



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efecto de la punción lumbar terapéutica en mortalidad durante la terapia de inducción en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea en 2 hospitales de Bogotá 2010-2018.

Steven Hurtado García

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neurología
Bogotá, Colombia

2021

Efecto de la punción lumbar terapéutica en mortalidad durante la terapia de inducción en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea en 2 hospitales de Bogotá 2010-2018

Steven Hurtado García

Trabajo de investigación que se presentará como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neurología Clínica

Directora:

MD, MSc, PhD. Doctora Miriam Saavedra Estupiñán

Codirector:

MD, MSc, Doctor Carlos Humberto Saavedra Trujillo

Co-investigadores:

MD, MSc, Doctor Juan Pablo Alzate Granados

MD, MSc, Doctora Patricia María Mercedes Quintero Cusgüen
Investigadora institucional Hospital Universitario de la Samaritana, Grupo de Investigación en Radiología HUS

Bacterióloga Yuri Mercedes Mendieta Alvarado
Grupo de Investigación Tribeca HUS

MD, Doctor Cesar Augusto Forero Botero
Investigador institucional Fundación Clínica Shaio

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neurología
Bogotá, Colombia

2021

Agradecimientos

A mi madre Carolina García Guevara y mi padre Alexander Díaz Beltrán por el apoyo constante durante todos mis estudios.

Agradezco a los doctores Miriam Saavedra Estupiñán y Carlos Humerto Saavedra Trujillo, Juan Pablo Alzate Granados, por su invaluable apoyo en el planteamiento, guía, y oportunas correcciones en el desarrollo del presente trabajo, así cómo por sus aportes al análisis estadístico definitivo.

Agradezco también a los doctores Patricia María Mercedes Quintero Cusgüen y Cesar Augusto Forero Botero por su incondicional apoyo durante el proceso de aprobación de los proyectos en las instituciones participantes, recolección de datos, así como el aporte a nuevas ideas y soluciones a inconvenientes presentados durante el desarrollo del trabajo.

A mis compañeros de residencia, mis compañeros de año y aventuras, que me acompañaron también en el desarrollo de este trabajo, Estefanía, Pilar y Felipe. A Felipe Calvo una especial mención por su ayuda en la concepción y desarrollo del protocolo, la interpretación estadística y servir de investigador externo para el análisis de causa atribuida de mortalidad.

Por último agradezco al Hospital Universitario de la Samaritana ESE y a la Fundación Clínica Shaio, ya que si no fuera por su apoyo, este trabajo no hubiera sido posible.

Contenido

	Pag.
1. Resumen	5
2. Marco teórico	6
2.1. Introducción	6
2.2. Epidemiología	7
2.3. Manifestaciones clínicas	8
2.4. Diagnóstico.....	8
2.5. Tratamiento farmacológico.....	9
2.6. Mortalidad: Hipertensión endocraneana y otros factores pronósticos.....	10
3. Planteamiento del problema	12
3.1. Problema de investigación	12
3.2. Estrategia PICOT	12
3.3. Pregunta de investigación	12
3.4. Justificación	12
3.5. Uso de los resultados	13
4. Objetivos e hipótesis	13
4.1. Objetivo general	13
4.2. Objetivos específicos	13
4.3. Hipótesis	13
5. Metodología	14
5.1. Tipo de estudio	14
5.2. Población de estudio	14
5.2.1. Población blanco	14
5.2.2. Población accesible	14
5.2.3. Población elegible	14
5.3. Criterios de selección	14
5.3.1. Criterios de inclusión	14
5.3.2. Criterios de exclusión	14
5.4. Tamaño de muestra	14
5.5. Técnica de muestreo	14
5.6. Periodo de seguimiento	15
5.7. Exposición	15
5.7.1. Definición de expuesto	15
5.7.2. Definición de no expuesto	15
5.7.3. Definición de punción lumbar terapéutica	15
5.7.4. Definición de punción lumbar fallida.....	15
5.8. Otras definiciones operacionales	15
5.8.1. Punción lumbar diagnóstica	15
5.8.2. Punción lumbar de fin de inducción	15
5.8.3. Definición de variables	15

6. Plan de análisis	15
6.1. Procedimiento de recolección de la información	16
7. Consideraciones éticas	16
8. Consideraciones de privacidad, confidencialidad y seguridad de la información..	17
9. Resultados	17
9.1 Características sociodemográficas	17
9.2 Características clínicas	18
9.3 Características del líquido cefalorraquídeo	21
9.4 Presión intracraneana y punciones lumbares terapéuticas	21
9.5 Tratamiento farmacológico y fin de seguimiento	23
9.6 Mortalidad	26
10. Discusión	27
11. Conclusiones	29
12. Limitaciones y propuestas de mejora	29
13. Referencias bibliográficas	30

ANEXO A. Tabla de operacionalización de variables

ANEXO B. Tabla de investigadores con acceso a la información por instituciones

Lista de tablas

Tabla 9-1 Características generales de la cohorte.....	19
Tabla 9-2 Distribución del lugar de procedencia de los pacientes.....	20
Tabla 9-3 Motivos de realización o no realización de punción lumbar terapéutica....	23
Tabla 9-4 Características entre pacientes con al menos una punción lumbar terapéutica y sin punción lumbar terapéutica.....	24
Tabla 9-5 Características de acuerdo con el estado vital de pacientes con criptococosis meníngea.....	25

Lista de figuras

Figura 9-1 Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	18
Figura 9-2 Distribución de realización de primera punción lumbar terapéutica.....	22
Figura 9-3 Distribución de cantidad de punciones lumbares terapéuticas.....	23

1. Resumen

La criptococosis meníngea es una infección grave del sistema nervioso central que se presenta principalmente en personas con infección por VIH y se asocia a una alta morbimortalidad. Una complicación frecuente de esta enfermedad es la elevación de la presión intracraneana, su tratamiento agresivo ha mostrado un efecto en reducción de mortalidad, sin embargo aún no es claro cuál es la mejor forma de tratarla. Mediante revisión de historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea entre 2010 y 2018, se identificó la exposición (haber recibido al menos una punción lumbar terapéutica (PLT) durante el periodo de seguimiento), mortalidad y demás variables del estudio. Se incluyeron 43 pacientes, 79% hombres, con edad promedio 45,7 años y se siguieron por 15,8 días en promedio. 25 pacientes (58 %) tuvieron al menos una PLT. Al comparar expuestos contra no expuestos, se encontró correlación significativa entre tener tinta china positiva y presión intracraneana de apertura inicial elevada con recibir al menos una PLT, las tasas de mortalidad no tuvieron diferencias significativas 2,02 vs 0,52 muertes/100 personas-día (p: 0,09). Al comparar pacientes que murieron contra los que sobrevivieron, se encontró correlación entre tener mayor edad, Glasgow <15, crisis epilépticas y diagnóstico tardío (> 2 semanas de síntomas) con estar en el grupo mortalidad. No se alcanzó el tamaño de muestra deseado, el poder del estudio con muestra recolectada fue del 73%. No se pudo establecer el efecto en mortalidad que tiene la realización o no de punciones lumbares terapéuticas en pacientes criptococosis meníngea.

2. Marco Teórico

2.1 Introducción

La criptococosis es una enfermedad producida por levaduras encapsuladas que afectan tanto humanos como animales (1), se adquiere por la inhalación de los propágulos infectantes de las especies de *Cryptococcus sp*, principalmente por *C. neoformans* y con menor frecuencia por *C. gattii* (2,3), se ha reportado de manera excepcional también transmisión iatrogénica (4), zoonótica (5) y traumática (6).

Inicialmente estos dos agentes etiológicos se clasificaban como una especie que se distinguían por su diversidad antigénica, hoy sin embargo, su distinción se basa en características fenotípicas y genotípicas (7). *C. gattii* puede diferenciarse de manera fácil y confiable de *C. neoformans* a través de un procedimiento fenotípico, al crecer en el medio de cultivo CGB (canavanina, glicina y azul de bromotimol) (8). *C. gattii* asimila la glicina, es resistente a la canavanina y cambia el color del medio debido a una alteración del pH cuando la creatinina se degrada en amonio. *C. neoformans* no es capaz de asimilar la glicina y no crece en este medio (8). *C. neoformans* tiende a causar enfermedad en pacientes inmunosuprimidos, mientras que *C. gattii* afecta preferencialmente pacientes inmunocompetentes (1). La habilidad de *C. gattii* de desarrollar enfermedad en individuos con sistemas inmunes completamente funcionales pareciera venir de la capacidad de replicarse extremadamente rápido en los fagocitos, de manera abrumadora antes de que la respuesta inmune adaptativa pueda ser activada (9).

C. neoformans tiene una distribución global, previamente *C. gattii* se consideraba restringido a áreas tropicales o subtropicales, pero la emergencia de brotes por cepas virulentas en áreas templadas de Norteamérica y Norte de Europa sugieren una distribución más global (1,9). Este hongo es particularmente abundante en la excreta de aves, y su asociación con palomas salvajes puede ser la principal fuente de infección en áreas urbanas densamente pobladas. Además *C. neoformans* y *C. gattii* pueden sobrevivir y replicarse en amebas de vida libres y gusanos del suelo (9). Un estudio realizado en Cundinamarca demostró la presencia de *C. neoformans* en heces de paloma, y los eucaliptos como nicho ambiental de *C. gattii*. *C. neoformans* se recuperó en tres de los cuatro pisos térmicos estudiados (excepto páramo), con predilección por el piso térmico frío que presenta temperaturas entre 12 y 18 °C y alturas sobre el nivel del mar entre 2.000 y 3.000 m (10).

La infección inicial es de localización pulmonar y a partir de ésta se disemina a otros órganos con especial preferencia por el cerebro (11), la infección ocurre ya sea por diseminación primaria o reactivación de una infección latente (3). Generalmente la infección pulmonar primaria es asintomática o mínimamente sintomática (12). Puede haber aclaramiento de la infección o establecerse una infección latente, con levaduras viables por varios años dentro de fagolisosomas (12). La respuesta inmune a la infección por criptococo involucra principalmente a células T ayudadoras y citoquinas, incluyendo factor

de necrosis tumoral (FNT) Interferón gamma e Interleucina 2, resultando en una inflamación granulomatosa (13). Las infecciones del sistema nervioso central por *Cryptococcus sp* típicamente se presentan como cuadros de meningoencefalitis(3), muy rara vez se manifiesta como lesiones localizadas granulomatosas conocidas como criptococomas (11).

2.2 Epidemiología

Antes de la pandemia del VIH/SIDA la criptococosis se consideraba una infección infrecuente, sin embargo, en realidad era una micosis gigante que despertaba en los 1970s, dada su asociación con malignidad, trasplante de órganos, ciertos tratamientos inmunosupresores y otras condiciones de inmunosupresión (12).

La criptococosis es una de las causas más comunes de meningitis en general, aún más frecuente que *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis* (14), en una serie de casos entre 2015-2016 de 29 pacientes adultos con sospecha de meningitis en el Hospital el Tunal (Bogotá) (15), a 17 personas se hizo finalmente el diagnóstico de meningitis, de las cuales 12 corresponden a criptococosis meníngea, representando el 70.5% de los casos atendidos en un año (15).

En el mundo la criptococosis meníngea es muy frecuente y afecta especialmente a pacientes infectados por VIH con conteos bajos de CD4 y a individuos sometidos a terapia inmunosupresora (16). Se estima que cada año cerca se diagnostica en el mundo 1 millón de casos de meningitis por criptococo y es responsable de más de 600.000 muertes (17). El África Subsahariana tiene la mayor carga con un estimado anual de 162500 casos y latinoamérica es la tercera región mundial con un estimado anual de 5300 casos de meningitis por criptococo (18). Globalmente la meningitis por criptococo es responsable del 15% de las muertes relacionadas a VIH/SIDA(18) .

