielo.>

[sld.cu/scieo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032020000100014&Ing=es](http://sld.cu/scieo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032020000100014&Ing=es)

[org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752004000300007&Ing=es](http://org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752004000300007&Ing=es)

5. Vázquez Tsuji O, Martínez Barbosa I, Campos Rivera T. Criptococosis. Historia Natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediátrica de México [Internet]. 2005 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 26 (1):18-28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640826005.pdf>

15. Salazar C, López Ramos R. Meningoencefalomielitis criptococosa en cachorro de 60 días: reporte de caso. REDVET [Internet]. 2017 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 18(9):1-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63653009069>

6. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, Diaz M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. honduricus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenozymetes, Tremellomycetidae). Taxon. 2002;51:804-806.

16. Casanova Sotolongo, Pedro. SIDA y sistema nervioso. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2018 pp.53-78.

7. Loftus BJ, Fung E, Roncaglia P, et al. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. Science. 2005;307:1321-1324.

17. Rodríguez Concepción M, Urra Fuego N, Arronte Santos ME, Montesino Aguilar JC. Infección por criptococos en el VIH-Sida. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2017 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 21(2):135-142. Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942017000200019&Ing=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000200019&Ing=es)

8. Cabrera Franco VM, Invernizzi Mendoza MR, Lima Veloso AL, Jara V. Caracterización epidemiológica de los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH del Instituto de Medicina Tropical en el 2019. Rev. Cient. Cienc. Salud [Internet]. 2021 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 3 (1):38-44. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1400693/ao4\\_salud\\_up.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1400693/ao4_salud_up.pdf)

18. Galino Portuondo ES, León Blasco AM, Pila Pérez R, Ramírez Cancio O, Morell Artoa AE. Meningoencefalitis causada por *Cryptococcus neoformans*: presentación de caso. Rev Cubana Neurol Neurocir [Internet]. 2014 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 4(2):148-52. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/139>

9. Paneque Rodríguez I, Valdivia J, Aguilar Agramonte A, Castillo Castillo I, Martínez Arroyo M, Delgado Almora E. Criptococosis en pacientes con trasplante renal. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2007 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 59(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602007000200016&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200016&Ing=es).

19. Gómez Arias B, Zarco Montero LA. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2011 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 27(1):19-27. Disponible en: [http://www.scielo.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012087482011000100004&Ing=es](http://www.scielo.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012087482011000100004&Ing=es)

10. Hospenthal DR, Rinaldi MR. Diagnosis and Treatment of Human Mycoses. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.

20. Powderly WG. Cryptococcal Meningitis and AIDS. Clinical Infectious Diseases. [Internet]. 1993 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 17(5):837-842. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/clinids/17.5.837>

11. Kauffman CA, Pappas PG, Sobell JD, et al. Essentials of Clinical Mycology. New York: Springer; 2011.

12. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992

13. Ropper A, Samuels M, Klein J. Adams y Victor Principios de Neurología, 10e. 2016

14. Arteaga Bonilla R, Arteaga Michel R, Carvajal Valle Carla. Meningitis tuberculosa. Rev.bol.ped [Internet]. 2004 [citado el 27 de diciembre del 2022]; 43(3):164-170. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752004000300007&Ing=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752004000300007&Ing=es)

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

DTT: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Supervisión, Redacción.

DSPR: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Supervisión, Redacción.

DLM: Validación, Recursos, Redacción

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.