



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos.

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en  
Laboratorio Clínico**

**Autor:**

Lara Ruíz, Katheryn Sofía

**Tutor:**

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez

**Riobamba, Ecuador. 2024**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Katheryn Sofía Lara Ruíz, con cédula de ciudadanía 0604192468, autora del trabajo de investigación titulado: Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación



Katheryn Sofía Lara Ruíz

C.I: 0604192468

## **DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR**

Quien suscribe, Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos, bajo la autoría de Katheryn Sofía Lara Ruíz; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los **24** días del mes de **octubre** del **2024**



---

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez

C.I: 1757161482

## **CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos, presentado por Katheryn Sofía Lara Ruíz, con cédula de identidad número 0604192468, bajo la tutoría de Mgs. María del Carmen Cordovéz; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba

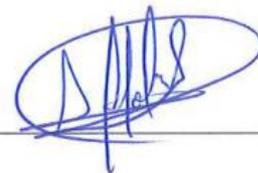
Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**





Dirección  
Académica  
VICE RECTORADO ACADÉMICO

*en movimiento*



UNACH-RGF-01-04-08.17  
VERSIÓN 01: 06-09-2021

## CERTIFICACIÓN

Que, **Lara Ruiz Katheryn Sofía** con CC: **0604192468**, estudiante de la Carrera Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **“Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos”**, cumple con el 8%, de acuerdo al reporte del sistema Antiplagio **Turnitin**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 14 de octubre de 2024

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez  
**TUTORA**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por haber puesto en mi camino la carrera de Laboratorio Clínico y no dejarme caer en ningún momento, enseñándome a madurar con el paso del tiempo para lograr ser una buena profesional e iluminarme siempre con cada uno de los conocimientos que he adquirido durante 5 años. A mi madre Lorena, mi padre Renato y a mi hermano Alejandro, por nunca dejarme sola en el camino hacia la universidad o hacia mis prácticas y siempre haberme acompañado permaneciendo junto a mi, aun cuando parecía que todo iba mal.

Docentes y amigos que me brindaron su ayuda al compartir su conocimiento, sus experiencias y sus valiosos consejos. A todas aquellas personas que hace 5 años me ayudaron a entrar a la Universidad y a elegir una de las mejores carreras que ha tenido su merecido reconocimiento. A mi persona, por demostrarme día a día que esta es mi vocación.

Lara Ruíz Katheryn Sofía

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a la Universidad Nacional de Chimborazo por haberme permitido formar parte de su gran enseñanza, específicamente a mi carrera, Laboratorio Clínico, a todas las personas que conocí desde el primer día de nivelación, a mis amistades de todos estos años por haber compartido esenciales conocimientos.

A cada uno de mis docentes por su paciencia y manera de enseñar tan gratificante, especialmente a mi tutora Mgs. María del Carmen. Finalmente, a cada una de las personas que se quedaron a mi lado cuando más los necesitaba, por ayudarme a cumplir uno de mis sueños y objetivos más importantes de mi vida.

Lara Ruíz Katheryn Sofía

## ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Resumen	
Abstract	
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	16
Generalidades de la meningitis micótica y agentes causales .....	16
Cryptococcus neoformans.....	16
Candida albicans .....	18
Coccidioides immitis .....	18
Factores de riesgo.....	19
Manifestaciones clínicas .....	20
Epidemiología .....	21
Prevención.....	22
Diagnóstico de laboratorio .....	23
Estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) .....	24
Examen físico .....	24
Examen directo .....	24
Examen citológico: Recuento celular y diferencial .....	24
Examen bioquímico .....	25
Examen microbiológico.....	26
Reacción en Cadena de la Polimerasa.....	28
Tratamiento .....	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	30
Tipo de investigación .....	30
Población y muestra .....	30
Método de estudio .....	31

Técnicas y procedimientos .....	31
Consideraciones Éticas.....	32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	34
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES .....	46
BIBLIOGRAFÍA .....	47

## RESUMEN

La meningitis micótica sigue siendo infrecuente, no obstante, es importante estar alerta ante cualquier síntoma, especialmente al tener un sistema inmunológico debilitado porque cursa como un cuadro clínico crónico, grave y llegar a la muerte. Esta investigación se realizó mediante revisión bibliográfica, con el objetivo de recopilar información científica sobre la meningitis micótica en cuanto a su comportamiento clínico y de laboratorio. Estudio de tipo descriptivo, documental, retrospectivo, donde se revisaron 53 artículos científicos y quedaron seleccionados 15 por medio de criterios de inclusión y exclusión. La información fue buscada en bases de datos como Scielo, Elsevier, LILACS, Medigraphic, Dialnet, BVS. Con el análisis y discusión de los diferentes autores se concluyó el estudio, lográndose los objetivos propuestos, en donde se evidenció que la criptococosis meníngea es la más frecuente, aunque existen otros hongos capaces también de producir infección en el Sistema Nervioso Central, como son los géneros *Candida*, *Coccidioides* e *Histoplasma*. Dentro de las pruebas de laboratorio más utilizadas para llegar al diagnóstico de la enfermedad están los métodos microbiológicos convencionales como el examen directo con tinta china, Gram, Giemsa, KOH, medios cultivo micológicos, tinción de PAS y Grocott y la PCR. La irritación meníngea, alteraciones del estado mental, hipertensión endocraneal, hidrocefalia, parálisis de pares craneales y convulsión sobresalen como manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas a la inmunosupresión. El sexo masculino y la edad entre la segunda y quinta década de la vida predominaron, aunque además puede aparecer en los extremos de la vida.

**Palabras claves:** meningitis, hongos, inmunosupresión, tinciones

## ABSTRACT

Fungal meningitis is still uncommon; however, it is important to be alert to any symptoms, especially when having a weakened immune system, because it presents as a chronic, severe clinical picture and can lead to death. This research was carried out by means of a bibliographic review, with the aim of gathering scientific information on mycotic meningitis in terms of its clinical and laboratory behavior. It was a descriptive, documentary, retrospective study where 53 scientific articles were reviewed and 15 were selected by inclusion and exclusion criteria. The information was searched in databases such as Scielo, Elsevier, LILACS, Medigraphic, Dialnet, and BVS. With the analysis and discussion of the different authors, the study was concluded, achieving the proposed objectives, where it was evidenced that meningeal cryptococcosis is the most frequent, although there are other fungi capable of producing infection in the Central Nervous System, such as *Candida*, *Coccidioides*, and *Histoplasma*. Among the laboratory tests most commonly used to diagnose the disease are conventional microbiological methods such as direct examination with India ink, Gram, Giemsa, KOH, mycological culture media, PAS, and Grocott staining and PCR. Meningeal irritation, mental status alterations, endocranial hypertension, hydrocephalus, cranial nerve palsies, and seizures stand out as the most frequent clinical manifestations associated with immunosuppression. Male sex and age between the second and fifth decade of life predominated, although it can also appear at the extremes of life.

**Keywords:** meningitis, fungi, immunosuppression, stains, staining



Revised by  
Mario N. Salazar

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La meningitis es una inflamación de tipo infecciosa que se produce en las membranas meníngeas, las cuales rodean la médula espinal y el cerebro dándole protección. Puede deberse a la presencia de bacterias, virus, hongos o parásitos. Pero también en muy pocos casos puede deberse a causas no infecciosas como a medicamentos, traumatismos, cáncer o metástasis cerebral<sup>1</sup>.

Esta patología es un problema para la salud pública a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), presenta una tasa de letalidad alta, dejando en la mayoría de los casos a largo plazo secuelas graves, tales como, problemas de visión, audición, trastornos en la comunicación, memoria y convulsiones<sup>2</sup>.

Mayormente el contagio de la meningitis bacteriana o viral es de una persona a otra por vía respiratoria, la primera es causada fundamentalmente por el *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y otras. Mientras que la segunda por el virus de la parotiditis y enterovirus. Las de tipo micótica y parasitaria son causadas por el *Cryptococcus neoformans* y la *Naegleria fowleri* respectivamente<sup>2</sup>.

Esta inflamación a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) puede adquirirla cualquier persona, sin embargo, más propensas son aquellas que tienen un sistema inmunitario deficiente. La meningitis Criptocócica (MC) en África se reporta con una alta prevalencia ya que es una zona endémica del virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y por ende mayor cantidad de personas inmunodeprimidas, lo que provoca una mortalidad del 10-15% en este grupo poblacional, a pesar de que es una infección que puede ser prevenible<sup>3</sup>.

Algunos países han sido notificados con 12 casos de meningitis micóticas invasivas, como Estados Unidos (5), Francia (4) y Reino Unido (3), por lo que están siendo monitoreados actualmente por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) durante mayo-junio del año actual. Todos los pacientes están relacionados con la peregrinación Umrah- peregrinación islámica a La Meca de Arabia Saudí y sin antecedentes de vacunación<sup>4</sup>.

En Asia la mortalidad, a causa de la meningitis micótica, persiste en un 55% con el uso de tratamientos de monoterapia con concentraciones altas de antifúngicos como son el Anfotericina B y el Fluconazol. Varios resultados de estudios asocian una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con VIH y MC por el uso de terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA), lo que hace disminuir la carga viral en el paciente y mejorar el sistema inmunológico para enfrentar este tipo de infección. A pesar de esto quedan muchas zonas con alta prevalencia de esta patología sin acceso a TARGA<sup>5</sup>.

En el 2023, en Australia, se reportaron 20 pacientes con meningitis criptocócica invasiva, superando los 14 casos del año anterior. El uso de la vacuna conjugada ha disminuido la incidencia de la enfermedad de 700 a 208 casos entre el 2001 al 2012<sup>6</sup>.

La OMS reportó en el 2023 un brote de meningitis micótica en Tamaulipas, México, diagnosticándose mediante los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 5 pacientes femeninas que habían sido intervenidas quirúrgicamente en dos clínicas privadas en dicha frontera a través de anestesia raquídea. Siguiendo esta notificación el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos de México, continuo con la búsqueda de más casos hasta llegar a 20 con esta patología por el hongo *Fusarium solani*. Infección poco frecuente, pero puede deberse a instrumental contaminado por patógenos micóticos y generalmente llega a ser mortal<sup>7</sup>.

También en Durango, México, fueron notificados en el 2019 con meningitis 170 casos. La mayoría fue de tipo bacteriana con 150 pacientes confirmados y el resto fueron de tipo micótica<sup>8</sup>.

El *Cryptococcus neoformans* tiene una distribución amplia a nivel mundial, según lo referido en la literatura revisada. En Cuba también existen reportes de la presencia de este hongo en la región oriental y occidental de Cuba donde existe un caso notorio de una paciente de 60 años que inicio con cefalea intensa y fiebre, no se diagnosticó la enfermedad hasta pasado 2 meses cuando comenzó con complicaciones y fallece, evidenciándose una neoplasia oculta en la realización de la necropsia, es decir tenía una causa de inmunodepresión para presentar este tipo de infección<sup>9</sup>.

En Argentina también se describen casos de meningitis micótica por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides*, presentando todos los pacientes similares manifestaciones clínicas de la enfermedad, sin embargo, estos pacientes no presentaban un sistema inmune comprometido ni eran VIH positivos<sup>10</sup>.

