
CRIOCOCCOSIS CEREBRAL: ANÁLISIS DE 12 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Tomas Omar Zamora Bastidas¹,
Diana Karina Agredo Reyes²,
John Silvio Agredo Salazar³

RESUMEN

Antecedentes: La criptococosis es una entidad infecciosa que afecta con frecuencia el Sistema Nervioso Central. Después de la aparición del virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se ha convertido en una de las principales causas de neuroinfección en este grupo poblacional, cursando con alta morbilidad y mortalidad. **Objetivos:** Describir las características clínicas, factores predisponentes y hallazgos más frecuentes en la diferentes ayudas diagnosticas de esta infección usualmente oportunista en la población a estudio. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo donde se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea con cultivo positivo, ingresados al Hospital Universitario San José en el periodo comprendido entre 1998 y 2012. Se evaluó género, edad, antecedentes patológicos y factores predisponentes, así como presentación clínica, hallazgos imagenológicos y microbiológicos a nivel cerebral y del LCR respectivamente. **Resultados:** se incluyeron 12 casos en el estudio. La edad promedio encontrada fue de 39 años, el factor predisponente más frecuente es el VIH/SIDA con un 58.3%. En la presentación clínica el síntoma más frecuente fue la cefalea con un 91.7% y la presencia de signos meníngeos con un 33.3%. El diagnóstico fue con cultivo positivo para *Criptococo neoformans* en el 91.7%, mientras que en el 8,3% restante se aisló *Criptococo neoformans* variedad *gattii*. De los pacientes ingresados al estudio el 66.7% sobrevivió y el 33.3% restante había fallecido al término del estudio. **Conclusiones:** La criptococosis es una de las principales causas de compromiso meníngeo y los más afectados por este germen oportunista son los pacientes con VIH/SIDA.

Palabras clave: Criptococosis cerebral, sistema nervioso central, meningitis.

¹ MD. Esp Neurólogo-Internista, Docente Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

² MD. Residente, post-grado Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

³ MD. Hospital Universitario San José, Popayán.

CEREBRAL CRYPTOCOCCOSIS: ANALYSIS OF 12 CASES AND REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT

Background: Cryptococcosis is an infectious condition involving central nervous system oftentimes. After the emergence of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) it is one of the leading causes of brain infection in this group, presenting with high morbidity and mortality. **Objective:** To describe clinical characteristics, predisposing factors and most common findings in diagnostic tests of this usually opportunistic infection in our series of cases. **Materials and methods:** In this retrospective descriptive study we reviewed medical records of patients with culture-positive cryptococcal meningitis admitted to the San José University Hospital in the period between 1998 and 2012. We assessed gender, age, medical history, predisposing factors, clinical picture, microbiological and imaging findings in brain and cerebral spinal fluid. **Results:** We included 12 cases. Average age was 39 years; most common predisposing factor was HIV/AIDS with 58.3%. Most common symptom was headache in 91.7% and presence of meningeal signs in 33.3%. Diagnosis was made by *Cryptococcus neoformans* positive culture in 91.7%, while *Cryptococcus neoformans gattii* variety was isolated in remaining 8.3%. In these series, 66% of admitted patients survived, and 33% died. **Conclusions:** Cryptococcal infection is one of the most common causes of meningeal disease, being HIV/AIDS population the most affected group.

Key words: Brain cryptococcosis, Central Nervous System, Meningitis.

INTRODUCCIÓN

El compromiso cerebral por criptococo puede tomar una forma leptomeníngea, una lesión expansiva o una lesión encefálica. La forma leptomeníngea era la que con cierta frecuencia se podía ver en pacientes con trastornos autoinmunes, comúnmente lupus eritematoso diseminado (LES) (1) o con linfomas. Lo anterior dejó de ser raro cuando se empezaron a ver hace 25 años los efectos del virus pandémico de inmunodeficiencia adquirida VIH. Desde hace 15 años en nuestro medio hemos venido observando que esta infección micótica es indicadora de una enfermedad subyacente y se considera enfermedad centinela.

Actualmente son varios los procesos patológicos que se aceptan como situaciones o factores de riesgo para una criptococosis cerebral, en el paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el porcentaje puede llegar a un 10 o 20%, de hecho el 90% de los casos diagnosticados con esta micosis se han asociado con SIDA (2,3). Reconociendo los avances terapéuticos para las infecciones del sistema nervioso central (SNC), en el caso de la terapia antifúngica los resultados no son alentadores y existe una alta morbilidad y mortalidad (4).