La mayoría de estudios publicados respecto a meningitis por criptococo son del África Subsahariana, el sur y sureste Asiático, mientras que los datos son escasos de Latinoamérica (19).

Un estudio mediante encuestas realizado por el Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis ha estimado para Colombia una incidencia promedio anual de 2.4 casos por millón de habitantes en la población general y 3-3.3 casos por mil en los pacientes VIH positivos (2,20) y se calcula para el área de Bogotá, Cundinamarca y Boyacá una incidencia promedio anual de 3,2 por millón de habitantes en la población general y de 3,1 casos por mil en los pacientes VIH positivos (2). La criptococosis no es una enfermedad de notificación obligatoria en Colombia, lo que explica porqué existe tan poca información sobre su incidencia en los grupos de mayor riesgo (2).

2.3 Manifestaciones clínicas

La historia natural de la criptococosis no está todavía completamente elucidada, pero numerosos estudios publicados señalan que existen diferencias entre las especies y variedades de acuerdo con el tipo de hospedero y el daño orgánico resultante. En la mayoría de los pacientes con factores predisponentes prevalece *C. neoformans* mientras que *C. gattii* afecta principalmente a hospederos inmunocompetentes (2).

Tanto *C. neoformans* como *C. gattii* tienen una gran predilección por establecer enfermedad clínica en los pulmones y el sistema nervioso central, sin embargo debe enfatizarse que esta levadura puede diseminarse e infectar la mayoría de órganos en pacientes severamente inmunocomprometidos, la infección cutánea constituye la tercera manifestación más común (12).

Con frecuencia los pacientes con criptococosis del SNC presentan cefalea, alteración del estado mental, fiebre, náuseas, vómito, deterioro visual, deterioro auditivo, parálisis del sexto nervio craneal (con frecuencia por aumento de la presión de apertura de LCR) y signos de irritación meníngea (3,12). Los síntomas usualmente se desarrollan en un periodo de varias semanas, sin embargo, en algunas ocasiones los pacientes se presentan con síntomas más agudos o sin síntomas característicos como la cefalea (12).

Se ha documentado que la pérdida visual se asocia con la presencia de lesiones asociadas con criptococosis en la neuroimagen, así como la ceguera con aumento de presión intracraneana (21).

2.4 Diagnóstico

La enfermedad por criptococo puede ser diagnosticada por cultivo, microscopía de LCR o por detección de antígeno de criptococo (17).

El análisis de LCR generalmente muestra elevación leve de proteínas, concentraciones normales o bajas de glucosa y pleocitosis principalmente linfocitaria. Algunos pacientes infectados por VIH tendrán muy pocas células inflamatorias en LCR, pero una tinción de Gram o Tinta china puede demostrar numerosas estructuras levaduriformes (17). La presión de apertura del LCR suele estar elevada, con presiones ≥ 25 cm H₂O en el 60 – 80% de pacientes (17).

Si bien el método más rápido para el diagnóstico de criptococosis meníngea es el examen microscópico directo con coloración de tinta china del LCR y observación de levaduras encapsuladas (12), su sensibilidad depende de la carga fúngica y se reporta entre 30 y 50% en casos no relacionados a VIH/SIDA y 60 a 80% en relacionados a VIH/SIDA(12,17). El cultivo se considera el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis por criptococo sin embargo tiene varias desventajas, los cultivos para hongos requieren de infraestructura de laboratorio, electricidad y personal entrenado que pueden estar no disponibles en lugares de bajos recursos. Los cultivos pueden tomar hasta 7 días para crecer y necesitan ser incubados hasta por 10 días para un conteo cuantitativo confiable (22). Es por ello que en la actualidad ante la sospecha de primer episodio de meningitis por criptococo en adultos, adolescentes y niños con VIH, la realización de punción lumbar prioritaria con

medición de la presión intracraneana de apertura y un examen de detección rápida de antígeno de criptococo es la aproximación diagnóstica preferida (23). En la actualidad se dispone de tres técnicas de detección de antígeno, aglutinación en látex (AL) (Sensibilidad: 98.2%, especificidad: 96.8%), inmunoensayo enzimático (IEE) (Sensibilidad: 100%, especificidad: 98.3%), ensayo de flujo lateral (EFL) (Sensibilidad 94.0-100%), las pruebas recomendadas por la OMS son el EFL y AL (23). La no recomendación de IEE es debido a su costo y requerimientos de infraestructura de laboratorio, mientras que el EFL tiene varias ventajas sobre la AL: rápido (<10 min), requiere poco entrenamiento para su uso e interpretación y puede realizarse con mínima infraestructura de laboratorio y sin requerir almacenamiento refrigerado (23,24).

En caso de no disponerse o encontrarse contraindicada la punción lumbar, se recomienda una prueba de antígeno de criptococo en suero o plasma como alternativa diagnóstica (Sensibilidad >95%, valor predictivo positivo 92,4% y valor predictivo negativo 99,2%) (23)

Hay otros métodos usados para el diagnóstico de la criptococosis, incluyendo histopatología de tejidos infectados y métodos serológicos. Los métodos moleculares, aunque disponibles y ampliamente usados en investigación, no son de uso rutinario actualmente en la práctica clínica (12).

En una gran proporción de pacientes pueden encontrarse anomalías en la neuroimagen, con una mayor proporción de hallazgos anormales asociados y no asociados a la meningoencefalitis por criptococo con resonancia magnética comparada con tomografía cerebral (25). Se describen como hallazgos asociados a meningoencefalitis por criptococo la dilatación de espacios perivasculares, pseudoquistes, masas intracerebrales, hidrocefalia, meningitis y plexitis coroidea (25). Al comparar la frecuencia de hallazgos entre pacientes inmunosuprimidos con inmunocompetentes, en ambos el hallazgo más frecuente es el realce leptomeníngeo seguido de la dilatación de espacios perivasculares con la presencia de material mucoide (26). La presencia de lesiones asociadas a meningoencefalitis por criptococosis en IRM se ha asociado con predictores de mal pronóstico (27,28).

2.5 Tratamiento farmacológico:

El tratamiento de la meningitis por criptococo se divide en tres fases: (1) inducción, (2) consolidación y (3) mantenimiento (3,17,22,23,29).

a. Fase de inducción: el objetivo de la terapia de inducción es la rápida esterilización del LCR(22). Hasta la publicación de las guías de manejo de la OMS en marzo de 2018 (23) se recomienda como primera línea de tratamiento para la fase de inducción en pacientes con VIH 2 semanas de anfotericina B deoxicolato intravenosa (0.7–1.0 mg/kg por día) en combinación con flucitosina oral (100 mg/kg/día) (17,29,30), basados en estudios que demostraban mayor supervivencia de los pacientes con este esquema de tratamiento (31). En pacientes trasplantados o países de altos ingresos, el régimen de primera línea para la inducción es 14 días de anfotericina B liposomal y flucitosina

(29,32,33). La anfotericina B liposomal se asocia con menor toxicidad inducida por drogas que la formulación de deoxicolato estándar (34). En pacientes aparentemente inmunocompetentes la evidencia es escasa y se recomienda como terapia de inducción anfotericina B más flucitosina por 4 a 6 semanas, con la menor duración para pacientes sin complicaciones neurológicas y esterilidad del LCR a las 2 semanas de tratamiento (29). En la actualidad han cambiado las recomendaciones para la fase de inducción en pacientes con VIH, en las guías más recientes publicadas por la OMS en 2018 (23) teniendo en cuenta los resultados del estudio ACTA (35) y el metaanálisis de la colaboración Cochrane(36) en los cuales se demuestra que una semana de anfotericina B deoxicolato más flucitosina fue la mejor opción para terapia de inducción en escenarios de recursos limitados. Por lo anterior la OMS recomienda como primera línea para la terapia de inducción en adultos, adolescentes y niños un curso corto de 1 semana con anfotericina B deoxicolato (1.0 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día dividida en cuatro dosis al día) seguido de 1 semana de fluconazol (1200 mg/día para adultos) (23).

b. Fase de consolidación y mantenimiento: se recomienda el uso de fluconazol 800 mg/día para adultos por 8 semanas posterior a la fase de inducción, seguido de fluconazol 200 mg/día por mínimo un año y hasta lograr reconstitución inmune (17,23,29,30).

2.6 Mortalidad: Hipertensión endocraneana y otros factores pronósticos

La mortalidad de la meningitis asociada a VIH permanece aceptablemente alta, en un rango de 20-40% a 10 semanas a pesar de la terapia basada en anfotericina B y el acceso a HAART. En adición a la terapia antifúngica insuficientemente activa, el aumento de la presión intracraneal (PIC) puede ser el segundo factor contribuyente(35,37). Se han reportado varios factores de riesgo para el fracaso del tratamiento o la mortalidad en otros lugares para la meningitis por criptococo asociada al SIDA(19). Los principales factores de riesgo de mortalidad incluyen: edad mayor, carga fúngica, tasa de aclaramiento fúngico, alteración del estado de conciencia, escasa celularidad en el LCR, neuroimagen anormal, PIC inicial elevada, PIC persistentemente elevada e infección diseminada, bajo recuento de CD4, bajo peso y anemia (19,38).

En un estudio de cohorte de 501 paciente con criptococosis meníngea asociada a VIH (38) y otro ensayo clínico de 662 pacientes(35) los resultados enfatizan la alta mortalidad aguda en pacientes con criptococosis meníngea, aun en pacientes tratados anfotericina B más flucitosina en escenarios de investigación, con una mediana de tiempo de muerte de 13 días posterior a la admisión, sugiriendo que mejores intervenciones tempranas podrían prevenir algunas de esas muertes(35).

En países de altos ingresos la mortalidad varía entre 9 a 25%(19). De forma interesante un estudio italiano reciente reportó una mortalidad a 30 días de solo 2.5% en 40 personas con meningitis por criptococo, denotando que mejores resultados son posibles (39). En Latinoamérica la mortalidad por criptococosis meníngea reportada también es alta, estudios hospitalarios retrospectivos realizados en Brasil y Argentina, la fatalidad oscila entre 30% a 63%. En la mayoría de esos estudios la presión intracraneana no fue

sistemáticamente tratada (19,40). Un estudio peruano que trataba a los pacientes con anfotericina B y manejo agresivo de la presión intracraneana en el escenario de un estudio de investigación, obtuvo una mortalidad del 19% a 10 semanas (19).

En Colombia un estudio del Hospital San Juan de Dios de Bogotá reporta 32 casos de criptococosis meníngea, con una tasa de mortalidad de 75%. 27 pacientes recibieron tratamiento específico, todos con anfotericina B en monoterapia o combinado con flucitosina, ketoconazol o fluconazol, de los cuales 16 fallecieron. 5 pacientes no alcanzaron a recibir ningún tratamiento específico y fallecieron en forma rápida. De aquellos que recibieron tratamiento y fallecieron 3 fueron en las primeras 2 semanas del diagnóstico (11%)(41).

El aumento de la PIC es frecuente en la criptococosis meníngea y su manejo es un componente esencial del tratamiento (23,29,30). La PIC elevada (≥ 25 cm H₂O) se asocia con menor supervivencia a corto plazo y menor respuesta al tratamiento (19). La PIC elevada con frecuencia se caracteriza por cefalea, vómito, papiledema, disminución de la agudeza visual, ceguera, parálisis de nervios craneales (comúnmente el VI nervio craneal), confusión, alteración del estado mental y coma (22). Los mecanismos que llevan al desarrollo de la PIC elevada en criptococosis meníngea son debatidos. Postulados incluyen bloqueo de las granulaciones aracnoideas y vasos linfáticos por los polisacáridos capsulares del hongo así como un componente de edema cerebral como parte del proceso inflamatorio (42).