Dentro del Ecuador en 2018, se confirmaron casos de meningitis meningocócica, dos años después el grupo etario más afectado fue el de 51 a 65 años, con un total de cinco casos. Actualmente no se han reportado nuevos casos, sin embargo, es importante mencionar el apoyo diagnóstico realizado por pruebas de laboratorio y aspectos clínicos de la meningitis micótica tomando en cuenta que esta patología se describe con mayor frecuencia en personas con sistemas inmunológicos débiles, por lo que se debe prestar mucha atención a la sintomatología ya que puede ser confundida con otro tipo de meningitis<sup>11</sup>.

La meningitis micótica es una patología poco frecuente y generalmente producida por el *Cryptococcus neoformans*, que tiene un neurotropismo por el tejido del SNC, llegando a este por diseminación sanguínea a partir de un foco pulmonar en personas susceptibles, es decir con un sistema inmunológico deficiente; el dolor de cabeza, la rigidez en el cuello, fiebre alta, náuseas, vómitos, fotofobia, somnolencia, confusión mental son signos y síntomas que abarca esta enfermedad, pero además puede llegar a complicaciones graves como derrames cerebrales<sup>12,13</sup>.

Al no ser diagnosticada o tratada de manera oportuna, puede llegar a ser fatal o dejar secuelas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes tanto físicas como mentales, las mismas que pueden ser permanentes; por estos motivos es fundamental la atención médica inmediata según la OMS<sup>14</sup>.

Los resultados obtenidos en la investigación podrán ayudar a mejorar el conocimiento tanto de estudiantes como profesionales de la salud, sobre el diagnóstico clínico y de laboratorio de forma temprana de la meningitis micótica, para llegar a un tratamiento oportuno y eficaz, evitando así complicaciones o muerte de los pacientes afectados.

Se puede notar que hay grandes de investigaciones publicadas respecto a la meningitis micótica, cuya información es diversa y abarca diferentes enfoques en cuanto al tema planteado, por lo que es conveniente tener el contenido sintetizado para mejorar la comprensión específica que fortalezca el conocimiento del profesional de laboratorio.

Por lo tanto, ¿Es eficiente y útil la investigación sobre las pruebas de laboratorio y aspectos clínicos de la meningitis micótica que pueden ayudar en un futuro como apoyo diagnóstico?

El presente trabajo tiene como objetivo principal investigar las diferentes pruebas de laboratorio y aspectos clínicos de la meningitis micótica como ayuda al diagnóstico de esta infección, mediante revisión bibliográfica, para la identificación temprana de la misma que es crucial en la personalización del enfoque terapéutico y mejoramiento de los resultados clínicos, por lo que se dará respuesta en 3 acápites:

- Distinguir las pruebas de laboratorio como ayuda al diagnóstico de la meningitis micótica, por medio de la indagación en base de datos científicos.
- Recopilar información sobre las manifestaciones clínicas y factores de riesgo asociados a la meningitis micótica a través de la revisión de fuentes bibliográficas.
- Analizar en que sexo y grupo de edad se presenta con mayor frecuencia la meningitis micótica mediante la revisión de la literatura científica.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### Generalidades de la meningitis micótica y agentes causales

Las membranas meníngeas rodean y dan protección a la médula espinal y el cerebro. Cuando estas se inflaman se les conoce como meningitis, que puede ser por causas diversas como de tipo infecciosa (bacterias, virus, hongos, parásitos) y no infecciosa (medicamentos, traumatismos, cáncer)<sup>1</sup>. Las causadas por hongos se conocen como meningitis micótica o fúngica, ocasionadas por *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* y *Coccidioides immitis* con mayor frecuencia entre todos los hongos.

#### • *Cryptococcus neoformans*

Se trata de una levadura que cuenta con cápsulas de polisacáridos. Su distribución es a nivel mundial, en la naturaleza y se aísla con mayor facilidad en el excremento de las aves, por lo tanto, la criptococosis aparece luego de ser inhaladas las levaduras secas al igual que las basidiosporas de mayor tamaño. Las levaduras neurotrópicas que ingresan a los pulmones suelen llegar al sistema nervioso central, donde pueden provocar meningoencefalitis. Sin embargo, también tienen la capacidad de afectar otros órganos, como la piel, los ojos o la próstata<sup>15</sup>.

*Cryptococcus neoformans* puede aparecer en personas con un sistema inmunológico sano, pero es mucho más común en aquellos que tienen VIH/SIDA, cánceres hematológicos u otras condiciones que debilitan el sistema inmunitario. Por otro lado, la criptococosis causada por *Cryptococcus gattii* es menos frecuente y suele presentarse en personas que parecen tener un sistema inmunológico normal<sup>15</sup>.

En base a la morfología e identificación de este hongo las colonias en medios de cultivos son mucoides y blancas en un término de 2 a 3 días. Microscópicamente, tanto del cultivo o de la muestra clínica, las levaduras presentan una forma esférica en gemación con un diámetro de 5 a 10 um, las cuales son rodeadas por una cápsula gruesa que no capta colorantes (Anexos 1 y 2)<sup>15</sup>.

*C. neoformans* y *C. gattii* se distinguen de otras especies no patógenas debido a su capacidad para crecer a 37°C y producir la enzima lactasa, que oxida fenoles y facilita la formación de melanina a partir de ciertos compuestos fenólicos como las catecolaminas. Tanto la cápsula que rodea a estos hongos como esta enzima son factores clave en su virulencia. Para identificar estos microorganismos en humanos, se verifica la producción de lactasa o se analizan características específicas relacionadas con la asimilación de carbohidratos<sup>15</sup>.

La infección comienza cuando se inhalan levaduras que, en su estado natural, están secas, tienen una cápsula mínima y pueden dispersarse fácilmente en el aire. La infección pulmonar inicial puede no mostrar síntomas o imitar una infección respiratoria similar a la gripe, que generalmente mejora por sí sola. En personas con el sistema inmunológico debilitado, las levaduras pueden proliferar y propagarse a otras partes del cuerpo, siendo el sistema nervioso central un destino común, donde causan meningitis y encefalitis criptocócica<sup>15</sup>.

- ***Histoplasma capsulatum***

Es un hongo dimórfico, es decir, levaduriforme a 37 °C y en los tejidos, además de filamentoso a 25 °C, no posee cápsula. Se aísla en ambientes que cuentan con una gran cantidad de excremento de aves, principalmente en el centro y este de Estados Unidos, sin embargo, también ha sido identificado en Canadá, México y Sudamérica<sup>16</sup>.

Al inhalar las conidias contenidas en los cuerpos fructíferos se produce la infección y el pulmón es el principal sitio ya que la temperatura es mayor dentro de estos a diferencia del medio ambiente por lo que las esporas crecen como células de levadura haploide unicelular, posteriormente son fagocitadas los macrófagos alveolares, sin embargo, el hongo sobrevive en los fagosomas de los macrófagos<sup>16</sup>.

Es de gran importancia mencionar que la meningitis a causa de este hongo se presenta como meningitis linfocitaria crónica, pero el 17% de líquidos cefalorraquídeos (LCR) son normales en la primera punción lumbar y la diseminación se produce en órganos como el hígado, bazo, tracto intestinal, endocardio y glándula suprarrenal. De igual manera el *H.capsulatum* afecta específicamente a pacientes inmunocompetentes, sin embargo, el

riesgo de muerte es muy importante en la variante diseminada y en casos que se relacionan con el SIDA, de igual manera en pacientes con compromisos meningo-cerebrales<sup>16,17</sup>.

#### • *Candida albicans*

La meningitis por *Candida albicans*, aparece en casos de sepsis, su aparición es tardía en el caso de bebés con bajo peso, por lo que también son difíciles de diagnosticar por una variabilidad de síntomas, pudiendo llegar a la dificultad respiratoria y requerimiento de oxígeno que en ocasiones llegan hasta la ventilación mecánica. El microorganismo normalmente vive dentro del cuerpo y en la piel de las personas sin causar ningún problema. Sin embargo, con la presencia de factores predisponentes, puede provocar infecciones por vía endógena y de forma exógena con menor frecuencia<sup>18,19</sup>.

La literatura menciona que varios hongos como *Cryptococcus* y *Coccidioides* son causantes de la meningitis, pero en el recién nacido (RN) la infección sistémica es específicamente por *Candida albicans*, aun así, en casos de meningitis concurrente esta no se descubre sino hasta realizar una autopsia por el mayor riesgo de muerte y alteración en el desarrollo neural<sup>18</sup>.

En cultivo, las especies de *Candida* se desarrollan como levaduras ovaladas que se dividen en yemas, con un tamaño que varía entre 3 y 6  $\mu\text{m}$  de diámetro. Forman estructuras llamadas pseudohifas (Anexo 3), cuando la célula en gemación continúa creciendo sin separarse. Este hongo en agar Sabouraud, después de 24 horas a 37°C o a temperatura ambiente, forma colonias suaves de color crema que tienen un olor característico a levadura<sup>15</sup>.

#### • *Coccidioides immitis*

Agente causante de la coccidioidomicosis, con mayor prevalencia en el norte de México, siendo así una de las neuro infecciones más compatibles con el cuadro de la meningitis crónica. En 1842 fue reportado en Argentina el primer caso de la era moderna, como un protozoario, pero en 1900 fue clasificado como un hongo y aislado del LCR en 1936 de un paciente con meningitis<sup>20</sup>.

*C. inmitis* es un hongo filamentoso que pertenece al filo Acomycota. Crece en el suelo como saprófito y filamentoso, produce esporas asexuales: artrosporas o artroconidias constituyendo estas las formas infecciosas. Éstas crecen en los tejidos y líquidos orgánicos del individuo infectado, transformándose en esférula, en las cuales, en su interior, desarrollan endosporas infecciosas que a la vez liberan y diseminan en el tejido colindante o a través del torrente circulatorio dando lugar a nuevas células<sup>21</sup>. En medios de cultivo fúngicos las colonias adquieren un aspecto veloso, color blanco o gris (Anexo 4) y microscópicamente se observan hifas delgadas donde los artroconidios son de forma rectangular, paredes gruesas y con núcleos<sup>21</sup>.

### **Factores de riesgo**

Cualquier persona puede contraer meningitis micótica, pero aquellas, con el sistema inmunitario debilitado tienen un riesgo más alto. Ciertas afecciones, medicamentos y procedimientos quirúrgicos también debilitan la capacidad inmunitaria del organismo, como el uso de los esteroides, los inmunosupresores administrados luego del trasplante de órganos y el tratamiento para la artritis reumatoide, entre otros. La infección por el VIH y el cáncer son ejemplos de afecciones que pueden debilitar el sistema inmune<sup>19</sup>.

Las enfermedades autoinmunes, hematológicas y diabetes mellitus también se consideran como factores de riesgo debido a que altera el funcionamiento de la inmunidad humoral y celular, aunque al utilizar un tratamiento de inmunosupresores puede ser aún más difícil de determinar<sup>22</sup>.

Otro de los factores de riesgo es el suelo contaminado con excremento de aves, por ello es importante mencionar que este es uno de los reservorios del *Cryptococcus neoformans*, así mismo otros reservorios son los humanos, mientras que los hospedadores también son los humanos, animales como bovinos, felinos, canes. Básicamente este hongo sobrevive en forma de esporas que son aún más infectivas que las células en forma de levadura<sup>23</sup>.