El manejo intensivo de la PIC con punciones lumbares seriadas de acuerdo a un protocolo estricto se asoció con una reducción significativa de mortalidad a 30 días comparada con controles de registros históricos (46% vs. 75%) (43). Hay solo un estudio en donde se estima el efecto directo de la PLT en mortalidad aguda e una cohorte de individuos infectados por VIH con meningitis por criptococo en Uganda y Sudáfrica (44) en el cual se evaluaron de forma prospectiva una cohorte de 248 pacientes, de los cuales 75 se sometieron a al menos una PLT y 173 no recibieron ninguna PLT, encontrando mortalidad de 5 (6.67%) y 31 (17.9%) individuos respectivamente (44). Rolfes y colaboradores demostraron la importancia del manejo agresivo de la PICO con un beneficio de 69% de supervivencia relativa con al menos una punción lumbar terapéutica, y este beneficio de supervivencia fue independiente de la PIC inicial (22,44). Teniendo en cuenta estos hallazgos las últimas guías de tratamiento recomiendan la realización de una punción lumbar terapéutica temprana a todos los pacientes con criptococosis independiente de la clínica o PIC inicial (23).

El uso de otros métodos de disminución de la PIC tales como acetazolamida, manitol o corticoides no se recomiendan (22,23,29). El tratamiento médico y quirúrgico óptimo de la PIC elevada en criptococosis meníngea requiere estudios adicionales urgentemente (42).

3. Planteamiento del problema

3.1 *Problema de investigación*

Los dos ejes principales en el tratamiento de la criptococosis meníngea es la terapia antifúngica y el tratamiento de la hipertensión endocraneana, existe un estudio que sugiere un aumento de la supervivencia de 69% al realizar al menos una punción lumbar terapéutica, esto independiente de los síntomas y presión intracraneana inicial del paciente, no sabemos si esto es aplicable a nuestra población y queremos evaluar esta hipótesis en nuestro medio.

3.2 *Estrategia PICOT*

P: Personas mayores de 18 años con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea en 2 hospitales de Bogotá

I: Punción lumbar terapéutica

C: No hacer punción lumbar terapéutica

O: Mortalidad durante la fase de inducción del tratamiento.

T: Fase de inducción del tratamiento

3.3 *Pregunta de investigación*

¿Cuál es el efecto en supervivencia de realizar al menos una punción lumbar terapéutica comparada con no haberla realizado en personas mayores de 18 años con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea durante la fase de inducción del tratamiento?

3.4 *Justificación*

En Colombia y Latinoamérica la información epidemiológica y factores sobre mortalidad de la criptococosis meníngea es limitada (1,2,9,10) y en parte debido a que la criptococosis no es un evento de notificación obligatoria en salud en Colombia. Estudios sugieren que en nuestro medio puede representar la primera causa de meningitis en general (5,6). La evidencia actual principalmente proveniente de países africanos coincide en que se trata de una enfermedad asociada con una alta morbimortalidad, sobretudo en las primeras semanas del cuadro (2,4,9). Una complicación frecuente de la criptococosis meníngea es la hipertensión endocraneana, para lo cual se recomienda la realización de punción lumbar como tratamiento de la presión intracraneana elevada secundaria a la criptococosis meníngea (9,11,13,14) estudios han mostrado disminución de la mortalidad aguda si se realiza un tratamiento estricto de la presión endocraneana (26), sin embargo solo se dispone de un estudio publicado que evalúe el efecto directo de la punción lumbar terapéutica en mortalidad, demostrando un aumento de la supervivencia aguda (a 11 días) de alrededor del 70% si se realiza al menos una punción lumbar terapéutica(27), llevando a que en las últimas guías de tratamiento publicadas en 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda la realización de una punción lumbar terapéutica temprana independiente de las manifestaciones clínicas o presión intracraneal elevada a todos lo pacientes(11). Esta investigación espera evaluar el impacto de esta medida

terapéutica en nuestro medio, ya que se desconoce la utilidad e impacto de las recomendaciones de tratamiento de la OMS basadas en un único estudio que desconocemos si sus resultados son extrapolables a nuestra población. El presente pretende además aportar al conocimiento sobre la epidemiología de la criptococosis meníngea en nuestro medio.

3.5 *Uso de los resultados*

Los resultados obtenidos a partir del desarrollo del presente estudio se presentarán en las instituciones participantes, con el fin de ampliar el conocimiento de la criptococosis meníngea en nuestro medio, especialmente sobre el impacto que tiene la punción lumbar terapéutica en mortalidad.

Se redactará un artículo que será enviado a una revista nacional o internacional de neurología o enfermedades infecciosas; y se presentará el trabajo de investigación terminado en un evento académico nacional o internacional.

4. Objetivos e hipótesis

4.1 *Objetivo general:*

Describir la supervivencia que tiene realizar punciones lumbares terapéuticas comparada con no realizarlas durante la fase de inducción en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea en 2 hospitales de Bogotá.

4.2 *Objetivos específicos:*

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea.
- Describir las características citoquímicas y microbiológicas del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea.
- Determinar el tiempo de inicio de tratamiento posterior a la realización de la punción lumbar diagnóstica.
- Identificar el momento y motivos del grupo tratante para la realización de punción lumbar terapéutica en los pacientes con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea durante la fase de inducción.
- Identificar los motivos del grupo tratante para la no realización de punción lumbar terapéutica en los pacientes con diagnóstico de novo de criptococosis meníngea durante la fase de inducción.

4.3 *Hipótesis*

Realizar al menos una punción lumbar terapéutica conlleva a un aumento de la supervivencia relativa independiente de la presión intracraneana inicial y los síntomas (27)

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio:

Estudio de cohorte histórica

5.2 Población de estudio

5.2.1 Población blanco: pacientes adultos con criptococosis meníngea de novo

5.2.2 Población accesible: Pacientes adultos de 2 hospitales de Bogotá: Hospital Universitario de la Samaritana ESE y Fundación Clínica Shaio, entre el 1 de febrero de 2010 y 7 de marzo de 2018.

5.2.3 Población elegible: todos los pacientes que se ajusten a los criterios de selección

5.3 Criterios de selección

5.3.1 Criterios de inclusión:

- Personas mayores de 18 años.
- Paciente sin antecedente de criptococosis
- Diagnóstico de criptococosis meníngea al cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
 1. Antígeno de *Cryptococcus* spp en LCR positivo.
 2. Aislamiento de *Cryptococcus* spp mediante cultivo de gérmenes comunes en LCR.
 3. Coloración tinta china de LCR con presencia de levaduras encapsuladas o estructuras compatibles con *Cryptococcus* spp.

5.3.2 Criterios de exclusión:

- Muestra de LCR diagnóstica obtenida mediante método diferente a punción lumbar.
- Punción lumbar diagnóstica posterior al inicio de terapia de inducción.
- Muerte el mismo día de realización de punción lumbar diagnóstica.
- *No haber iniciado terapia de inducción.*

5.4 Tamaño de muestra:

Se calculó un tamaño de muestra de 96 participantes (48 con PLT y 48 sin PLT) teniendo en cuenta un nivel alfa de 0.05, un poder de 80%, una frecuencia de muerte en pacientes con PLT de 6.67% y de 17.9% en los pacientes sin PLT (27).

5.5 Técnica de muestreo:

Se evaluará el universo de pacientes que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión entre el 1 de febrero de 2010 (momento de publicación de guías de Manejo de criptococosis IDSA) y 7 de marzo de 2018 (momento de publicación de guías de Manejo de criptococosis OMS) que se encuentren documentados en el archivo y bases de datos de 2 hospitales de Bogotá: Hospital Universitario de la Samaritana ESE y Fundación Clínica Shaio.

5.6 *Periodo de seguimiento:*

Desde el primer día posterior a realización de punción lumbar diagnóstica hasta suspender el tratamiento con anfotericina B, muerte, realización de punción lumbar de fin de inducción o pérdida de seguimiento.

5.7 *Exposición:*

5.7.1 Definición de expuesto:

Paciente que haya recibido durante el periodo de seguimiento al menos una punción lumbar terapéutica.

Se va a dividir la exposición en cuanto a tiempo de ocurrencia de primera punción lumbar terapéutica y cuántas punciones lumbares terapéuticas se realizaron.

5.7.2 Definición de no expuesto: Paciente que no haya recibido durante el periodo de seguimiento punción lumbar terapéutica o haya recibido solo punciones lumbares fallidas.

5.7.3 Definición de punción lumbar terapéutica (PLT): Extracción de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar durante el periodo de seguimiento que no tiene por objeto verificar la esterilidad del LCR para finalizar la fase de inducción.

5.7.4 Definición de punción lumbar fallida: Intento no exitoso de extracción de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar que no permita siquiera medición de presión de apertura alguna.

5.8 *Otras definiciones operacionales:*

5.8.1 Punción lumbar diagnóstica (PLD): Primera punción lumbar realizada que logra identificación de *Cryptococcus* spp en LCR y confirma el diagnóstico clínico de criptococosis meníngea.

5.8.2 Punción lumbar de fin de inducción (PLI): punción lumbar que sucede durante el periodo de seguimiento y tiene por objeto verificar la esterilidad del LCR para definir el fin o la duración de la fase de inducción.

5.8.3 Definición de variables: ver ANEXO A

6. Plan de análisis

Las variables cuantitativas se presentarán en forma de medidas de resumen o dispersión, según su distribución estadística, la cual será evaluada mediante una prueba de Shapiro-Wilks. Por otro lado, las variables cualitativas se presentarán en forma de números absolutos y frecuencias relativas.

Se evaluará la diferencia de las variables cuantitativas entre aquellos a los que se les realiza punciones lumbares terapéuticas y los que no, mediante una t-test o una prueba de

rangos de Wilcoxon según la distribución estadística. Así mismo, las diferencias en las variables cualitativas se evaluarán mediante una prueba chi-2.

Finalmente, la mortalidad entre el uso o no uso de punciones lumbares terapéuticas se evaluará mediante un análisis de sobrevivencia con un modelo de riesgos proporcionales de cox, así como el cálculo de Hazard ratios con su respectivo intervalo de confianza. En dicho modelo se incluirán las variables potencialmente confusoras para evaluar el efecto de estas sobre el Hazard Ratio, así mismo, se incluirán todas las interacciones biológicamente plausibles en el modelo de riesgos proporcionales para medir los diferentes niveles de estas en el desenlace.

6.1 Procedimiento de recolección de la información

Se solicitará a la institución participante la base de datos de laboratorio existente de histórico de todos los resultados entre el 1 de febrero de 2010 y 7 de marzo de 2018 de los siguientes paraclínicos: Coloración tinta china, antígeno de *Cryptococcus* sp y cultivo de gérmenes comunes. Se revisarán todos los resultados para seleccionar a los pacientes con resultados positivos para la presencia de *Cryptococcus* sp en muestras de LCR que se registrarán en una base de datos de Excel, se eliminarán los duplicados. Posterior a esto se revisarán las historias clínicas de estos pacientes elegibles para la evaluación de criterios de inclusión y exclusión, los pacientes incluidos se irán anotando en una base de datos en Excel en donde se recolectarán el resto de variables de interés. La información obtenida mediante la revisión de historias clínicas e histórico de resultados de laboratorio se registrará en una base de datos de Excel con 58 columnas, las cuales consisten en una columna de identificación del paciente, una de código de anonimización y 56 columnas para cada una de las variables a registrar (ver Anexo A).

7. Consideraciones éticas

La presente investigación tiene en cuenta las disposiciones del Informe Belmont, Pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la Ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles. De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud se considera una Investigación **sin riesgo**, y no requiere de consentimiento informado.

El protocolo de investigación fue aprobado por los comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, Fundación Clínica Shaio y Hospital Universitario de la Samaritana ESE.

8. Consideraciones de privacidad, confidencialidad y seguridad de la información

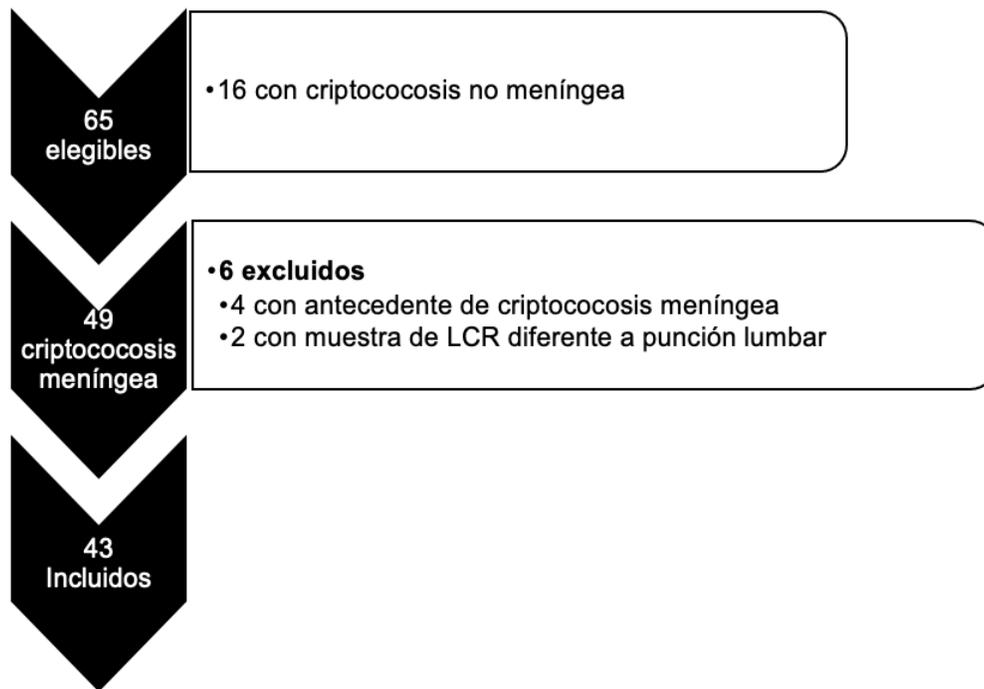
Solo los investigadores principales tendrán acceso a la base de datos de recolección de datos con posibilidad de ser editada, la cual se encontrará en los computadores de los investigadores principales con una copia de seguridad en un disco duro externo, al cual solo tendrán acceso los investigadores principales. La información recolectada de los pacientes será única y exclusivamente para los fines del presente trabajo de investigación, a cada paciente se le asignará un código único para las distintas bases de datos como medida de protección de la privacidad de la información de los sujetos de investigación. Se mantendrá la confidencialidad de los datos sensibles de identificación directa o indirecta de los sujetos y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores principales (Anexo B).

9. Resultados

9.1 Características sociodemográficas

Fueron tamizados 65 pacientes, de los cuales 49 padecían criptococosis meníngea y 6 adicionales fueron excluidos (4 por antecedentes de criptococosis meníngea y 2 por que la muestra de LCR diagnóstica se obtuvo por método diferente a punción lumbar). Al final fueron incluidos 43 pacientes en el estudio (Figura 9-1), 31 provenían del Hospital Universitario la Samaritana ESE y 12 de la Fundación Clínica Shaio. En la tabla 1 se describen las características de base de la cohorte.

El periodo de observación total para todos los individuos fue de 683 personas-día, con un promedio de 15,8 días por persona. La edad promedio fue de 45,7 años ($\pm 15,6$), la mayoría de los pacientes eran hombres con una proporción de 79%, solo un paciente procedía fuera de Cundinamarca (Líbano/Tolima), de los pacientes provenientes de Cundinamarca, Bogotá fue el lugar de donde procedían con mayor frecuencia (37%) (Tabla 9-2).

Figura 9-1: Diagrama de flujo de selección de pacientes.

9.2 Características clínicas

A la mayoría de pacientes se les realizó la punción lumbar diagnóstica en las primeras dos semanas de inicio de los síntomas (53%), antes de la realización de la punción lumbar diagnóstica los tres hallazgos clínicos más frecuentes fueron: 93% con cefalea, 86% con hallazgos compatibles de hipertensión intracraneana (alguno de los siguientes: cefalea de predominio nocturno o que aumenta con valsalva, papiledema, parálisis de VI nervio craneal uni o bilateral, alteración del estado de conciencia, triada de Cushing, vómito persistente, alteración de conciencia dado por puntaje en escala de Glasgow < 15) en el 46% de los pacientes, otros hallazgos menos frecuentes fueron: déficit neurológico focal (23%), crisis epilépticas (23%) y meningismo (23%).

La mayoría de los pacientes eran inmunosuprimidos (84%), 65% asociados a infección por VIH y 19% a otra causa documentada de inmunosupresión, 16% restante se consideraron inmunocompetentes al no documentarse causa alguna de inmunosupresión. Solo se dispone el dato del conteo de CD4 de 25 pacientes, con valor promedio de 112,8 células/mm³.

Tabla 9-1: Características generales de la cohorte.

	N con datos	Valores
Institución	43	
Hospital Universitario la Samaritana ESE, N (%)		31 (72,09)
Fundación Clínica Shaio, N (%)		12 (27,01)
Duración de seguimiento, Media (DE)	43	15,88 (\pm 10,23)
Características demográficas		
Sexo masculino, N (%)	43	34 (79,07)
Edad en años, Media (DE)	43	45,72 (\pm 15,63)
Características clínicas		
Frecuencia cardíaca, Media (DE)	43	81,30 (\pm 16,97)
Frecuencia respiratoria, Media (DE)	43	18,58 (\pm 2,31)
Peso en Kg, Media (DE)	41	59,30 (\pm 11,14)
Tiempo de evolución, N (% - % Acum)	43	
Menor a 1 semana		13 (30,23 - 30,23)
1-2 semanas		10 (23,26 - 53,49)
2-3 semanas		10 (23,26 - 76,74)
3-4 semanas		2 (4,65 - 81,4)
Mayor a 4 semanas		8 (18,6 - 100)
Manifestaciones clínicas		
Cefalea, N (%)	43	40 (93,02)
Alteración de conciencia (Glasgow < 15), N (%)	43	20 (46,51)
Escala de Glasgow, Mediana (RIC)	42	15 (13-15)
Meningismo, N (%)	42	10 (23,26)
Déficit neurológico focal, N (%)	43	11 (25,58)
Crisis epilépticas, N (%)	43	10 (23,26)
Hipertensión endocraneana, N (%)	43	37 (86,05)
Estado inmunológico	43	
Infección por VIH, N (%)		28 (65,12)
Otra inmunosupresión, N (%)		8 (18,6)
Inmunocompetente, N (%)		7 (16,28)
Conteo de Linfocitos T (células/mm³)		
CD4 +, Media (DE)	25	112,84 (\pm 176,23)
CD8 +, Media (DE)	15	457,53 (\pm 458,97)
Hallazgos de laboratorio		
Hemoglobina, Media (DE)	43	12,83 (\pm 2,22)
Leucocitos, Mediana (RIC)	43	5820 (4160-8230)
Sodio, Media (DE)	40	135,10 (\pm 6,07)
Creatinina, Media (DE)	42	0,98 (\pm 0,85)
Características de LCR		
Xantocromia, N (%)	43	7 (16,28)
Glucosa LCR, Media (DE)	42	30,16 (\pm 21,93)
Razón glucosa sérica/LCR, Media (DE)	28	0,2 (\pm 0,12)
Proteínas LCR, Media (DE)	43	144,62 (\pm 209,13)
Leucocitos, Media (DE)	41	89,48 (\pm 121,44)
Tinta china positiva, N (%)	43	33 (76,74)
Antígeno de criptococo positivo, N (%)	28	28 (100)
Cultivo positivo, N (%)	41	40 (97,56)

Abreviaciones: N: número de pacientes, %: porcentaje, DE: desviación estándar,
RIC: Rango intercuartil, % Acum: Frecuencia relativa acumulada

Tabla 9-1: (Continuación)

	N con datos	Valores
Punción lumbar terapéutica, N (%)	43	25 (58,2)
Presión intracraneana, N (%)		
De apertura inicial, Media (DE)	36	31,70 (\pm 22,14)
Inicial elevada, N (%)	37	19 (51,35)
De cierre inicial, Media (DE)	6	20,16 (\pm 16)
De seguimiento, Media (DE)	25	34,08 (\pm 22,12)
De seguimiento elevada, N (%)	25	13 (52,00)
De cierre de seguimiento, Media (DE)	8	10,37 (\pm 7,08)
Volumen extraído, N (%)	43	13 (30,23)
Tiempo de inicio de tratamiento, Mediana (RIC)	43	0 (0-1)
Tratamiento de inducción	43	
Anfotericina B + Fluconazol, N (%)		23 (53,49)
Anfotericina B + Flucitosina, N (%)		11 (25,58)
Anfotericina B sola, N (%)		9 (20,93)
Motivo de fin de seguimiento	43	
Realización de punción lumbar diagnóstica, N (%)		22 (51,16)
Suspensión de anfotericina B, N (%)		12 (27,90)
Mortalidad, N (%)		8 (18,60)
Pérdida de seguimiento, N (%)		1 (2,32)
Causa atribuida de mortalidad diferente a criptococosis, N (%)	8	0 (0)
Tasa de mortalidad, 100personas-día	43	1,17

Abreviaciones: N: número de pacientes, %: porcentaje, DE: desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, % Acum: Frecuencia relativa acumulada

Tabla 9-2: Distribución del lugar de procedencia de los pacientes.

Procedencia	N (%)
Bogotá	16 (37,21)
Madrid	3 (6,98)
Soacha	3 (6,98)
Mosquera	2 (4,65)
Villeta	2 (4,65)
Anapoima	1 (2,33)
Cajicá	1 (2,33)
Chocontá	1 (2,33)
Fómeque	1 (2,33)
Funza	1 (2,33)
Gachalá	1 (2,33)
Medina	1 (2,33)
Mesitas del Colegio	1 (2,33)
Silvania	1 (2,33)
Subachoque	1 (2,33)
Tena	1 (2,33)
Tenjo	1 (2,33)
Une	1 (2,33)
Yacopí	1 (2,33)
Zipacón	1 (2,33)
Zipaquirá	1 (2,33)
Libano/Tolima	1 (2,33)
Total	43 (100)

9.3 Características del líquido cefalorraquídeo

97,5% de los pacientes tuvieron crecimiento de *C. neoformans* en cultivo de LCR, mientras que la detección de antígeno de *C. neoformans* se logró en el 100% de las muestras analizadas (de 28 pacientes), la observación directa por microscopía de levaduras encapsuladas mediante tinta china se logró en el 76% de los pacientes. La glucocorraquia en promedio fue de 30,16 mg/dL, el 72% con niveles menores a 40 mg/dL (hipoglucorraquia), solo 28 pacientes (65%) contaban con medición concomitante de glucosa sérica, siendo la razón de glucosa sérica/LCR en promedio de 0,2 ($\pm 0,12$), ninguno de los pacientes analizados tuvieron una razón mayor a 0,5. La proteinorraquia promedio fue de 144,6 mm/dL, siendo mayor a 45 mg/dL (hiperproteinorraquia) en el 76% de los pacientes. El promedio del conteo de leucocitos fue de 89,5 células/mm³, el 80% de los pacientes con información disponible (41/43) tuvieron recuentos mayores a 5 células/mm³ (pleocitosis).