En individuos con inmunidad conservada estos hongos oportunistas pueden penetrar al organismo, llegar hasta el pulmón y tener una resolución espontánea de forma asintomática. En el caso del *C. neoformans* se conoce que tiene un neurotropismo por el SNC y llega a

este por diseminación hematológica, lo que hace que la forma clínica más frecuente de presentación del mismo sea la meningitis observada fundamentalmente en pacientes con inmunosupresión<sup>24</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

La meningitis criptocócica puede tener un curso fluctuante durante largos períodos, pero sin tratamiento, todos los casos eventualmente son fatales. Se estima que entre el 5% y el 8% de las personas con SIDA desarrollan este tipo de infección, que además no se transmite de persona a persona<sup>15</sup>.

La principal manifestación clínica de esta enfermedad es la meningitis crónica, imitando otras condiciones como tumores cerebrales, abscesos, enfermedades degenerativas del SNC, o meningitis causada por micobacterias. En el estudio del líquido cefalorraquídeo, es común encontrar un aumento de la presión, de las proteínas y el número de células, mientras que el nivel de glucosa suele ser normal o reducido. Los síntomas que presentan los pacientes con mayor frecuencia son el dolor de cabeza, rigidez de cuello y confusión. También pueden presentarse lesiones en la piel, los pulmones u otros órganos<sup>15</sup>.

Los signos y síntomas se desarrollan en varias semanas, sin embargo, existen casos de pacientes que mantienen sintomatología aguda. Los pacientes con meningitis micótica presentan cefalea, alteraciones del estado mental, náuseas, vómito, deterioros tanto visual como auditivo e irritación meníngea<sup>25</sup>.

Por otra parte, la meningitis a causa de *Candida spp* es similar a la meningitis bacteriana, es decir que también se presenta fiebre, rigidez del cuello, cefalea, pero puede volverse crónica y los síntomas emulan afecciones como meningitis tuberculosa, es por esta razón que el diagnóstico suele retrasarse algunos meses. La candidiasis sistémica suele aparecer principalmente cuando se usan corticoesteroides y otros medicamentos que deprimen el sistema inmunológico durante un período prolongado. También es común en personas con enfermedades hematológicas como leucemia, linfoma y anemia aplásica, así como en quienes tienen enfermedad granulomatosa crónica<sup>15,26</sup>.

La Histoplasmosis del SNC también incluyen una serie de signos y síntomas como encefalitis, mielopatía, abscesos o llegar a la histoplasmosis ocular que al inicio de la enfermedad no hay sintomatología, pero si se prolonga en el tiempo sin tratamiento alguno, el paciente podría presentar pérdida de visión o visualizar las líneas rectas de forma onduladas o torcidas. Pero también la forma diseminada severa se observa con mayor frecuencia en lactantes, ancianos y aquellos con sistemas inmunitarios debilitados, como los que tienen SIDA<sup>15,27</sup>.

Esta forma de la enfermedad tiende a atacar el sistema reticuloendotelial, causando síntomas como inflamación de los ganglios linfáticos, agrandamiento del bazo y del hígado, fiebre alta, anemia y una alta tasa de mortalidad si no se recibe tratamiento antimicótico. También pueden aparecer úlceras en las membranas mucosas de la nariz, la boca, la lengua y los intestinos. En estas personas, los estudios histológicos a menudo muestran áreas de necrosis localizadas dentro de granulomas en varios órganos<sup>15</sup>.

La meningitis causada por *Coccidioides immitis* no presenta una gran variedad de síntomas ni signos, por lo que existe un porcentaje de pacientes que presentan un cuadro similar a los resfriados comunes después de 3 semanas que se haya adquirido esta infección, pero al ser más grave y desarrollarse en el SNC se encuentran síndromes neurológicos, abscesos cerebrales, vasculitis infecciosa y afección a la médula espinal<sup>20</sup>.

## **Epidemiología**

La meningitis causada por *Cryptococcus neoformans* fue descrita en el siglo XIX, aproximadamente en el año 1890 y para el siglo XX se presentó el primer caso de meningitis micótica por este hongo. Cada año se reportan cerca de 223 100 de casos nuevos y alrededor de 181 000 muertes relacionadas con pacientes VIH positivos<sup>22</sup>.

*Coccidioides immitis* se reportó en áreas endémicas como en regiones occidentales con latitudes de 40 grados al sur y al norte, de igual forma se ven afectadas regiones bajas de Sonora y todo el norte de México, donde existen también áreas que mantienen un calor intenso con menos de 15 cm<sup>3</sup> de agua al año, de igual manera al sur de Estados Unidos en Arizona, Texas, California<sup>22</sup>.

La población mayormente expuesta con mayor riesgo es aquella que tiene una inmunidad celular afectada, como pacientes con VIH, embarazo durante el segundo o tercer trimestre, leucemia y tratamientos con corticoesteroides<sup>22</sup>.

En el medio intrahospitalario *Candida spp* ocupa el tercer puesto causante de meningitis en el recién nacido pretérmino que adquiere una sepsis neonatal tardía, la cual es definida como aquella que ocurre después de 72h de vida. En los servicios de neonatología la *Candida albicans* tiene una incidencia del 58% de los aislados microbiológicos<sup>28</sup>.

En América Latina la criptococosis meníngea se encuentra con tasas altas de mortalidad, asociándose a pacientes VIH (55 000 casos anualmente), donde la población masculina se ve más afectada con un 80% obteniendo una media en la edad aproximada de 36 años<sup>29</sup>. En Centro y Sudamérica, el 75% de los pacientes con meningitis micótica, procedían de Europa con una edad media de 35 años y sexo masculino. Todos portaban el VIH, además de uso de drogas intravenosas<sup>30</sup>.

En el Hospital Eugenio Espejo, Ecuador, entre el año 2016-2017, fueron atendidos varios pacientes con meningitis criptocócica donde predominó el sexo masculino y 31 años como edad promedio, cuya sintomatología y diagnóstico se desarrollaron en 8 semanas<sup>31</sup>.

## **Prevención**

La OMS ha establecido diferentes directrices desde el 2018, a modo de que recomienda a personas que presenten VIH y un recuento de linfocitos T CD<sub>4</sub> < 200 células/mm<sup>3</sup> deben someterse a un tamizaje con la prueba del antígeno criptocócico y de ser un resultado positivo se debe evaluar con cuidado la sintomatología de meningitis micótica<sup>32,33</sup>.

El uso de desinfectantes como alcohol etílico al 70%, la clorhexidina al 0,5%, compuestos yodóforos y fenólicos son muy utilizados para inhibir el *C. neoformans*. Es importante mencionar que este hongo no se puede desarrollar por encima de los 40°C y con calor seco de 170 °C por 2 horas muere<sup>34</sup>.

En las profesiones expuestas a hongos causantes de meningitis se deben tener en cuenta medidas preventivas generales como el orden, desinfección y limpieza del lugar de trabajo al igual que de los equipos y demás herramientas. Se debe evitar el polvo y realizar una buena práctica de higiene de manos, limpieza y desinfección de heridas. En caso de cualquier infección micótica usar antifúngicos como fluconazol, itraconazol como opción para la prevención de la infección micótica a nivel del SNC<sup>34</sup>.

En el laboratorio cumplir con las normas de bioseguridad como el uso de guantes, mascarillas, gafas de protección para evitar la contaminación con esporas del hongo y la inoculación accidental con instrumentos contaminados. Los especímenes que con mayor frecuencia se trabajan a nivel del laboratorio para el cultivo del hongo son el LCR, orina, sangre, secreciones oculares, medula ósea, cerebro y membranas mucosas. Se debe utilizar en todo momento la cabina de seguridad biológica evitando salpicaduras y generación de aerosoles<sup>34</sup>.

### **Diagnóstico de laboratorio**

Una de las principales pruebas de laboratorio que se deben realizar es el estudio del LCR (citoquímico y microbiológico), además de hemocultivos seriados<sup>31</sup>. El diagnóstico confirmatorio se obtiene con la demostración de la presencia de las formas celulares micóticas en el LCR<sup>22</sup>.

El LCR se forma en los plexos coroideos y ventrículos laterales, un adulto tiene un volumen de 90 a 150 mL de LCR, un RN tiene tan sólo 10 a 60 mL de LCR, el mismo que puede duplicarse en la adolescencia, la obtención de esta muestra se realiza con una técnica sencilla denominada punción lumbar que se basa en introducir un catéter a nivel de las vértebras L3-4 o L4-5 hasta llegar al espacio subaracnoideo espinal, esta técnica siempre es realizada por el médico y no el laboratorista, teniendo un mínimo de complicaciones<sup>35</sup>.

## **Estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR)**

### **Examen físico**

El LCR normal se describe como “agua de roca”, totalmente transparente. Según el aspecto de este, traduce alguna patología como cuando es de aspecto lechoso o turbio sugiere un aumento del contenido proteico o lipídico, pero a la vez indicar una infección por la presencia de glóbulos blancos; si es sanguinolento quiere decir que hay posible hemorragia cerebral o que fue una punción traumática<sup>35</sup>.

En caso de ser xantocrómico (sobrenadante rosado, anaranjado o de color amarillo), es indicativo de la presencia de productos de la degradación del eritrocito, pero también se puede deber al aumento de los niveles séricos de bilirrubina, carotenos y melatonina en caso de ser por metástasis cerebral de un melanoma y de color amarillo se debe a la oxihemoglobina en pequeñas cantidades; el anaranjado por una hemólisis intensa. El LCR dependiendo de su aspecto, se puede informar como: normal, hemolizado, turbio o con xantocromía (Anexo 5)<sup>35</sup>.

### **Examen directo**

Se pueden observar hematíes, leucocitos, hongos, colocando una gota del sedimento de LCR en la placa portaobjetos y un cubreobjetos, se observa en el microscopio con lente de 40x y se reporta el número de leucocitos y hematíes por campos en rangos de dos a tres células<sup>36</sup>.

### **Examen citológico: Recuento celular y diferencial**

Se cuentan los leucocitos y los hematíes, sin embargo, si el recuento de leucocitos es mayor al rango normal se debe diluir la muestra, en el anexo 7 se observan algunas de las diluciones para el análisis de LCR.

El LCR debe ser homogeneizado suavemente con inversiones de la muestra contenida en el tubo a modo que se suspendan las células, luego se transfiere a la cámara de Neubauer, llenando el espacio entre el cubre-hematímetro evitando la formación de burbujas de aire, se debe cargar en ambos retículos y se colocar en una placa Petri con papel filtro húmedo por 5 minutos para que los leucocitos se sedimenten<sup>36</sup>.

Posteriormente se coloca la placa en la platina del microscopio usando el objetivo de 10X para visualizar el área de lectura ajustando la iluminación y el condensador. La celularidad debe ser igual en ambos retículos de la cámara. El recuento se realiza en los 9 cuadrantes que contiene la muestra sin diluir ya que en un LCR incoloro puede haber poca celularidad, sin embargo, si este es turbio se cuenta con la muestra diluida hasta 1:10 con solución fisiológica 0,9% o líquido de Turk y solamente se cuentan los 4 cuadrantes esquineros de la cámara de Neubauer considerando el factor de dilución en el cálculo<sup>36</sup>.