9.4 Presión intracraneana y punciones lumbares terapéuticas

La presión intracraneana de apertura en la punción lumbar diagnóstica (inicial) se midió y registró en 36 pacientes (84%), en promedio fue de 31,7 cmH₂O, encontrándose elevada (>25 cmH₂O) en 51% de los pacientes. La presión de cierre inicial solo se registró en 6 pacientes (14%), en promedio fue de 20,16 cmH₂O, fue menor a 25 cmH₂O en 5 pacientes, el otro paciente con una presión de cierre inicial de 45 cmH₂O (presión de apertura inicial registrada de 85 cm H₂O).

La medición de presión de apertura en la primera punción lumbar terapéutica realizada (de seguimiento) se registró en 100% de los casos (25 pacientes), en promedio fue de 34,08 cmH₂O, estaba elevada en el 52% de los pacientes. La presión de cierre de seguimiento también evidencia una disminución en la frecuencia de medición o registro (32% de los pacientes), en promedio fue de 10,37 cmH₂O, fue menor a 25cmH₂O en todos los casos.

A 25 pacientes se les realizó punción lumbar terapéutica, con una mediana de realización el día 2 posterior a la punción lumbar diagnóstica (Rango intercuartil 1-3) (Figura 9-2), la principal razón de su realización fue la presencia de signos y/o síntomas de hipertensión intracraneana en 76% de los casos, al resto de pacientes se les realizó debido a que se había documentado la presión intracraneana inicial elevada (24%) (Tabla 9-3), la mediana de cantidad de punciones lumbares terapéuticas fue de 2 (Rango intercuartil 1-3), se documentó un paciente con 9 punciones lumbares terapéuticas en el seguimiento (Figura 9-3).

A 18 pacientes no se les realizó ninguna punción lumbar terapéutica en el tiempo de seguimiento, el principal motivo registrado fue que se decidió diferir su realización a criterio clínico en el 50% de los casos, y finalmente no se llevo a cabo durante el periodo de seguimiento, en el 17% no se describe el motivo de su no realización, otros motivos por los cuales no se realizó fueron: paciente asintomático (17%), contraindicada por hallazgos de neuroimagen o laboratorio (11%), paciente no permite su realización (5%).

El volumen de LCR extraído, teniendo en cuenta todas las punciones lumbares (diagnósticas y terapéuticas), se registró solo en 13 pacientes (30%).

Al comparar los pacientes a los que se les realizó al menos una punción lumbar terapéutica contra aquellos no se les realizó ninguna (Tabla 9-4) se encuentra que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) de las características clínicas, incluyendo tiempo de evolución y estado inmunológico, en cuanto a hallazgos de laboratorio se documenta que a los pacientes a los que se les realizó punción lumbar terapéutica tenían en promedio un nivel de hemoglobina de 13,45 mg/dL (normal), mientras que los pacientes a los que no se les realizó punción lumbar terapéutica tenían en promedio el nivel de hemoglobina en 11,98 mg/dL (anemia) ($p: 0,03$). Se encuentra también mayor positividad de tinta china en el grupo de pacientes con punción lumbar terapéutica (88 vs 61% $p: 0,039$). En promedio la presión de apertura inicial de los pacientes a los que se les realizó punción lumbar terapéutica fue mayor (38,9 vs 8,9 cmH₂O, $p: 0,007$), se encontró la presión intracraneana inicia elevada más frecuente en el grupo con punción lumbar terapéutica (74 vs 14%, $p: <0,0001$). El tiempo de inicio de tratamiento farmacológico, el esquema de tratamiento usado y la duración total del seguimiento tampoco mostraron diferencias significativas ($p:0,12$; $p:0,54$ y $p:0,47$ respectivamente).

Figura 9-2: *Distribución de realización de primera punción lumbar terapéutica.*

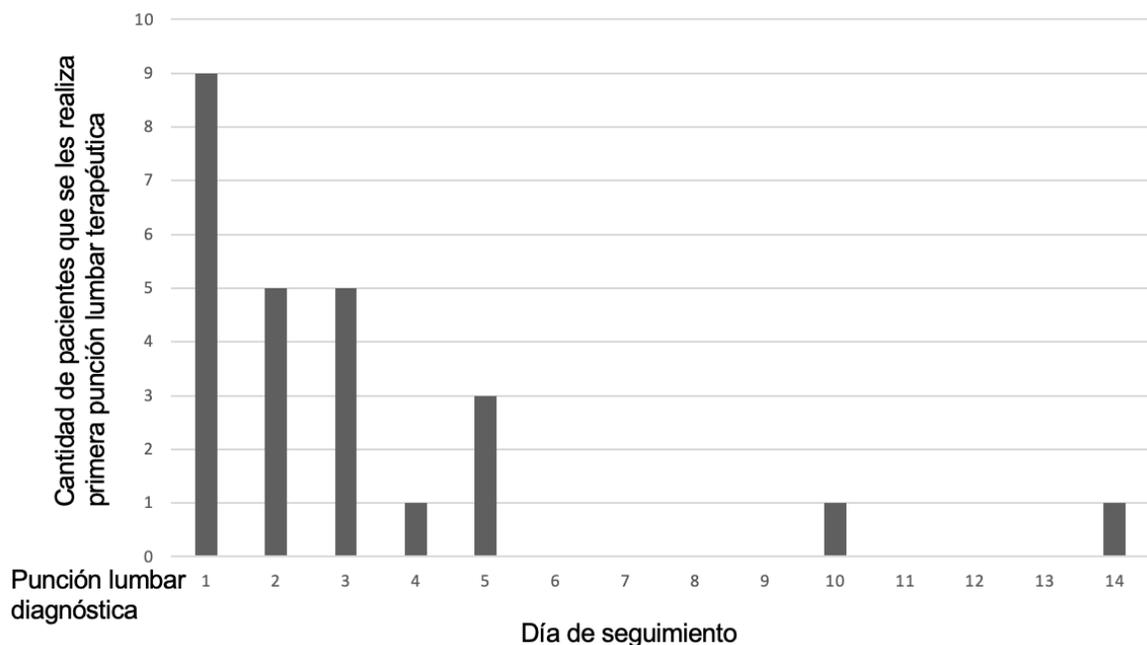
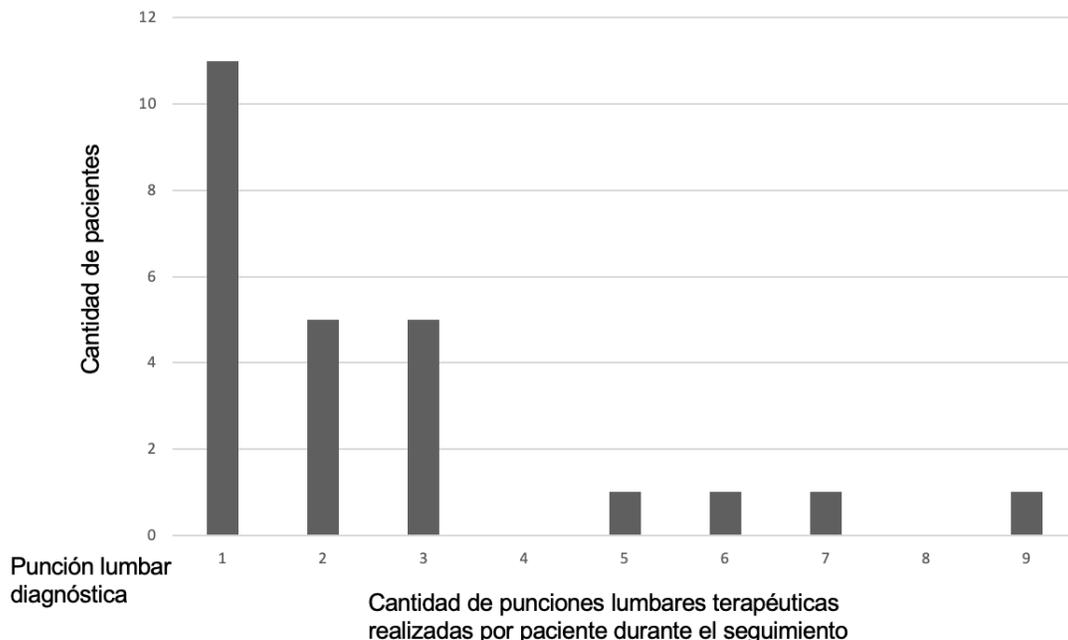


Tabla 9-3: *Motivos de realización o no realización de punción lumbar terapéutica.*

	N con datos	Valores
Motivo de realización PLT	25	
Signos y/o síntomas de PIC elevada, N (%)		19 (76)
PIC inicial elevada, N (%)		6 (24)
Motivo de no realización PLT	18	
Se difiere, N (%)		9 (50)
No descrito, N (%)		3 (16,67)
Asintomático, N (%)		3 (16,67)
Contraindicada por hallazgos en imagen o laboratorio, N (%)		2 (11,11)
Paciente no permite su realización, N (%)		1 (5,56)

Figura 9-3: *Distribución de cantidad de punciones lumbares terapéuticas.*

9.5 Tratamiento farmacológico y fin de seguimiento

La mediana de inicio de tratamiento fue el día 0, es decir el mismo día de la realización de la punción lumbar diagnóstica (Rango intercuartil 0-1), hubo un paciente en el cual se inició el tratamiento a los 64 días posterior a la realización de la punción lumbar diagnóstica, esto fue debido a que se le dió egreso de forma temprana dada mejoría de síntomas, con resultados parciales del LCR normales pero no se disponía del resultado del antígeno de criptococo (positivo), re-ingresó 2 meses después por persistencia y deterioro en sintomatología.

Tabla 9-4: Características entre pacientes con al menos una punción lumbar terapéutica y sin punción lumbar terapéutica.

	Con Punción Lumbar Terapéutica N: 25	Sin Punción Lumbar Terapéutica N: 18	Valor p
Institución			
Hospital Universitario la Samaritana ESE, N (%)	14/31 (45,16)	17/31 (54,84)	
Fundación Clínica Shaio, N (%)	11/12 (91,67)	1/12 (8,33)	
Características demográficas			
Sexo masculino, N (%)	18 (72)	16 (88,89)	0,18
Edad en años, Media (DE)	44,88 (±13,8)	46,89 (±18,24)	0,68
Características clínicas			
Frecuencia cardíaca, Media (DE)	84,12 (±18)	77,39 (±15,04)	0,2
Frecuencia respiratoria, Media (DE)	18 (±1,91)	19,39 (±2,61)	0,05
Peso, Media (DE)	58,26 (±12,24)	60,65 (±9,72)	0,5
Cefalea, N (%)	23 (92)	17 (94,44)	0,76
Alteración de conciencia, N (%)	13 (52)	7 (38,89)	0,39
Escala de Glasgow, Media (DE)	13 (±2,59)	14,17 (±1,89)	0,11
Meningismo, N (%)	5 (20)	5 (27,78)	0,55
Déficit neurológico focal, N (%)	6 (24)	5 (27,78)	0,78
Crisis epilépticas, N (%)	8 (32)	2 (11,11)	0,11
Hipertensión intracraneana, N (%)	23 (92)	14 (77,78)	0,18
Tiempo de evolución, N (% - % Acum)			0,22
Menor a 1 semana	8 (32 - 32)	5 (28,78 - 28,78)	
1-2 semanas	8 (32 - 64)	2 (11,11 - 39,89)	
2-3 semanas	6 (24 - 88)	4 (22,22 - 61,11)	
3-4 semanas	1 (4 - 92)	1 (5,55 - 66,67)	
Mayor a 4 semanas	2 (8 - 100)	6 (33,33 - 100)	
Estado inmunológico, N (%)			0,17
Infección por VIH	16 (64)	12 (66,67)	
Otra causa de inmunocompromiso	3 (12)	5 (27,78)	
Inmunocompetente	6 (24)	1 (5,56)	
Hallazgos de laboratorio			
Hemoglobina, Media (DE)	13,45 (±1,55)	11,98 (±2,75)	0,03
Leucocitos, Mediana #	7000	5035	0,12
Sodio, Media (DE)	134,61 (±6,3)	135,85 (±5,83)	0,53
Creatinina, Media (DE)	0,82 (±0,48)	1,22 (±1,19)	0,14
Tinta china positiva en LCR	22 (88)	11 (61,11)	0,04
Presión intracraneana			
Apertura inicial, Media (DE)	38,93 (±23,47)	18,92 (±11,97)	< 0,01
Apertura de seguimiento, Media (DE)	19,6 (0,35-38,85)	-	-
Elevada inicial, N (%)	17 (73,91)	2 (14,29)	<0,0001
Elevada de seguimiento, N (%)	13 (52)	-	-
Tiempo de inicio de tratamiento, Media (IC95%)	0,6 (±1,22)	5,22 (14,87)	0,13
Tratamiento de inducción, N (%)			0,54
Anfotericina B + Fluconazol	15 (60)	8 (44,44)	
Anfotericina B + Flucitosina	5 (20)	6 (33,33)	
Anfotericina B sola	5 (20)	4 (22,22)	
Duración de seguimiento, Media (DE)	14,92 (±5,03)	17,22 (±3,49)	0,47
Tiempo en grupo de exposición, Media (DE)	11,88 (±5,16)	9 (±12)	-
Mortalidad, N (%)	6 (24,0)	2 (11,11)	0,28
Tasa de mortalidad, 100personas-día	2,02	0,52	0,09

#: Análisis mediante prueba de Kruskal-Wallis

En negrilla resultados con diferencia estadística significativa.

Abreviaciones: N: número de pacientes, %: porcentaje, DE: desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, % Acum: Frecuencia relativa acumulada

Tabla 9-5: Características de acuerdo con el estado vital de pacientes con criptococosis meníngea.

	Mortalidad N:8	No mortalidad N:35	Valor p
Institución			
Hospital Universitario la Samaritana ESE, N (%)	6/31 (19,35)	25/31 (80,64)	
Fundación Clínica Shaio, N (%)	2/12 (16,67)	10/12 (83,33)	
Características demográficas			
Sexo masculino, N (%)	5 (62,5)	29 (82,86)	0,2
Edad en años, Media (DE)	56,75 (±15,04)	43,2 (±14,84)	0,03
Características clínicas			
Frecuencia cardíaca, Media (DE)	80,75 (±9,18)	81,43 (±18,4)	0,92
Frecuencia respiratoria, Media (DE)	20 (±3,5)	18,26 (±1,87)	0,05
Peso, Media (DE)	57,71 (±9,81)	59,64 (±11,5)	0,68
Cefalea, N (%)	7 (87,5)	33 (94,29)	0,5
Alteración de conciencia, N (%)	7 (87,5)	13 (37,14)	0,01
Escala de Glasgow, Media (DE)	13 (±2,31)	13,6 (±2,39)	0,55
Meningismo, N (%)	2 (25)	8 (22,86)	0,9
Déficit neurológico focal, N (%)	2 (25)	9 (25,71)	0,98
Crisis epilépticas, N (%)	5 (62,5)	5 (14,29)	<0,01
Hipertensión intracraneana, N (%)	7 (87,5)	30 (85,71)	0,89
Tiempo de evolución, N (% - Frecuencia Rel Acum)			
Menor a 1 semana	2 (25 - 25)	11 (31,43 - 31,43)	
1-2 semanas	1 (12,5 - 37,5)	9 (25,71 - 57,14)	
2-3 semanas	2 (25 - 62,5)	8 (22,86 - 80)	
3-4 semanas	2 (25 - 87,5)	0 (0 - 80)	
Mayor a 4 semanas	1 (12,5 - 100)	7 (20 - 100)	
Estado inmunológico, N (%)			
Infección por VIH	5 (62,5)	23 (65,71)	
Otra causa de inmunocompromiso	2 (25)	6 (17,14)	
Inmunocompetente	1 (12,50)	6 (17,14)	
Conteo de Linfocitos T (células/mm³)			
CD4 +, Media (IC95%)	6 (-)	117,29 (±178,58)	-
CD8 +, Media (IC95%)	88 (-)	483,93 (±464,33)	-
Hallazgos de laboratorio			
Hemoglobina, Media (DE)	12,57 (±1,96)	12,89 (±2,31)	0,72
Leucocitos, Mediana #	7235	5600	0,53
Sodio, Media (DE)	137,07 (±6,6)	134,61 (±5,94)	0,31
Creatinina, Media (DE)	0,77 (±0,33)	1,03 (±0,93)	0,43
Punción lumbar diagnóstica			
Xantocromia, N (%)	0 (0)	7 (20)	0,17
Glucosa LCR, Media (DE)	35,61 (±34,59)	28,89 (±18,31)	0,44
Razón glucosa sérica/LCR, Media (DE)	0,16 (±0,07)	0,21 (±0,13)	0,43
Proteínas LCR, Media (DE)	87,93 (±74,61)	157,59 (±227,93)	0,4
Leucocitos, Media (DE)	95,37 (±184,45)	88,06 (±104,8)	0,88
Tinta china positiva, N (%)	8 (100)	25 (71,43)	0,08
Punción lumbar terapéutica			
	6 (75)	19 (54,29)	0,28

#: Análisis mediante prueba de Kruskal-Wallis

Negrilla: resultados con diferencia estadística significativa.

Abreviaciones: N: número de pacientes, %: porcentaje, DE: desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, % Acum: Frecuencia relativa acumulada

Tabla 9-5: (Continuación)

	Mortalidad N:8	No mortalidad N:35	Valor p
Presión intracraneana			
Apertura inicial, Media (DE)	45 (±28,62)	28,5 (±19,56)	0,08
Apertura de seguimiento, Media (DE)	42 (±33,47)	31,58 (±17,72)	0,32
Elevada inicial, N (%)	5 (71,43)	14 (46,67)	0,23
Elevada de seguimiento, N (%)	4 (66,67)	9 (47,37)	0,41
Motivo de realización PLT	N: 6 (25)	N: 19 (54,83)	0,63
Signos y/o síntomas de PIC elevada, N (%)	5 (83,33)	14 (73,68)	
PIC inicial elevada, N (%)	1 (16,67)	5 (26,32)	
Motivo de no realización PLT	N: 2 (75)	N: 16 (45,71)	0,69
Se difiere, N (%)	1 (50%)	8 (50)	
No descrito, N (%)	1 (50%)	2 (12,5)	
Asintomático, N (%)	0 (0)	3 (18,75)	
Contraindicada por hallazgos en imagen o laboratorio, N (%)	0 (0)	2 (12,5)	
Paciente no permite su realización, N (%)	0 (0)	1 (6,25)	
Tiempo de Inicio de tratamiento, Media (DE)	0,375 (±0,52)	3,03 (±10,8)	0,49
Tratamiento de inducción, N (%)			0,37
Anfotericina B + Fluconazol	4 (50)	19 (54,29)	
Anfotericina B + Flucitosina	1 (12,50)	10 (28,57)	
Anfotericina B sola	3 (37,5)	6 (17,14)	
Duración de seguimiento, Media (DE)	8,5 (±4,63)	17,57 (±10,45)	0,02

#: Análisis mediante prueba de Kruskal-Wallis

Negrilla: resultados con diferencia estadística significativa.

Abreviaciones: N: número de pacientes, %: porcentaje, DE: desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, % Acum: Frecuencia relativa acumulada

El esquema de tratamiento usado con mayor frecuencia fue anfotericina B asociada a fluconazol en el 53% de los pacientes, los otros esquemas usados fueron anfotericina B + flucitosina en el 26% de los casos y anfotericina B sola en el 21% de casos.

En promedio se siguieron los pacientes por 15,9 días, el principal motivo de fin de seguimiento fue la realización de nueva punción lumbar diagnóstica (para determinar el tiempo de tratamiento o fin de terapia de inducción) en el 51,2% de los casos, otros motivos fueron: suspensión de anfotericina B (27,9%), mortalidad (18,6%) y pérdida de seguimiento (2,3%).

A los pacientes que se les suspendió la anfotericina B el 75% fue por fin de fase de inducción y el resto por complicaciones secundarias a su uso (25%).

9.6 Mortalidad

La mortalidad general documentada en el tiempo de seguimiento fue de 8 pacientes (18,6%), para una tasa de mortalidad de 1,17 muertes/100 personas-día. Al hacer el análisis de causa atribuida de mortalidad se documenta que ninguna se atribuyó a una causa diferente a la criptococosis.

Al comparar los pacientes que murieron *versus* los que sobrevivieron en el tiempo de seguimiento (Tabla 9-5) se encontró que los pacientes que fallecieron eran en promedio de mayor edad (56,7 vs 43,2 años, p : 0,025), no hubo diferencias en la proporción de

hombres ($p: 0,202$), respecto a las características clínicas documentadas antes de la realización de punción lumbar diagnóstica, solo hubo diferencias clínicamente significativas en la presencia de alteración de conciencia (puntaje en escala de Glasgow < 15) (87,5 vs 37,1%, $p: 0,01$) y crisis epilépticas (62,5 vs 14,3%, $p: 0,004$). Respecto al tiempo de evolución de los síntomas y el momento en que se realiza la punción lumbar diagnóstica, se encuentra que hay menor mortalidad entre los pacientes a los cuales se les ejecuta la punción lumbar diagnóstica de forma más temprana ($p: 0,04$), con menor mortalidad cuando se realiza en las primeras dos semanas (37,5 vs 57,14%).

No hubo diferencias entre el estado inmunológico ($p: 0,85$), hallazgos de laboratorio ni características citoquímicas/microbiológicas del LCR.

No hubo diferencias tampoco respecto a las presiones intracraneanas de apertura inicial y de cierre ($p: 0,07$ y $p: 0,32$).

Comparando los motivos tanto de realización de punción lumbar terapéutica como de su realización, no se documentan diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,63$ y $p: 0,60$). No hubo diferencia tampoco entre el tiempo de inicio de tratamiento ($p: 0,49$) ni el esquema de tratamiento farmacológico usado ($p: 0,37$).

Respecto la realización de punción lumbar terapéutica no se documentaron diferencias entre los dos grupos, entre los 8 pacientes que fallecieron a 6 se les practicó al menos una punción lumbar terapéutica (75%) versus los 35 pacientes que sobrevivieron a 19 se les practicó al menos una punción lumbar terapéutica (54,3%) ($p: 0,284$).