Al tener una muestra sanguinolenta por una punción lumbar traumática se debe hacer una corrección de leucocitos, misma que se puede hacer de dos formas dependiendo del resultado<sup>36</sup>:

- Al tener el recuento de hematíes y leucocitos en sangre se considera normal por lo tanto se debe descontar un leucocito en LCR por cada 700 hematíes.
- Cuando el recuento es anormal se debe multiplicar leucocitos en sangre x Hematíes en LCR dividido para hematíes en sangre.

Para el recuento diferencial se debe realizar un extendido teñido con Tinción de Wright, con previa centrifugación a 1 000 rpm durante 4 minutos, donde se debe establecer la línea celular predominante, por ejemplo, las infecciones bacterianas generalmente se asocian con la presencia de leucocitos polimorfonucleares (50-10000 células), mientras que las fúngicas (50-500 células) y las víricas a predominio de linfocitos (50-1000 células)<sup>36</sup>.

### **Examen bioquímico**

Este estudio valora principalmente la glucosa y proteínas, se realizan en equipos automatizados ofreciendo un resultado normal en el caso de la glucosa de 60-70% de la concentración plasmática. Del 50-80 mg/dL en adultos y una concentración disminuida en el caso de meningitis micótica. Mientras que en el caso de proteínas la concentración normal es de 0,15 a 0,45 g/L en adultos, y se reportan valores elevados en meningitis, hemorragia y esclerosis múltiple<sup>36,37</sup>.

La concentración de cloro es de 120-127mmol/L en las meningitis agudas, disminuyendo con mayor frecuencia en meningitis tuberculosa. El lactato es de gran importancia ya que las concentraciones de LCR son en gran medida independientes del lactato sérico porque este se ioniza a valores de pH normales. Lactato deshidrogenasa (LDH) tiene un intervalo de referencia de 5-25 UI/L procediendo por difusión pasiva desde la sangre a través de la barrera hematoencefálica<sup>36</sup>. En el anexo 7 se observa el estudio bioquímico de diferentes tipos de meningitis.

### **Examen microbiológico**

La microbiología es uno de los aspectos más importantes dentro del análisis de LCR, para ellos hay una variedad de pruebas dentro del laboratorio para la identificación de los agentes microbiológicos tomando en cuenta que algunas son de rápida detección para los diagnósticos iniciales y otras con mayor tiempo para los diagnósticos definitivos<sup>36</sup>.

Las tinciones que se realizan varían independientemente de lo que se desee buscar por ejemplo al realizar una tinción Gram se encontrarán solamente levaduras Gram positivas y no permite visualizar la cápsula del *C. neoformans* como se manifiesta en el anexo 1 mediante la tinción de tinta china o nigrosina, donde se observa la célula esférica, elíptica u ovalada con halo de contorno liso que constituye la cápsula de polisacáridos extracelular<sup>36</sup>.

La coloración de Gram sirve también para las Candidiasis donde se observan las blastosporas y las pseudohifas grampositivas y con la nigrosina no se observa cápsula alguna porque no la posee<sup>36</sup>.

El *H. capsulatum* es un hongo dimórfico que se observa tanto la fase levaduriforme en el LCR como en la siembra en medios de cultivo. Mediante la coloración de Giemsa las levaduras de este microorganismo se observan pequeñas (2 a 3 µm), redondas, con el núcleo teñido de violeta oscuro y el citoplasma en azul tenue, casi incoloro y dentro de los macrófagos. También se ha empleado el blanco de calcoflúor. Cuando se observan levaduras intracelulares con las características mencionadas es altamente sugestiva de una histoplasmosis<sup>36</sup>.

El *Cryptococcus neoformans* crece bien en la mayoría de los medios de cultivo empleados en los laboratorios de micología. En agar Sabouraud o en agar extracto de malta, las colonias se desarrollan de 36-72 hs a temperaturas entre 25-30 °C o a 37 °C, son de color blanco amarillento a crema las colonias y se tornan al envejecer más oscuras, de aspecto mucoso, poco elevadas, brillantes, de bordes enteros y húmedas<sup>38</sup>.

La siembra en agar Chocolate a 37°C en atmósfera de CO<sub>2</sub> estimula *in vitro* la formación de la cápsula del *C. neoformans*, mientras que en agar Sabouraud o extracto de malta el tamaño de la cápsula disminuye en pasajes sucesivos<sup>38</sup>. Este microorganismo fisiológicamente asimila el inositol, los carbohidratos no los fermenta, produce ureasa (enzima que alcaliniza el medio actuando sobre la urea) y fenoloxidasa (enzima capaz de oxidar sustratos difenólicos convirtiéndolos en melanina)<sup>38</sup>.

Además, la muestra puede sembrarse en agar Sangre o Sabouraud con cloranfenicol o sin este, pero no se debe de añadir la cicloheximida pues inhibe su crecimiento, incubando a 30°C durante 48 a 72 horas como mínimo, pues no se deben dar como negativos los cultivos hasta pasadas 3 semanas e ir acompañados con Hemocultivos<sup>38</sup>.

Después de obtenido el cultivo se debe de realizar también la tinción de tinta china o nigrosina para corroborar el diagnóstico presuntivo realizado con el examen directo, donde se observarán nuevamente las blastoconidias y la cápsula. Cabe destacar que siempre se debe de realizar control de calidad como positivo el *Cryptococcus neoformans* y negativo la *Candida albicans*<sup>38</sup>.

En las meningitis por *Candida* sp. el sedimento del LCR, luego del examen directo, se siembra en agar Sabouraud tanto con cloranfenicol y cicloheximida, aunque este último inhibe el crecimiento de algunas especies de candidas como la *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. zeylanoides*. Después de 48 o 72 horas a temperatura ambiente o a 37°C, aparecen colonias húmedas, opacas, blancas con olor a levadura y dentro del agar se observan al microscopio blastosporas y pseudomicelios<sup>39,40</sup>.

En la meningitis por el *H. capsulatum*, también el LCR se siembra en agar Sabouraud y agar Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida para inhibir el crecimiento de bacterias y

hongos ambientales respectivamente, incubando a 28°C (para fase filamentosa) de 2-4 semanas y algunos autores refieren hasta 12 semanas para dar como negativo. Por otro lado, debe sembrarse a la vez en medios de cultivo enriquecidos como el agar sangre con glucosa y cisteína y agar cerebro y corazón con cisteína e incubar a 37°C para lograr la fase levaduriforme. Es importante realizar para completar el diagnóstico microbiológico la conversión de la fase filamentosa a la levaduriforme y viceversa<sup>41</sup>.

### **Diagnóstico molecular**

La biología molecular conlleva una serie de técnicas muy importantes, las cuales se han desarrollado en los últimos años con una elevada sensibilidad y especificidad. Muchos hongos patógenos que no se distinguen por métodos clásicos han sido clasificados como tal a través de las técnicas moleculares. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es una de las más usadas de amplificación, sin embargo, también existen otras de secuenciación de diversos fragmentos de ADN, que permiten la identificación de género y especie de microorganismos<sup>42</sup>.

Generalmente se amplifican fragmentos que se localizan en la región del ADN ribosomal, es decir los genes 5.8S, 18S, 28S, ya que estas secuencias se encuentran repetidas veces en el genoma fúngico, es por ellos que se obtienen buenos niveles en cuanto a la sensibilidad y especificidad demostrando la variabilidad intragénero<sup>42</sup>.

Aunque la amplificación de ADN no sea uno de los métodos universales se encuentra una diversidad de especies de levaduras que necesitan métodos más laboriosos, ya que se deben seguir pasos sucesivos en los que se rompa la pared y optimice la recuperación del material genético. En el caso de las levaduras se debe amplificar la región del ADNr combinando los iniciadores ITS-1 + ITS-4, en el caso de que no exista amplificación se amplía con las combinaciones ITS-1 + ITS-2, ITS-3 + ITS-4, ITS-5 + ITS-4 y/o D1/D2<sup>42</sup>.

### **Reacción en Cadena de la Polimerasa**

La PCR es un estudio molecular importante que detecta e identifica al *C. neoformans* directamente del LCR, para ello, es necesario tener un crecimiento de la levadura durante 10

días. Las muestras de líquido se deben congelar a una temperatura de -20°C para luego extraer el ADN y hacer el genotipaje<sup>43</sup>.

Esta extracción de ADN genómico se puede realizar mediante la técnica de fenol-cloroformo, el grado de pureza se evalúa mediante espectrometría de acuerdo con la relación de absorbancia a 260/280 nm. Para la amplificación del fragmento genómico se usa el gen URA5 de 750 pares de bases (pb). Las reacciones se realizan hasta el volumen final de 50uL. Para la PCR se prepara 3 µL de cloruro de magnesio, 1 unidad de Taq DNA polimerasa, 5 µL de tampón 10x, 2 µL de cada primer (CRYPTOF 5'-ATGTCCTCCCAAGCCCTCGACTCC-3' y CRYPTOR 5'-TTAAGACCTCTGAACACCGTACTC-3') (Anexo 8)<sup>43</sup>.

La reacción se da en un termociclador según las condiciones de desnaturalización inicial a 95°C durante 5 min, luego 35 ciclos para desnaturalización a 95°C durante 30 segundos, anillado a 61°C en un tiempo de 30 seg y extensión a 72°C durante 1 min, además de una extensión final a 72°C durante 10 min. Los productos de amplificación se someten a electroforesis en gel de agarosa al 1,5% durante 90 min<sup>43</sup>.

### **Tratamiento**

Para la meningitis micótica el tratamiento adecuado es la administración fármacos antifúngicos por vía intravenosa como el Anfotericina B, Caspofungina, Fluconazol, Fluocitosina o Itraconazol, además de medicamentos para mejorar otros síntomas y evaluar los signos de mejoría del estado general del paciente por parte del facultativo<sup>44</sup>.

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

### **Tipo de investigación**

La presente investigación “Meningitis micótica. Estudios de laboratorio y aspectos clínicos” se caracterizó por ser una revisión bibliográfica tomando en cuenta los siguientes parámetros:

**Enfoque:** Se realizó un enfoque cualitativo debido a que consistió en la recopilación y análisis de datos bibliográficos sobre la meningitis micótica en cuanto se refiere a las pruebas de laboratorio y aspectos clínicos sin que se fundamente en datos numéricos y estadísticos.

**Según el nivel:** Se llevó a cabo una investigación descriptiva en donde los fenómenos descritos se relacionaron con los aspectos de la meningitis micótica, estudios de laboratorio y aspectos clínicos de la enfermedad. Mostrando las características de las variables y objeto de estudio organizadas en tablas estructuradas.

**Según el diseño:** Se aplicó el diseño documental, no experimental porque consistió en analizar datos obtenidos de documentos científicos, tal cual se presentaron en las bases de datos revisadas, y además no se manipularon las variables de estudio.

**Según la secuencia temporal:** Fue transversal puesto que la revisión bibliográfica se realizó en un periodo determinado y único presentado en un sólo bloque de resultados de artículos científicos comprendidos en el periodo de tiempo del 2014 al 2024.

**Según la cronología de los hechos:** La investigación se basó en un estudio retrospectivo ya que se tomaron en cuenta documentos, archivos y fuentes bibliográficas como artículos de revista e investigaciones publicadas anteriormente que se relacionaron con el tema planteado.

### **Población y muestra**

#### **Población**

La población total fue deducida en base a 53 artículos obtenidos con palabras clave y sitios web relacionados con el tema propuesto a partir de bases de datos verídicas, confiables y

publicadas en diferentes bases científicas como Google académico (23), Pubmed (1), OMS (2), Oceanomedicina (1), Scielo (11), ASEI (1), Geosalud (1), Ocronos (1), Dialnet (2), Elsevier (4), OPS (2), Medigraphic (2), BVS (2), por lo que quedó conformada por 447 referencias bibliográficas.

### **Muestra**

Se realizó una rigurosa investigación en las diferentes bases de datos anteriormente mencionadas para la selección de la muestra, quedando 15 artículos científicos luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedando distribuidos en la siguiente manera:

### **Criterios de inclusión**

- Artículos científicos y webgrafías confiables publicadas en bases de datos reconocidas.
- Artículos científicos y webgrafías con fecha de publicación de hasta 10 años atrás (2014-2024).
- Artículos con información concreta sobre diagnóstico de laboratorio y aspectos clínicos de la meningitis micótica.
- Artículos publicados o traducidos al español.

### **Criterios de exclusión**

- Artículos con órdenes de pago para acceder a la información completa.
- Artículos en idiomas que no sean inglés o español.
- Webgrafías que no brinden información relevante sobre el tema propuesto.

### **Método de estudio**

El método teórico fue el utilizado ya que se hizo un análisis y síntesis de los documentos científicos revisados acorde a la temática de investigación.

### **Técnicas y procedimientos**

**Técnica:** Observación

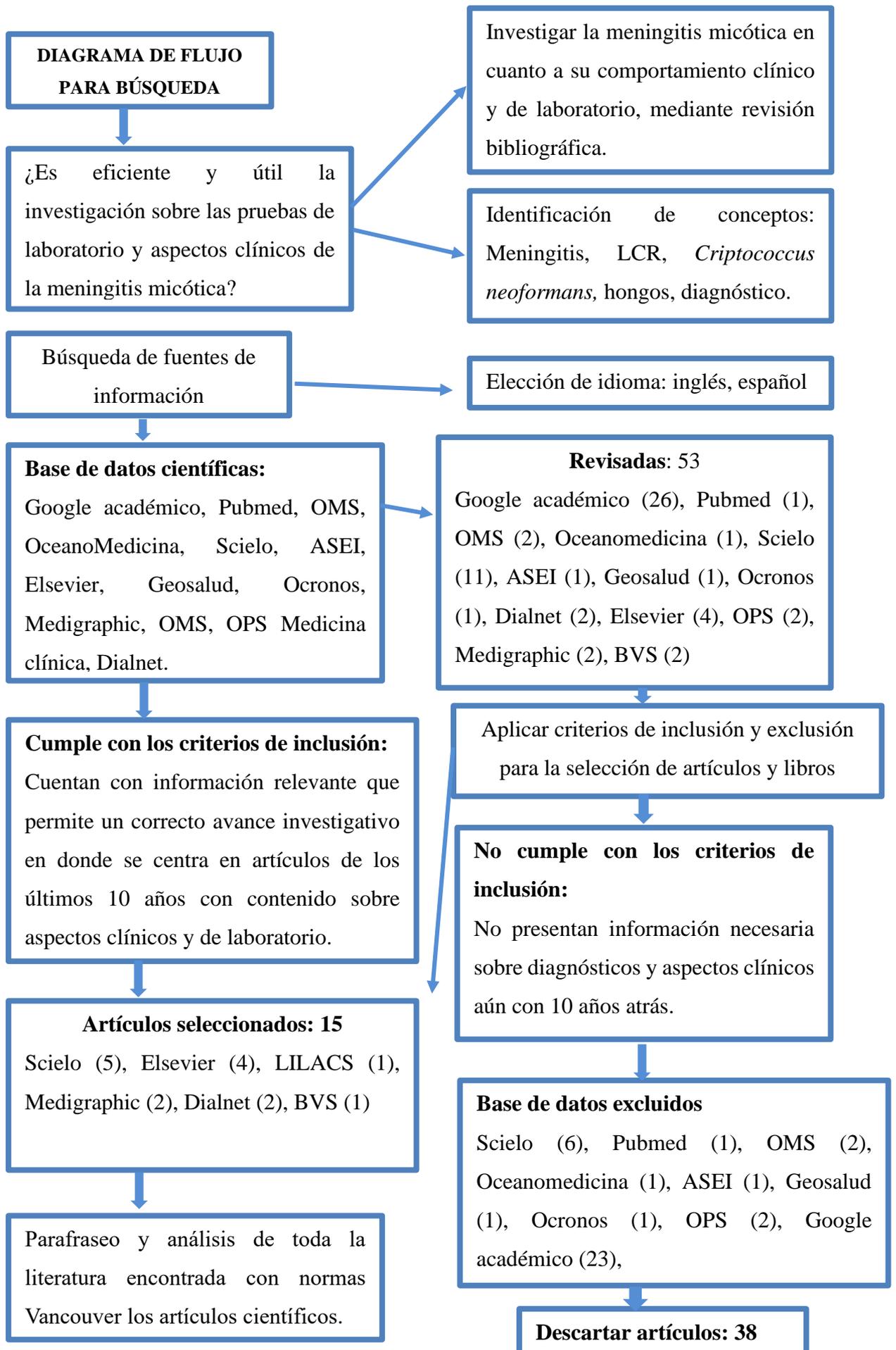
**Procedimiento:** Para la recolección y tratamiento de la información, se revisaron los artículos de publicación de las bases de datos bibliográficas internacionalmente reconocidas de la muestra obtenida acorde a los objetivos planteados para extraer el contenido requerido.

**Procesamiento estadístico:** Se basó en el análisis e interpretación de los contenidos revisados con la triangulación de información.

### **Consideraciones Éticas**

Como la muestra no era de origen biológico no se presentaron conflictos bioéticos, respetando siempre las normas éticas de la investigación científica.

En el siguiente diagrama de flujo que se describen las estrategias de búsqueda bibliográfica.



## **CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En este capítulo se muestra la información sintetizada respecto a la meningitis micótica, sus pruebas de laboratorio y aspectos clínicos, obtenidas de diferentes obtenida de diferentes fuentes bibliográficas de las bases de datos. Dando respuesta a cada uno de los objetivos específicos planteados a partir del objetivo general respaldando las variables que se han mencionado.

Se observan en la tabla 1 las pruebas de laboratorio como ayuda al diagnóstico de la meningitis micótica.

Tabla 1. Pruebas de laboratorio como ayuda diagnóstica de la meningitis micótica

Nº	Autores	Pruebas de laboratorio	Nº Pacientes	Micorganismo identificado
1	Rivero et al. <sup>31</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china, Gram y cultivo de LCR	7	<i>Cryptococcus neoformans</i>
2	Osorio et al. <sup>41</sup>	Método convencional: cultivo de LCR (negativo)	1	<i>Histoplasma capsulatum</i> *
3	Cotua et al. <sup>42</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china, KOH y cultivo de LCR	3	<i>Candida glabrata</i> .*.
4	Lemos <sup>43</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR Métodos moleculares: PCR-RFLP	18	<i>Cryptococcus neoformans</i> **
5	Galnares et al. <sup>45</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	1	<i>Cryptococcus neoformans</i> * .
6	Hidalgo et al. <sup>46</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
7	Rincón et al. <sup>18</sup>	Método convencional: examen directo con tinción de Gram y cultivo de LCR	2	<i>Candida albicans</i> en prematuros
8	Matuk-Pérez et al. <sup>20</sup>	Toma de biopsia por neuroendoscopia y realización de tinción de Grocott y de PAS (Periodic Acid-Schiff)	1	<i>Coccidioides immitis</i>
9	Pérez <sup>47</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
10	Hurtado et al. <sup>25</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
11	Moreno et al. <sup>24</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	160	<i>C. neoformans</i>
12	Cabrera et al. <sup>29</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	43	<i>Cryptococcus neoformans</i> en pacientes con VIH
13	Cabello et al. <sup>30</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china y cultivo de LCR	32	<i>Cryptococcus neoformans</i>
14	Soto et al. <sup>27</sup>	Método convencional: examen directo con tinta china, cultivo de LCR, Tinción Giemsa en lesiones en piel.	1	<i>Histoplasma capsulatum</i>
15	Herrera et al. <sup>26</sup>	Método convencional: cultivo de LCR	1	<i>Candida dubliniensis</i>

\* . En pacientes inmunocompetentes; \*\* En pacientes hospitalizados

## **Análisis**

En la investigación realizada a partir de la literatura científica, se encontró como pruebas de laboratorio más empleadas en el diagnóstico de meningitis fúngica el cultivo microbiológico en agar Sabouraud (SDA), el examen directo por cultivo de LCR, tinción con tinta china y la coloración de Gram y en menor cuantía la tinción de Grocott y PAS. Otras técnicas utilizadas fueron pruebas serológicas y moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

## **Discusión**

Rivero et al.<sup>31</sup>, Galnares et al.<sup>45</sup>, Hidalgo et al.<sup>46</sup>, Hurtado et al.<sup>25</sup>, Cabrera et al.<sup>29</sup>, Cabello et al.<sup>30</sup> y Pérez<sup>47</sup> mencionan que el estudio de líquido cefalorraquídeo que es uno de los principales análisis dentro del laboratorio que se utilizan para la confirmar una infección en el SNC, al cual se le realiza examen físico, químico, citológico y microbiológico, pero además al paciente se le extrae una muestra de sangre para hemocultivo a modo de comparar con el resultado del cultivo de LCR tanto en crecimiento bacteriano como fúngico.

Estos autores en sus investigaciones emplearon el cultivo en Sabouraud encontrando colonias compatibles con *Cryptococcus neoformans* y para el examen directo la tinción de tinta china con la observación de células levaduriformes encapsuladas. Sin embargo, Rivero et al.<sup>31</sup> y Barquero<sup>22</sup> además practicaron la coloración de Gram al sedimento del LCR observando dichas células, pero sin cápsula, lo que dificulta el diagnóstico porque no se puede discernir entre el género *Criptococcus* o *Candida*. En el estudio citológico todos demostraron pleocitosis y aumento de proteínas.

A la vez Lemos y cols.<sup>43</sup>, utilizaron métodos microbiológicos convencionales como la tinta china (sólo en 2 muestras se observaron las células levaduriformes encapsuladas) y cultivo en agar SDA y Níger (no existió crecimiento alguno en las 18 muestras examinadas), pero, además, los LCR fueron examinados por pruebas moleculares como la PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) mediante la extracción de ADN dando positivas para *C. neoformans*, excepto 2 especímenes que fueron positivas para *C. neoformans* var. *Grubii*.

Mientras que, Pérez<sup>47</sup>, diagnóstico una meningoencefalitis criptocócica al realizar el estudio del LCR mediante tinta china observando células levaduriformes encapsuladas, gemantes y crecimiento en medios de cultivos fúngicos compatible con *C. neoformans*. A pesar de estar descrito que en individuos VIH positivos puede ser normal el recuento de leucocitos en el LCR, la glucosa baja y las proteínas altas, la paciente en estudio no presentó ninguno de los parámetros anteriores.