10. Discusión

En este estudio la mortalidad global fue de 18,6% con una tasa de 1,17 muertes/100 personas-día, el seguimiento promedio por persona fue de 15,9 días, la proporción y tasa de mortalidad son similares a las reportadas en estudios recientes en las primeras dos semanas de seguimiento (35,38,44). Al 58% se les realizó al menos una punción lumbar terapéutica, mientras que el 42% restante ninguna durante el tiempo de seguimiento. En este estudio la mayor proporción de muertes ocurrió en el grupo de pacientes con al menos una punción lumbar terapéutica sin ser significativa ($p: 0,28$) y al comparar las tasas de mortalidad de acuerdo al tiempo de exposición se mantiene la tendencia de mayor mortalidad en el grupo de pacientes a los que se les practicó al menos una punción lumbar terapéutica (2,02 vs 0,52 muertes/100 personas-día) sin una diferencia significativa ($p: 0,09$), no se logró completar el tamaño de muestra deseado, con un nivel alfa de 0.05 y con el tamaño de muestra recogido se encontró un poder del 73%. Sin embargo, estos hallazgos muestran una tendencia diferente a lo reportado en la literatura, en donde la mayor mortalidad se registra en el grupo de pacientes que no recibieron ninguna punción lumbar terapéutica (44), y que en el análisis multivariado se muestra una diferencia significativa de supervivencia, confiriendo un 69% de beneficio relativo de supervivencia en los pacientes con al menos una punción lumbar terapéutica.

Al comparar los pacientes que tuvieron al menos una punción lumbar terapéutica *versus* aquellos que no, no se encuentran diferencias en las características clínicas de base, hay una clara diferencia entre las presiones de apertura inicial, siendo mayor en el grupo de pacientes que recibieron al menos una punción lumbar terapéutica, lo cual es consistente con el hallazgo de Rolfes y colaboradores (44), a su vez también se encuentra una mayor positividad de tinta china en los pacientes que recibieron al menos una punción lumbar terapéutica, esto probablemente debido a que la tinta china es particularmente insensible a cargas fúngicas bajas, disminuyendo hasta un 42% cuando la carga es <1000 unidades formadoras de colonias (UFC) (45). Los pacientes con cargas fúngicas mayores tienen presiones de apertura iniciales mayores (37), el mecanismo primario de elevación de la presión intracraneana es el fallo de la reabsorción del LCR a través de las vellosidades aracnoideas por la obstrucción física ocasionada por el polisacárido de la cápsula del criptococo (46,47).

El análisis comparativo entre los pacientes que murieron y los que sobrevivieron durante el periodo de seguimiento, evidencia que los pacientes que murieron de forma significativa: eran de mayor edad ($p: 0,03$), tenían mayor proporción de alteración de conciencia medida como puntaje de Glasgow < 15 ($p: 0,01$), mayor presencia de crisis epilépticas ($p < 0,01$) y mayor tiempo de evolución de los síntomas ($p: 0,04$) al momento de realizarse la punción lumbar diagnóstica, observándose la menor mortalidad cuando la punción lumbar diagnóstica se realiza en las primeras dos semanas del inicio de los síntomas, estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura (19,38), no se encontraron diferencias en mortalidad en nuestra población respecto al peso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, estado inmunológico hallazgos de laboratorio y características citoquímicas del LCR.

Al analizar los motivos de realización de la punción lumbar terapéutica se ve que la mayoría está guiada por la evolución clínica (76%) y en una menor proporción por la presencia de presión intracraneana inicial elevada (24%), a su vez la no realización de punción lumbar terapéutica también la mayoría está guiada por evolución clínica del paciente, que difiere su realización de acuerdo a la evolución o deciden no hacerla por encontrar al paciente asintomático (66,67%). En el estudio de Rolfes y colaboradores, se observa que la mayoría de pacientes no recibieron una punción lumbar terapéutica (70%), mientras que en nuestra población se le practicó al 58%, un vacío para el análisis de los resultados publicados por Rolfes y colaboradores es la no documentación de las razones por las cuales se decidió practicar o no la punción lumbar terapéutica, si bien se supone que el tratamiento fue de acuerdo a las guías vigentes de manejo, y aunque las guías recomiendan fuertemente el manejo agresivo de la presión intracraneana (23,29), en una evaluación en 2 hospitales de Washington, se documentó que las desviaciones más frecuentes del manejo por guías de práctica clínica era respecto al tratamiento de la presión de intracraneana, siendo la más frecuente la falla en medir la presión de apertura inicial (48), y una variable que se asocia a la realización de punción lumbar terapéutica es la medición de la presión intracraneana de apertura inicial, según los datos publicados por Rolfes y colaboradores y la combinación de esos datos con los de este estudio, de forma significativa (RR 2,21 IC95% 1,03-4,74 y RR 2,22 IC95% 1,15-4,25 respectivamente).

Por otro lado, teniendo en cuenta los datos publicados por Rolfes y colaboradores, la medición de la presión de apertura inicial tiene la tendencia a comportarse como un factor protector (HR 0,58 IC95% 0,29-1,13) para el desenlace de mortalidad, aunque sin ser estadísticamente significativo.

El drenaje de LCR mediante punción lumbar se recomienda como el manejo inicial para la presión intracraneana elevada, típicamente con la remoción de 20-30 mL que normalice o disminuya hasta la mitad la presión intracraneana (17,49), sin embargo este estudio documenta que solo en el 30% de pacientes se registró el volumen extraído de LCR, teniendo en cuenta todas las punciones lumbares que recibió cada paciente (diagnóstica y terapéuticas), lo cual puede deberse a la no medición del mismo. Así mismo la medición de cierre, solo se registró en el 14% de punciones lumbares diagnósticas y 32% de las primeras punciones lumbares terapéuticas.

11. Conclusiones

No fue posible alcanzar el tamaño de muestra deseado, con el tamaño de muestra obtenido el poder del estudio es inferior al 80%, por lo cual no se puede establecer el efecto en mortalidad en pacientes con criptococosis meníngea la realización o no de al menos una punción lumbar terapéutica independiente de la clínica o presión de apertura inicial. Se debe seguir investigando en este aspecto dada la gran relevancia que conlleva.

11. Limitaciones y propuestas de mejora

La principal limitación fue no alcanzar el tamaño de muestra deseado, el poder del estudio fue insuficiente para comprobar o negar la hipótesis.

El carácter retrospectivo del estudio limita el acceso completo a los datos completos de todos los individuos incluidos, pudiendo afectar los resultados.

Se propone la ampliación de la población accesible incluyendo hospitales como el Hospital Universitario San Ignacio y el Hospital Militar Central en Bogotá.

10. Referencias bibliográficas

1. Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI, Firacative C, Meyer W, Castañeda E. Retrospective Study of the Epidemiology and Clinical Manifestations of *Cryptococcus gattii* Infections in Colombia from 1997–2011. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3272.
2. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. *Biomedica*. 2007;27(1):94–109.
3. Schwartz S, Kontoyiannis DP, Harrison T, Ruhnke M. Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 2018 Apr 1;17(4):362–72.
4. Baddley JW, Schain DC, Gupte AA, Lodhi SA, Kayler LK, Frade JP, et al. Transmission of *Cryptococcus neoformans* by organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):94–8.
5. Lagrou K, Van Eldere J, Keuleers S, Hagen F, Merckx R, Verhaegen J, et al. Zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a magpie to an immunocompetent patient. *J Intern Med*. 2005;257(4):385–8.
6. Christianson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol*. 2003;41(3):177–88.
7. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, Meyer W, Cuomo CA, Wollenburg KR, et al. The Case for Adopting the “Species Complex” Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *mSphere*. 2017;2(1):1–7.
8. Kwon-chung KJ, Polacheck I, Bennett JE. Improved Diagnostic Medium for Separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (Serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (Serotypes B and C). *J Clin Microbiol*. 1982;15(3):535–7.
9. May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. *Cryptococcus*: From environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(2):106–17.
10. Quintero E, Castañeda E, Ruiz A. Distribución ambiental de *Cryptococcus neoformans* en el departamento de Cundinamarca-Colombia. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2005;22(2):93–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1406\(05\)70015-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1406(05)70015-2)
11. Vergara I, Saavedra M, Saravia J, González G, Lorenzana P, Acosta C, et al. Criptococosis del sistema nervioso central. Estudio de 32 casos 1975-1991. *Acta Med Colomb*. 1993;18(4):199–210.
12. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179–206.
13. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: A sugar-coated killer with designer genes. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45(3):395–404.
14. 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 Feb 20;23(4):525–30.
15. Ramirez J. Características del estudio citoquímico y microbiológico del líquido cefalorraquídeo en adultos atendidos con la sospecha de meningitis en la E.S.E.

-
- Hospital El Tunal en Bogotá D.C. 2015-2016 [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2017. Available from: <http://bdigital.unal.edu.co/55800/>
16. Lizarazo J, Chaves O, Peña Y, Escandon P, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meningea en un hospital de tercer nivel. *Acta Med Colomb.* 2012;37:49–61.
 17. Department of Health and Human Services. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Downloaded [Internet]. AIDSinfo. 2019 [cited 2019 Jul 15]. p. M1-11. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/criptococosis?view=full>
 18. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873–81.
 19. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Brazilian J Infect Dis.* 2013 May;17(3):353–62.
 20. Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón Á, Bello S, et al. Cryptococcosis in colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010. *Biomedica.* 2012 Sep;32(3):386–98.
 21. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect.* 2015;70(6):668–75.
 22. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. Vol. 2, *Current Tropical Medicine Reports.* Springer Verlag; 2015. p. 90–9.
 23. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal Disease in HIV-infected adults , adolescents and children. 2018. 1–64 p.
 24. Kozel TR, Bauman SK. CrAg lateral flow assay for cryptococcosis. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6(3):245–51.
 25. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One.* 2008;3(4):e1950.
 26. Duarte SBL, Oshima MM, Mesquita JV do A, Nascimento FBP do, Azevedo PC de, Reis F. Magnetic resonance imaging findings in central nervous system cryptococcosis: comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *Radiol Bras.* 2017;50(6):359–65.
 27. Zhong Y, Zhou Z, Fang X, Peng F, Zhang W. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(8):1367–72.
 28. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O, Achard J, Chabasse D, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D study. *PLoS Med.* 2007;4(2):0297–308.
 29. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291–322.
 30. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and

- adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1–207.
31. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1291–302.
 32. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. Vol. 32, *Current Opinion in Infectious Diseases.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 16–23.
 33. Nelson M, Manji H, Wilkins E. Central nervous system opportunistic infections. *HIV Med.* 2011;12(2):8–24.
 34. Jarvis JN, Leeme TB, Molefi M, Chofle AA, Bidwell G, Tsholo K, et al. Short-course High-dose Liposomal Amphotericin B for Human Immunodeficiency Virus-associated Cryptococcal Meningitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):393–401.
 35. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1004–17.
 36. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. Vol. 7, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 1–159.
 37. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakur D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS.* 2009 Mar 27;23(6):701–6.
 38. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: Implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar;58(5):736–45.
 39. Antinori S, Ridolfo AL, Fasan M, Magni C, Galimberti L, Milazzo L, et al. AIDS-associated cryptococcosis: A comparison of epidemiology, clinical features and outcome in the pre- and post-HAART eras. Experience of a single centre in Italy. *HIV Med.* 2009;10(1):6–11.
 40. Hasimoto E Souza LK, Costa CR, De Fátima Lisboa Fernandes O, Abrao FY, Silva TC, Treméa CM, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013 May;46(3):343–7.
 41. Vergara I, Saavedra M, Saravia J, González G, Lorenzana P, Acosta C, et al. Criptococosis del sistema nervioso central Estudio de 32 casos 1975-1991. *Acta Med Colomb.* 1993;18(4):199–210.
 42. Chang CC, Perfect JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis-necessity and/or opportunity? *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Nov 13;29(6):539–45.
 43. Meda J, Kalluvya S, Downs JA, Chofle AA, Seni J, Kidenya B, et al. Cryptococcal meningitis management in Tanzania with strict schedule of serial lumbar punctures using intravenous tubing sets: An operational research study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66(2):31–6.
 44. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):1607–14.
 45. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et

- al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):45–53.
46. Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, et al. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: Correlation with cerebrospinal fluid pressure. *Aids.* 2010;24(3):405–10.
47. Robertson EJ, Najjuka G, Rolfes MA, Akampurira A, Jain N, Anantharanjit J, et al. *Cryptococcus neoformans* ex vivo capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in hiv-associated cryptococcal meningitis. *J Infect Dis.* 2014;209(1):74–82.
48. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: Adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):477–9.
49. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vasquez J, Szuba MJ, et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology.* 1998;17(2):137–42.