Para Osorio et al.<sup>41</sup>, las pruebas serológicas para hongos en líquido cefalorraquídeo y suero, fueron fundamentales ya que fueron reactivas a la histoplasmina, por lo tanto, el diagnóstico final del paciente fue histoplasmosis cerebral, por lo que también, a este adolescente, le habían practicado cultivo del LCR tanto para microorganismos bacterianos como micóticos no dando crecimiento alguno, pero a la vez otras pruebas de detección para otros agentes infecciosos arrojaron resultados negativos, tales como anticuerpos heterófilos e IgM para virus de Epstein-Barr, ELISA para HIV, paracoccidina, aspergilina, *Mycobacterium tuberculosis*, recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> en límites normales por lo cual no se encontró indicio de inmunosupresión.

Mientras que Soto et al.<sup>27</sup>, además de utilizar los medios microbiológicos convencionales para definir la histoplasmosis cerebral, también utilizó la tinción de Giemsa en lesiones de piel que presentaba el paciente, donde observó levaduras compatibles con *H. capsulatum* y en la TAC pulmonar infiltrado micronodulillar de aspecto miliar correlacionado con este hongo.

Sin embargo, Cotua et al.<sup>42</sup>, utilizaron también el KOH en el LCR, además de la tinta china, en ambos procesos observaron células levaduriformes sueltas y en gemación. En medios de cultivos fúngicos obtuvieron crecimiento de colonias cremosas, con olor a levadura y de color crema, a las que le realizaron pruebas fisiológicas y bioquímicas compatible con *Candida glabrata*.

A pesar de esto, a este paciente se le realizaron múltiples analitos para buscar causas de inmunodepresión como pruebas inmunes antiDNA, ANA, ANCA, complemento C3-C4 VDRL, ELISA para VIH, dando todos resultados negativos.

Por otro lado, Rincón et al.<sup>18</sup>, también aisló el género *Candida* en dos recién nacidos (RN) prematuros mediante métodos convencionales como el Gram y cultivo de LCR y además de sangre, siendo la misma especie en los dos casos la *C. albicans*. Ambos RN presentaban factores de riesgo para la adquisición de candidiasis sistémica.

Herrera et al.<sup>26</sup> también describió una candidiasis meníngea en un paciente inmunológicamente deprimido, la cual fue diagnosticada a través del cultivo del LCR donde obtuvo una colonia *C. dubliniensis* y además la identificó también con la Espectrometría de masas.

Matuk-Pérez et al.<sup>20</sup> también realizó estudio del LCR en un paciente con una hipertensión endocraneana pero no llegó a diagnóstico alguno y por el cuadro clínico del paciente y antecedentes de evolución de la enfermedad tuvo que recurrir a la biopsia de meninges encontrando células gigantes multinucleadas y estructuras ovoides coincidiendo con esférulas con numerosas endosporas positivas a la tinción de Grocott y reacción de PAS, llegando a la conclusión que estaba frente a una meningitis causada por el hongo dimorfo *C. inmitis*.

Mientras que Moreno et al.<sup>24</sup> en su estudio de 160 pacientes SIDA y en VIH seropositivo llegó al diagnóstico de criptococosis meníngea mediante también del estudio directo del LCR con tinta china observando levaduras encapsuladas y crecimiento en el cultivo micológico.

En la tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas y factores asociados a la meningitis micótica.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados y manifestaciones clínicas de la meningitis micótica.

Nº	Autores	Factores asociados	Manifestaciones clínicas	Micorganismo identificado
1	Rincón et al. <sup>18</sup>	Prematuridad, bajo peso al nacer, malformación congénita	Bradycardia, convulsión, shock séptico	<i>Candida albicans</i>
2	Moreno et al. <sup>24</sup>	VIH positivo, SIDA	Hipertensión endocraneana, hidrocefalia, parálisis de pares craneales, demencia.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
3	Hurtado et al. <sup>25</sup>	SIDA	* alteraciones del estado mental, náuseas, vómito, deterioro visual como auditivo.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
4	Herrera et al. <sup>26</sup>	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Trasplante de pulmón	** rigidez de nuca	<i>Candida dubliniensis</i>
5	Soto et al. <sup>27</sup>	VIH positivo	Lesiones en piel por <i>Histoplasma capsulatum</i> , encefalitis, mielopatía, hipertensión endocraneana, parálisis de pares craneales	<i>Histoplasma capsulatum</i> .
6	Matuk-Pérez et al. <sup>20</sup>	Tabaquismo y alcoholismo	* náuseas, vómito, marcha inestable, hidrocefalia e hipertensión endocraneana	<i>Coccidioides immitis</i>
7	Rivero et al. <sup>31</sup>	Inmunosupresión por: Linfopenia idiopática Leucemia linfoblástica aguda y VIH	* vómito, convulsión, alteraciones del estado mental, deterioro visual como auditivo.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
8	Osorio et al. <sup>41</sup>	Trasplante de pulmón	** Vómito, hemicraneal y ocular, vértigo, rigidez de nuca e hidrocefalia	<i>Histoplasma capsulatum</i>
9	Cotua et al. <sup>42</sup>	Sin factores de riesgo asociado	** foto y fonofobia, somnolencia, irritabilidad e hipertensión endocraneana, rigidez de nuca	<i>Candida glabrata</i>
10	Lemos <sup>43</sup>	VIH positivos	** náuseas, vómito y rigidez de nuca	<i>Cryptococcus neoformans</i>
11	Pérez <sup>47</sup>	VIH positivo	** , somnolencia marcada, rigidez de nuca, convulsión.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
12	Galnares et al. <sup>45</sup>	Sin factores de riesgo asociado	* náuseas, mareo, visión borrosa, alteraciones del estado mental, vómitos, hipertensión intracraneal	<i>Cryptococcus neoformans</i>
13	Hidalgo et al. <sup>46</sup>	Ancianidad	*mareo, dificultad a la marcha, vómitos, alteración del estado mental, convulsión	<i>Cryptococcus neoformans</i>
14	Cabrera et al. <sup>29</sup>	VIH Positivo	**Irritación meníngea: y rigidez de nuca	<i>Cryptococcus neoformans</i>
15	Cabello et al. <sup>30</sup>	SIDA	**rigidez de nuca	<i>Cryptococcus neoformans</i>

\*Cefalea; \*Fiebre

## **Análisis**

El cuadro infeccioso de meningitis por cualquier microorganismo se caracteriza por la irritación meníngea que está dada por cefalea, fiebre y rigidez de nuca, pero en el caso de la meningitis micótica que es una infección crónica cuando se diagnostica, existen disímiles síntomas y signos a parte de estas manifestaciones clásicas independientemente del hongo causante.

## **Discusión**

Las manifestaciones como cefalea, fiebre y rigidez de nuca se encontraron con frecuencia descrita por diferentes autores como Hurtado et al.<sup>25</sup>, Herrera et al.<sup>26</sup>, Osorio et al.<sup>41</sup>, Cotua et al.<sup>42</sup>, Lemos<sup>43</sup> y Pérez<sup>47</sup>. Sin embargo, Moreno et al.<sup>24</sup>, Matuk-Pérez et al.<sup>20</sup> y Rivero et al.<sup>31</sup> en los casos reportados presentaron de esta triada la cefalea y fiebre acompañadas de náuseas y vómito. Cabello et al.<sup>30</sup> en su trabajo también menciona la meningitis criptocócica en individuos con SIDA e irritación meníngea como sintomatología.

Además, Hurtado et al.<sup>25</sup>, Moreno et al.<sup>24</sup>, describió hipertensión endocraneana acompañada de hidrocefalia, parálisis del nervio motor ocular externo (6to par craneal), deterioro visual y auditivo. Similar a este cuadro, pero sin alteraciones visuales o auditivas lo reflejan Moreno et al.<sup>24</sup>, Soto et al.<sup>27</sup>. Por otro lado, Osorio et al.<sup>41</sup> sólo reporta deterioro audio-visual, mientras que Matuk-Pérez et al.<sup>20</sup> hidrocefalia y elevación de la presión intracraneal.

Estas últimas sintomatologías siempre están relacionadas una con la otra, debido a que la primera se caracteriza porque en las cavidades del cerebro se produce un aumento de líquido y por consiguiente la presión en el cerebro también va a aumentar ocasionando con frecuencia daño cerebral sino se llega a un diagnóstico y tratamiento rápido. Otra de las manifestaciones clínicas descritas son las alteraciones del estado mental, debido al daño cerebral ocasionado por el agente infeccioso como lo plasman en sus artículos varios autores como Moreno et al.<sup>24</sup>, Rivero et al.<sup>31</sup>, Cotua et al.<sup>42</sup>.

Rincón et al.<sup>18</sup> describe dos casos de meningitis por *Candida albicans* en recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer y uno de ellos con malformación congénita; esto los lleva al uso de cateterismo periférico, umbilical o central, al uso de antimicrobianos, intubación y

nutrición parenteral constituyendo factores de riesgo de una candidiasis sistémica y por ende de una meningitis por este hongo con manifestaciones clínicas de convulsión y shock séptico lo cual los lleva a la muerte.

En menor cuantía son descritas la marcha inestable o atáxica, la mielopatía, somnolencia, adenopatías cervicales y axilares por varios investigadores tales como Matuk-Pérez et al.<sup>20</sup>, Osorio et al.<sup>41</sup>, Soto et al.<sup>27</sup>, Cotua et al.<sup>42</sup> y Pérez<sup>47</sup>.

Los factores de riesgo encontrados relacionados con la meningitis fúngica está la inmunodepresión o deficiencia del sistema inmune como está descrito en la literatura, sobresaliendo VIH seropositivo y el SIDA, otros tipos de inmunodepresiones, tabaquismo, alcoholismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, prematuridad y bajo peso al nacer.

La investigación de Moreno et al.<sup>24</sup> de meningitis criptocócica se basó en individuos que presentaban SIDA o eran seropositivo al VIH, es decir un sistema inmune muy deficiente, pero el 50% de ellos no habían recibido medicación porque desconocían que estaban infectados con el virus, mientras que otro grupo (28%) no cumplía adecuadamente el tratamiento antirretroviral o lo había abandonado definitivamente y en menor porcentaje (22%) si mantenían una terapéutica adecuada.

También Hurtado et al.<sup>25</sup>, Lemos<sup>43</sup> y Pérez<sup>47</sup> encontraron el *C. neoformans* causando meningitis en pacientes con factores de riesgo como ser VIH positivos o tener SIDA, lo que hace posible un debilitamiento del sistema inmune y el hongo llegue al sistema nervioso central, aunque este fúngico tiene predilección por este tipo de tejido. Cabrera et al.<sup>29</sup>, en pacientes VIH seropositivos con criptococosis meníngea y linfocitos CD4 disminuidos detalló la irritación meníngea (cefalea, fiebre y rigidez de nuca) como cuadro clínico único.

Mientras que Rivero et al.<sup>31</sup> en la serie de casos (7) que estudió, también encontró varias causas de inmunosupresión como la LLA, el VIH, linfopenia idiopática, enteropatía perdedora proteínas, hipoalbuminemia severa, linfagectasia intestinal primaria y en dos individuos no encontró causa alguna para presentar la criptococosis meníngea. El caso reportado por Herrera et al.<sup>26</sup> fue un paciente con trasplante pulmonar con tratamiento de inmunosupresores por vida, luego presentó derrame pleural por *Candida dubliniensis*, hongo

oportunista en organismos debilitados llegando al SNC y provocando una meningitis con manifestaciones de irritación meníngea.

Ser VIH seropositivo es un factor de riesgo para múltiples infecciones, pero si se tiene una histoplasmosis en piel y pulmón se es más propenso a que se disemine hasta el cerebro y cause una meningitis por *H. capsulatum* como lo describe en su artículo Soto et al.<sup>27</sup>. En la histoplasmosis cerebral descrita por Osorio et al.<sup>41</sup>, no existió factor de riesgo asociado a la enfermedad, a pesar de que le fue practicado múltiples exámenes al paciente, incluyendo el recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> que se encontraban dentro de parámetros normales, por lo cual no se encontró indicio de inmunosupresión.

Cotua et al.<sup>42</sup> reportó una candidiasis meníngea por *C. glabrata* pero sin factor de riesgo asociado, al cual también se le buscó alguna causa de un sistema inmune deficiente como Elisa para VIH, complemento C3-C4, ANA, ANCA, antiDNA, hemocultivo, urocultivo y estudios radiológicos como la TAC, todos sin resultados positivos.

El autor plantea que este caso es muy infrecuente y no se puede descartar una posible inmunodeficiencia parcial primaria como pudiera ser activación/reclutamiento de la caspasa 9 (deficiencia de CARD9), definido como un raro trastorno del sistema inmune con patrón de herencia autosómico recesivo, que hace tener una susceptibilidad mayor a infecciones micóticas como la candidiasis y algunas dermatofitosis lo cual explicaría este raro cuadro clínico pues el paciente tenía antecedentes de Tiña pedis politratada.

Galnares et al.<sup>45</sup> describe otro caso atípico de una criptococosis meníngea, en la cual al paciente no se le determinaron factores de riesgo de un sistema inmunológico deficiente, sólo antecedentes de exposición a heces de palomas. Con un cuadro clínico dado por cefalea, mareo, visión borrosa, alteraciones del estado mental, náuseas y vómitos en proyectil característico de una hipertensión intracraneal.

Hidalgo et al.<sup>46</sup>, presenta una meningitis por *C. neoformans* que comenzó con cefalea como primera manifestación clínica y luego aparecieron otras desde el mareo y la dificultad a la marcha hasta incoherencias y convulsiones. Sin aparentes factores de riesgo, aunque la

ancianidad por sí sola representa disminución de las defensas inmunológicas y puede haber ayudado a la aparición de la infección micótica.

En la tabla 3 se describe el sexo y grupo de edades más frecuentes dónde se presenta la meningitis micótica mediante la revisión de la literatura científica.

Tabla 3. Sexo y grupo de edad se presenta con mayor frecuencia la meningitis micótica mediante la revisión de la literatura científica.

Nº	Autores	Pacientes	Sexo	Grupo de edad
1	Moreno et al. <sup>24</sup>	160	Masculino/Femenino	30-40 (44%) >50 (22%)
2	Soto et al. <sup>27</sup>	1	Masculino	40
3	Matuk-Pérez et al. <sup>20</sup>	1	Masculino	52
4	Herrera et al. <sup>26</sup>	1	Masculino	74
5	Cabrera et al. <sup>29</sup>	43	Masculino/Femenino	<20 (10%) 30-40 (56%)
6	Cabello et al. <sup>30</sup>	32	Masculino/Femenino	25
7	Rincón et al. <sup>18</sup>	2	Masculino	Recién nacidos
8	Rivero et al. <sup>31</sup>	7	Masculino/Femenino	30
9	Osorio et al. <sup>41</sup>	1	Masculino	15
10	Cotua et al. <sup>42</sup>	1	Masculino	26
11	Lemos <sup>43</sup>	18	Masculino/Femenino	30 a 40
12	Pérez <sup>47</sup>	1	Femenino	39
13	Galnares et al. <sup>45</sup>	1	Masculino	24
14	Hidalgo et al. <sup>46</sup>	1	Masculino	70
15	Hurtado et al. <sup>25</sup>	1	Masculino	45

## Análisis

La meningitis micótica es un proceso infeccioso poco común, pero generalmente de curso grave, puede afectar a cualquier persona e independientemente de su edad, aunque en la literatura revisada afecta más al sexo masculino que al femenino. Esto puede estar

relacionado por la influencia hormonal como los estrógenos que protegen a la mujer contra algunas infecciones de tipo micótica, aunque está claro que el sistema inmune juega un papel fundamental. Esta patología se encontró más frecuente entre la segunda y quinta década de la vida.

## **Discusión**

Moreno et al.<sup>24</sup>, en su estudio realizado de 160 pacientes, encontraron un 71% de hombres y un 29% de mujeres afectados por criptococosis meníngea y el grupo etario con mayor incidencia de la enfermedad fue entre los 36-50 años. Otros autores con porcentajes mayores del sexo masculino fueron Cabrera et al.<sup>29</sup> y Cabello et al.<sup>30</sup>, a la vez describieron que los enfermos estaban comprendidos entre los 20 a 35 años como edad media respectivamente.

Del mismo modo Lemos y cols.<sup>43</sup> determinaron en su estudio que la segunda y tercera década de vida fue la más afectada junto con el género masculino. No se queda atrás Rivero et al.<sup>31</sup> con el 85,7% de afectación en hombres con una edad promedio de 31,6 años. Pero en lo que concuerdan todos es en la disminución de los linfocitos CD<sub>4</sub> que acompañaba este cuadro clínico.

Existen otros reportes de casos de meningitis por *C. neoformans* en hombres descritos por Galnares et al.<sup>45</sup>, Hurtado et al.<sup>25</sup> y Hidalgo et al.<sup>46</sup>, pero presentadas en la segunda, cuarta y séptima década de vida respectivamente. De estos uno no tenía aparentemente factores de riesgo asociado para presentar la infección micótica y los otros sí, como el SIDA y la ancianidad. Mientras que Pérez<sup>47</sup> describió la enfermedad en una mujer de 39 años y con inmunodepresión.

Soto et al.<sup>27</sup> describen una histoplasmosis cerebral en un hombre de 40 años seropositivo al VIH, de igual forma lo reporta Osorio et al.<sup>41</sup> pero en adolescente de 12 sin factores de riesgo para la infección fúngica aparentemente.

A diferencia, Matuk-Pérez y cols.<sup>20</sup> presenta un caso de coccidioidomicosis meníngea en un paciente alcohólico de 52 años. Otro caso con el sistema inmunológico afectado por ser receptor de trasplante de pulmón, fue el reportado por Herrera et al.<sup>26</sup> con una meningitis

crónica por *Candida dubliniensis*, sin embargo el paciente descrito sobrevivió a la enfermedad a pesar de sus antecedentes y a su avanzada edad de 74 años.

Rincón et al.<sup>18</sup> presenta dos recién nacidos masculinos de parto pretérmino y bajos de peso al nacer con meningitis por *Candida albicans*, una de las causas de sepsis neonatal en estos casos es por el uso de cateterismos, alimentación parenteral, uso de múltiples antibióticos en muchas ocasiones, estos acarrear proliferación de la *Candida* tanto exógena como endógena para provocar sepsis tardías neonatales.

Una candidiasis meníngea por *C. glabrata* fue reportada por Cotua et al.<sup>42</sup> en un hombre y de 28 años. Esta es una infección generalmente nosocomial o relacionada con alteraciones con el sistema inmune, pero el paciente no tuvo antecedentes de este tipo por lo que el autor refiere que pudiera tener algún trastorno específico de la inmunidad.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

En la presente investigación quedó demostrado que la meningitis micótica es ocasionada por el *C. neoformans* generalmente, pero existen otros hongos capaces de producirla también, como son los géneros *Candida*, *Coccidioides* e *Histoplasma*.

Entre las pruebas de laboratorio más utilizadas para llegar al diagnóstico de esta enfermedad según la literatura revisada, están los métodos microbiológicos convencionales como el examen directo con tinta china, Gram, Giemsa, KHO, el uso de medios cultivo micológicos, otros de tipo histológico como la tinción de PAS y Grocott y por último espectrometría de masas y la PCR.

En la investigación se encontraron múltiples manifestaciones clínicas pero las más sobresalientes fueron: la irritación meníngea (cefalea, fiebre, rigidez de nuca), alteraciones del estado mental, hipertensión endocraneal, hidrocefalia, parálisis de pares craneales y convulsión. Las meningitis fúngicas generalmente están relacionadas con factores de riesgo para adquirirlas y en la revisión bibliográfica realizada se demostró que las deficiencias en el sistema inmune son prioritarias, entre estas tenemos el SIDA, VIH seropositivo, trasplante de órganos, prematuridad, bajo peso al nacer y no menos importante el alcoholismo.

La meningitis micótica puede afectar a personas de todas las edades y sexo. Sin embargo, en la literatura revisada en el sexo masculino prevaleció la infección y en cuanto a la edad predominó entre la segunda y quinta década, así como se encontraron casos de prematuridad y ancianidad, edades extremas de la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de cirugía avanzada de columna. columna.com. [Online] Acceso 23 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://columna.com/meningitis-tipos-sintomas-tratamiento/>.
2. Organización Mundial de la Salud. Who.int. [Online].; 2023. Acceso 13 de Julio de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis#:~:text=La%20meningitis%20es%20la%20inflamaci%C3%B3n, infecciones%20se%20transmite%20entre%20personas.>
3. Mohamed SH, Tinashe KN, et al. Infecciones por hongos del SNC en África: La neuroinmunología de la meningitis criptococcica. Pubmed. 2022; 13.
4. La Razon. larazon.es. [Online].; 2024. Acceso 13 de Julio de 2024. Disponible en: [https://www.larazon.es/sociedad/europa-advierte-casos-meningitis-tres-paises-relacionados-peregrinacion-arabiasaudi\\_202405186647f6bcc33d0d000182126d.html](https://www.larazon.es/sociedad/europa-advierte-casos-meningitis-tres-paises-relacionados-peregrinacion-arabiasaudi_202405186647f6bcc33d0d000182126d.html).
5. Inda IS. Zaguan.unizar.es. [Online].; 2018. Acceso 13 de Junio de 2024. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111891/files/TAZ-TFG-2018-937.pdf?version=1>.
6. Fundacion IO. FundacionIO. [Online].; 2023. Acceso 13 de Junio de 2024. Disponible en: <https://fundacionio.com/meningitis-meningococica-en-australia/>.
7. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2023. Acceso 04 de Abril de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON470>.
8. Santiago RH. ec.oceanomedicina.com. [Online]; 2023. Acceso 15 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://ec.oceanomedicina.com/nota/actualidad-es/brote-de-meningitis-micotica-en-mexico/>.
9. Rodríguez IR, María Odeymi Urdanivia Cruz et al. Meningoencefalitis por *Cryptococcus*. Presentación de un caso. Medisur. 2016; 14(6).
10. Gomez MHHÁCP. Infectologia.info. [Online]; 2019. Acceso 13 de Junio de 2024. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/meningitis-cronica-de-probable-etilogia-fungica-descripcion-de-una-serie-de-casos/>.
11. Ministerio de Salud Pública. Salud.gob.ec. [Online].; 2021. Acceso 13 de Julio de 2024. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/04/Inmunoprevenibles-SE-13.pdf>.