A. ANEXO

Tabla de Operacionalización de variables

	Variable	Definición	Naturaleza	Valor	Instrumento de medición
Variables sociodemográficas	Edad	Edad del paciente el día de la punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa discreta	Número de años cumplidos	Registro de historia clínica
	Género	Género del paciente	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Registro de historia clínica
	Procedencia	Lugar de residencia el día de la realización de la punción lumbar diagnóstica.	Cualitativa nominal	Ciudad/Municipio	Registro de historia clínica
Variables inmunológicas	Estado de VIH	Estado del paciente frente a la infección por VIH ya conocido o que se documente durante el periodo de seguimiento mediante detección de anticuerpos, antígeno o carga viral de VIH.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Indeterminado	Registro en historia clínica
	Linfocitos T CD4	Última medición de Linfocitos T CD4 en sangre documentada al terminar el seguimiento.	Cuantitativa discreta	Número de Linfocitos T CD4	Registro en historia clínica
	Linfocitos T CD8	Última medición de Linfocitos T CD8 en sangre documentada al terminar el seguimiento.	Cuantitativa discreta	Número de Linfocitos T CD8	Registro en historia clínica
	Estado inmunológico	Descripción del estado inmunológico del paciente de acuerdo a documentación o no de causa de inmunosupresión.	Cualitativa nominal	Infección por VIH Otra causa de inmunosupresión documentada Inmunocompetente	Registro en historia clínica
Variables clínicas	Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca del paciente el día de la realización de la punción lumbar diagnóstica previa a su realización.	Cuantitativa discreta	Número de latidos/pulsaciones por minuto	Registro en historia clínica
	Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria del paciente el día de la realización de la punción	Cuantitativa discreta	Número de respiraciones por minuto	Registro en historia clínica

		lumbar diagnóstica previa a su realización.			
	Peso	Peso del paciente medido en kilogramos (Kg) al inicio de fase de inducción	Cuantitativa continua	Cantidad de Kg	Registro en historia clínica
	Tiempo de evolución	Número de semanas en las cuales hubo presencia de síntomas/signos por los cuales se decidió realizar la punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa discreta	Menor a 1 1 2 3 Mayor o igual a 4	Registro en historia clínica
	Cefalea	Manifestación de dolor de cabeza/cefalea previo a la punción lumbar diagnóstica	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Alteración de la conciencia	Presencia de somnolencia, estupor, coma, glasgow menor a 15, confusión o desorientación previo a la punción lumbar diagnóstica	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Estado de conciencia	Peor glasgow documentado o calculado previo a la punción lumbar diagnóstica el día de su realización	Cuantitativa discreta	3 a 15	Registro en historia clínica
	Meningismo	Presencia de rigidez nuchal, Kerning, Brudzinski o la descripción de algún signo de irritación meníngea en el paciente previo a la punción lumbar diagnóstica	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Déficit neurológico focal	Descripción de afasia, paresia de alguna parte del cuerpo, alteración sensitiva de alguna parte del cuerpo, alteración de campos visuales, alteración de la audición o alteración de la deglución previo a la punción lumbar diagnóstica	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Crisis epilépticas	Presencia de eventos paroxísticos que se hayan considerado compatibles con crisis epilépticas previo a la realización de punción lumbar diagnóstica	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Clínica de hipertensión endocraneana	Descripción de la presencia de cefalea de predominio nocturno o que aumenta con valsalva, papiledema, parálisis de VI nervio	Cualitativa dictómica	Si/No	Registro en historia clínica

		craneal uni o bilateral, alteracion del estado de conciencia, trida de Cushing (2 de Iso siguientes: hipertensión arterial sistémica, bradicardia, alteración del ritmo respiratorio) o vómito persistente, antes de la realización de punción lumbar diagnóstica			
	Comorbilidades	Antecedente de enfermedad crónica no infecciosa al momento de realización de punción lumbar diagnóstica	Cualitativa nominal	Comorbilidad	Registro en historia clínica
	Infecciones concomitantes	Infecciones activas documentadas, con o sin tratamiento que se documenten durante todo el periodo de seguimiento.	Cualitativa nominal	Infección	Registro en historia clínica
Variables paraclínicas	Hemoglobina	Última medición de hemoglobina en sangre del paciente antes de la realización de punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa continua	cantidad en mg/dL	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Conteo de leucocitos	Última medición de leucocitos en sangre del paciente antes de la realización de punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa continua	cantidad en 10 ⁶ /dL	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Sodio	Última medición de sodio en sangre del paciente antes de la realización de punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa continua		Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Creatinina	Última medición de creatinina en sangre del paciente antes de la realización de punción lumbar diagnóstica.	Cuantitativa continua	cantidad en mg/dL	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
Variables de punción lumbar inicial	Presión de apertura inicial	Presión intracraneana medida al inicio de la punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa continua	cmH ₂ O	Registro en historia clínica
	Presión de cierre inicial	Presión intracraneana medida al final de la punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa continua	cmH ₂ O	Registro en historia clínica

	Xantocromia		Cualitativa dicotómica	Si/No	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Glucorraquia absoluta	Cantidad de glucosa medida en LCR obtenido en punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa continua	cantidad en mg/dL	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Relación glucosa LCR y sérica		Cuantitativa continua	Razón	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Proteínas	Cantidad de proteínas medidas en LCR obtenido en punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa continua	cantidad en mg/dL	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Leucocitos	Cantidad de leucocitos medidos en LCR obtenido en punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa nominal	cantidad en mm3	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
	Eritrocitos	Cantidad de eritrocitos medidos en LCR obtenido en punción lumbar diagnóstica	Cuantitativa nominal	cantidad en mm3	Base de datos de laboratorio de cada institución o Registro en historia clínica
Variables de seguimiento	Punción lumbar terapéutica	Recibimiento de al menos una punción lumbar terapéutica	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Punción lumbar fallida	Recibimiento de al menos una punción lumbar fallida	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Presión de apertura de seguimiento	Presión intracraneana medida al inicio de la primera punción lumbar terapéutica	Cuantitativa continua	cmH2O	Registro en historia clínica
	Presión de cierre de seguimiento	Presión intracraneana medida al final de la primera lumbar terapéutica	Cuantitativa continua	cmH2O	Registro en historia clínica
	Volumen extraído	Descripción de volumen(cc) de LCR extraído/drenado en alguna punción lumbar.	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica

	Presión intracraneana inicial elevada	Presión de apertura inicial mayor a 25 cmH2O	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Presión intracraneana de seguimiento elevada	Presión de apertura de seguimiento mayor a 25 cmH2O	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Cantidad de punciones lumbares	Número de punciones lumbares terapéuticas realizadas al paciente durante el periodo de seguimiento	Cuantitativa discreta	Número de punciones lumbares	Registro en historia clínica
	Tiempo de inicio de tratamiento	Tiempo en la que de inicia la administración de anfotericina B posterior al día de realización de punción lumbar diagnóstica (día 0)	Cuantitativa discreta	Número de días	Registro en historia clínica
	Tratamiento de inducción	Combinación de medicamentos usados durante la mayor parte del tratamiento durante la fase de inducción.	Cualitativa nominal	Anfotericina B + Flucitosina Anfotericina B + Fluconazol Anfotericina B + otra combinación Anfotericina B Sola	Registro en historia clínica
	Duración de seguimiento	Tiempo que estuvo el paciente en seguimiento	Cuantitativa discreta	Número de días	Registro en historia clínica
	Tiempo sin punción lumbar terapéutica	Tiempo transcurrido desde la realización de punción lumbar diagnóstica hasta la primera punción lumbar terapéutica	Cuantitativa discreta	Número de días	Registro en historia clínica
	Tiempo con punción lumbar terapéutica	Tiempo transcurrido desde la realización de la primera punción lumbar terapéutica hasta el fin de seguimiento	Cuantitativa discreta	Número de días	Registro en historia clínica
	Motivo de realización de punción lumbar terapéutica	Motivo descrito de realización de primera punción lumbar terapéutica	Cualitativa nominal	Presión intracraneana inicial elevada Síntomas o Signos compatibles con presión intracraneana elevada. Otro motivo No descrito	Registro en historia clínica
	Motivo de no realización de punción lumbar terapéutica	Motivo descrito por la cual no se realizó punción lumbar terapéutica durante el periodo de seguimiento	Cualitativa nominal	Se difiere su realización Asintomático con presión intracraneana inicial	Registro en historia clínica

				no elevada. Asintomático con presión intracraneana elevada. Contraindicada por clínica Contraindicada por hallazgos de imágenes o laboratorio Paciente no permite su realización. Otro motivo. No descrito.	
	Motivo de fin de seguimiento	Motivo por el cual finaliza el fin de seguimiento	Cualitativa nominal	Suspensión de anfotericina B Mortalidad Realización de punción lumbar para diagnóstico de esterilidad de LCR.	Registro en historia clínica
	Motivo de suspensión de anfotericina B	Motivo por el cual se suspende el tratamiento con anfotericina B	Cualitativa nominal	Por complicación secundaria a su uso Por no disponibilidad Fin de fase de inducción	Registro en historia clínica
Mortalidad	Mortalidad	Fin de seguimiento del paciente debido a muerte	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Letalidad	Tiempo en la que ocurre la muerte del paciente posterior al día de realización de punción lumbar diagnóstica/terapéutica	Cuantitativa discreta	Número de día	Registro en historia clínica
	Causa atribuible de mortalidad diferente a criptococosis	3 investigadores diferentes analizarán la historia clínica de los casos de mortalidad y por mayoría se definirá si hay una causa atribuible de mortalidad diferente a la criptococosis.	Cualitativa dicotómica	Si/No	Registro en historia clínica
	Categoría de causa atribuible de mortalidad	En caso de haber una causa atribuible de mortalidad diferente a Criptococosis se asignará por consenso de 3 investigadores diferentes a una categoría preestablecida la causa atribuible de mortalidad.	Cualitativa nominal	Respiratoria Cardiovascular Tumoral Traumática Infecciosa Reaccion adversa a medicamentos Otra	Registro en historia clínica

B. ANEXO

Tabla de investigadores con acceso a la información por instituciones.

Investigador	Institución
Cesar Augusto Forero Botero	Fundación Clínica Shaio
Patricia María Mercedes Quintero Cusgüen	Hospital Universitario de la Samaritana ESE
Steven Hurtado García	Fundación Clínica Shaio, Hospital Universitario de la Samaritana ESE