12. Meningitis por Hongos Micótica. Geosalud.com. [Online]. Acceso 01 de Mayo de 2024. Disponible en: [https://www.geosalud.com/enfermedades\\_infecciosas/meningitis/meningitis-por-hongos.html](https://www.geosalud.com/enfermedades_infecciosas/meningitis/meningitis-por-hongos.html).
13. López Escudero E, Villalba Sánchez NdP, Gracia Lasierra E, et al. Meningitis micótica. Revista Ocronos. 2023; VI(10).
14. REDACCIÓN en NOTICIAS. Enfarma.lat. [Online].; 2023. Acceso 01 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://enfarma.lat/index.php/noticias/7449-oms-alerta-sobre-brote-de-meningitis-fungica-en-estados-unidos-y-mexico>.
15. Jawetz MyA. Microbiología médica. 25th ed.; 2010.
16. Peña Castellanos IM, Santana Porras JD, Rodríguez Díaz KS. Histoplasmosis cerebral. Acta Neurológica Colombiana. 2021; XXXVII(1).
17. Bejarano G, al MGe. Infección cerebral por *Histoplasma capsulatum* en paciente con sida. actualizaciones EN SIDA E INFECTOLOGÍA. 2015; 23(88).
18. Rincón Ardila OI, Manríquez Flores MF, et al. Meningitis por *Candida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos. Revista Ciencias Básicas en Salud. 2(2):91-99 . Junio 2024, ISSN 2981-5800.
19. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). [Online]; 2021. Acceso 15 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningitis/fungal-sp.html>.
20. Matuk-Pérez Y, Rodríguez Leyva I, et al. Coccidioidomycosis meníngea: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Mex Neuroci Julio-Agosto, 2014; 15(4): 224-2282024; 15(4). <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/07/Nm144-07-Cocci.pdf>.
21. Insst. insst.es. [Online] Acceso 15 de Junio de 2024. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/coccidioides-immitis>.
22. Argüello MB. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*. Revista médica de Costa Rica y Centroamerica. 2016; 23(619).
23. INSST. insst.es. [Online] Acceso 15 de Juniode 2024. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/candida-albicans>.

24. Moreno Guambo EL, Viteri Rojas AM, Suquillo Anaguano JF, Campoverde Espinoza R. Factores de riesgo de Criptococosis en paciente inmunodeprimidos VIH. Recimundo. Rev. Cient. de la Invest y el Conocimiento. Vol. 6, Nº. 2, 2022, págs. 309-317. ISSN-e 2588-073X
25. Hurtado García S, Quintero Cusgüen P. Criptococosis meníngea. Acta Neurol Colomb. vol.37 no.1 supl.1 Bogotá May 2021 Epub May 22, 2021
26. Herrera S, Pavone P, Kumar D, et al. Meningitis crónica por *Candida dubliniensis* en un receptor de trasplante de pulmón. Medical Mycology Case Reports 24 (2019) 41–43
27. Soto I, Correa J, Villafañe MF, Mesina F, Santiso G, Corti M. Meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum*. Una complicación infrecuente de la histoplasmosis diseminada. Sociedad Neurológica Argentina. Volume 15, Issue 3, July–September 2023, Pages 226-230.
28. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev. chil. infectol. vol.31 no.1 Santiago feb. 2014
29. 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.; 3(1): 38-44, 20210600
30. Cabello Úbeda A, Fortes Alen J, Mahillo I, Górgolas M, Fernández Guerrero M. Meningoencefalitis criptocócica. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad en la era pre- y pos-TARGA. Medicina Clínica (English Edition), Volume 146, Issue 9, 6 May 2016, Pages 397-401
31. Rivero-Rodríguez D, Scherle-Matamoros C, Loza Erazo G, Pillajo Sulca G, Pernas Sánchez Y. Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos. Rev Ecuat Neurol vol.28 no.2 Guayaquil may./ago. 2019
32. García HM. Meningitis por *Candida albicans*. Rev Chilena Infectología. 2017; 34(3).
33. Organización Panamericana de la Salud (OPS). OPS. [Online].; 2022. Acceso 15 de Mayo de 2024. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57718/9789275327067\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57718/9789275327067_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

34. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Insst.es. [Online] Acceso 16 de Juniode 2024. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/cryptococcus-neoformans-var.-neoformans-filobasidiella-neoformans-var.-neoformans->.
35. Reguera RM. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. 2014; 12(1).
36. S DR, T. AG. Citoquímico del líquido cefalorraquídeo: recomendaciones para su análisis, interpretación y reporte de resultados. Comunidad y Salud. 2020; 18(2).
37. Rován DM, Cuns DGR. Diagnóstico citológico/serológico inicial y Cultivo de LCR en el Laboratorio Clínico. En Rován DM, Cuns DGR.; 2021. p. 21.
38. López-Jácome LE. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. Medigraphic.org. 2014; 3(1).
39. Iglesias-Osores S, Rodríguez-Perla H. Retrato microbiológico de *Cryptococcus neoformans*. Galeria fotográfica. 2019; 5(4).
40. Mantilla-Florez YF, Tuta-Quintero E, al e. Candidiasis y *Candida albicans*. Ministerio del poder popular para la salud. 2021; 61(3).
41. Osorio N, López Y, Jaramillo J. Histoplasmosis del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. Rev. Biomédica vol.34 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2014 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2135>
42. Cotua Urzola, JC, Blanco Castiblanco, LA, Vergara Retamoza, RM. Meningoencefalitis por candida en paciente inmunocompetente: Reporte de caso. Acta Neurol Colomb. vol.36 no.4 Bogotá Sep./Dec. 2020 Epub Jan 17, 2021 <https://doi.org/10.22379/24224022329>
43. Souza AL, Quadros RMD, al e. Diagnóstico de *Cryptococcus neoformans* mediante la PCR- RFLP en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes hospitalizados en el sur de Brasil. Clin Biomed Res. 2018; 38(2).
44. Bezerra C. TuaSaude.com. [Online]; 2023. Acceso 23 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://www.tuasaude.com/es/meningitis-micotica/>.
45. Galnares-Olalde JA, Loza-Jalil S, Gómez-Peña F. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Médica del Hospital General de México. Elsevier. 2014; 77(3).

46. Hidalgo Eguiguren AF, Torres Toledo CR, Cisne Ochoa D, Pintado Paltín CA, Alvarez Saltos MD. Meningitis criptocócica en paciente masculino de 70 años. Reporte de caso. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. Marzo-Abril, 2023, Volumen 7, N° 2.
47. Pérez-Veitia JF. Meningoencefalitis por criptococos: presentación de un caso. Revista Mexicana de Neurociencia. Julio-Agosto, 2017; 18(4):80-85. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn174i.pdf>

## ANEXOS

Anexo 1. Cápsula de *C. neoformans*. Tinción de tinta china diluida en microscopia de contraste de fase.



Fuente: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000600012](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600012)

Anexo 2. Crecimiento de *C. neoformans* en agar Sabouraud. Colonia de aspecto mucoso debido a la cápsula



Fuente: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000600012](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600012)

Anexo 3. Clamidosporas de *C. albicans*.



Ilustración 1 Fuente: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/candida-albicans>

Anexo 4. Colonias de *Coccidioides immitis*



Ilustración 2 Fuente: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/coccidioides-immitis>

## Anexos 5. Examen físico de LCR



Ilustración 3 Fuente: <https://www.youtube.com/watch?v=K-cfFqW8Ngc>

Anexo 6. Importancia clínica del aspecto del LCR. Obtenido de: Diagnóstico citológico/serológico inicial

ASPECTO	CAUSA	SIGNIFICADO
Claro, cristalino		Normal
Turbio, lechoso	Leucocitos y microorganismos Presencia de proteínas	Meningitis y trastornos barrera hematoencefálica Producción de IgG dentro del Sistema Nervioso Central
Sanguinolento	Eritrocitos	Hemorragia subaracnoidea, principalmente una punción traumática
Xantocrómico (amarillo)	Presencia de hemoglobina, bilirrubina, melanina	Hemorragias pasadas con células destruidas por punciones traumáticas

Anexo 7. Diluyentes para el conteo de LCR

DILUYENTE	CONTEO DE CÉLULAS	NOTAS
Solución salina (0,85%)	Conteo de glóbulos rojos y blancos	
Líquido de Hayem, solución isotónica	Conteo de glóbulos rojos	
Líquido de Turk solución hipotónica	Conteo de glóbulos blancos	Lisa eritrocitos

Anexo 8. Resultados de Laboratorio para el diagnóstico diferencial de Meningitis. Obtenido de: Diagnóstico citológico/serológico inicial y Cultivo de LCR en el Laboratorio Clínico. Informes preliminares

	NORMAL	MICÓTICA	BACTERIANA	VIRAL
Aspecto	Cristal de roca	Claro o nuboso	Turbio	Claro
Recuento leucocitario (celular/uL)	Menor a 50	Elevado 50-500	Elevado mayor a 100	Elevado 50-1000
Tipo celular predominante		Linfocitos y monocitos	Neutrófilos	Linfocitos
Glucorraquia	60-70%	Normal a disminuida	Muy diseminada	Normal
Proteinorraquia	Menor a 0,40	Moderado a marcada	Marcado aumento	Moderado
Lactato	Menor a 2,4 mmol/L	Mayor o igual 2,4 mmol/L	Mayor a 3,8 mmol/L	Normal

Anexo 9. 1) Patrón 100pb; (2, 3) Amplificación de las dos muestras positivas; (4, 5) Serotipo A en las dos muestras positivas (RFLP).

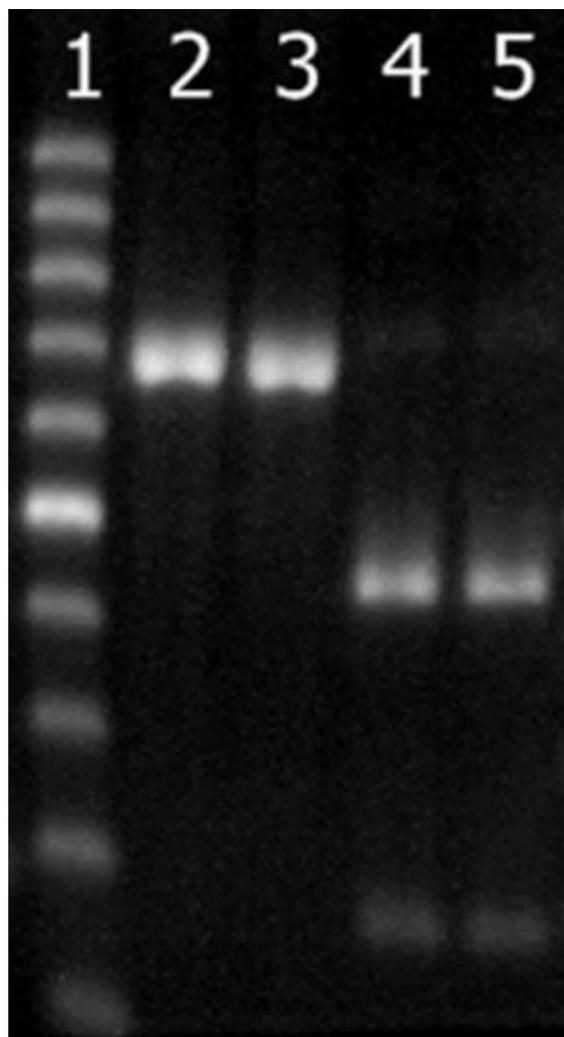


Ilustración 4 Fuente: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/81709/pdf>