Comúnmente los afectados con SIDA, representan el mayor número de pacientes con enfermedad fúngica de etiología criptocócica (5), no

obstante lo anterior, existen otros estados clínicos autoinmunes que predisponen a la infección o son un factor asociado (**Tabla 1**). La prevalencia de la infección por criptococo en trastornos que perturben la inmunidad celular (receptores de trasplantes, linfomas, SIDA, etc.), hace que se catalogue como germen oportunista (6). El agente causante es un hongo levaduriforme que se multiplica por gemación y forma una levadura encapsulada, la cual crece en los medios usuales de laboratorio.

Se propone que la puerta de entrada es el tracto respiratorio, generalmente los síntomas pulmonares son mínimos, autolimitados y con frecuencia están ausentes. En muchos pacientes con SIDA que desarrollan criptococosis del SNC, se encuentra el antecedente de una infección pulmonar en los meses previos a la hospitalización, la cual frecuentemente se cataloga como una neumonía tipo neumocistosis sin una confirmación diagnóstica adecuada. En muchas oportunidades la infección pulmonar concomita con la meníngea. En un estudio de criptococosis pulmonar en pacientes con SIDA, 9 de 11 pacientes (81.8%) tenían también meningitis (7).

Una interesante teoría plantea el acceso del criptococo al SNC utilizando el mecanismo del “caballo de Troya”, donde se evaden los mecanismos de defensa del hospedero y se atraviesa la barrera hematoencefalica utilizando la transmigración dentro de los fagocitos infectados, con la liberación del patógeno desde el macrófago una vez ha penetrado el SNC. Este mecanismo y aquellos que incluyen disrupción de las uniones celulares que conforman la barrera hemato-encefálica han sido localizadas en infecciones por patógenos bacterianos que penetran SNC, siendo el mecanismo del caballo de Troya el método más común de infección por virus, como el caso del HIV-1 y el virus del Nilo occidental, también parece serlo para el Criptococo, patógeno intracelular facultativo (8).

La criptococosis meníngea activa no tratada produce la muerte, por lo tanto el diagnóstico precoz mejora el pronóstico. El aislamiento del criptococo de un tejido o líquido orgánico (LCR, orina, sangre) permite establecer la etiología definitiva de criptococosis, actualmente un diagnóstico de presunción se puede plantear sobre la base de encontrar títulos positivos de antígeno para criptococo mediante

Tabla 1.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A CRIPTOCOCOSIS
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (VIH)
ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS Y CÁNCER
TABAQUISMO
DIABETES MELLITUS
TERAPIA CON ESTEROIDES
CIRROSIS
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS PERITONEAL
USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES
ENFERMEDADES AUTOINMUNES (LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE)
SARCOIDOSIS
OTROS: PÉNFIGO, TRASPLANTES, ASPLENIA, MALNUTRICIÓN, QUIMIOTERAPIA, EPOC

Clin Microbiol Rev 1995; 8 (4): 515-548

serología, el examen directo o la identificación del hongo mediante la tinción con tinta china, el cual es un medio diagnóstico con un valor del 80% en el paciente con SIDA (9).

La meningitis criptocócica permite al examinador ver un síndrome clínico impreciso, su evolución es subaguda o crónica, semejante a otras micosis, tuberculosis, cisticercosis y sífilis. En muchas situaciones no aparecen: cefalea, fiebre, signos meníngeos. En algunos pacientes el comienzo es súbito o explosivo y en un día el paciente está gravemente comprometido, el compromiso de pares craneanos no es destacable como si lo es en la meningitis tuberculosa o en la meningitis por sífilis. Cualquier órgano puede ser infectado por el criptococo *neoformans*, solo o en combinación en los sitios más comunes. Se puede ver manifestaciones líticas en los huesos, el criptococo puede implantarse en la próstata, en la piel, en el miocardio, en el endocardio, a nivel intraocular en donde generalmente coexiste con meningitis y deja secuelas irreversibles como es la ceguera (10).

En el SNC los pacientes pueden presentar los siguientes síntomas:

- leptomeníngeos de tipo agudo o crónico que sugieren lesión expansiva intracraneal de crecimiento lento;
- de compromiso cortical puro sugiriendo meningoencefalitis;
- de compromiso de la esfera mental con o sin lesión de pares craneanos.

Con la presentación de criptococosis en el paciente con SIDA, el cuadro clínico puede ser muy bizarro, el paciente puede presentar cefalea pulsátil, compromiso del estado de ánimo tipo depresión o en otras oportunidades, severa agitación psicomotora.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis o torulosis es poco frecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves o personal que trabaja en laboratorios. Resumimos los siguientes datos epidemiológicos que consideramos más pertinentes para el objetivo de nuestro trabajo:

- Este agente es saprofito de la naturaleza.
- Tiene distribución mundial.
- No muestra áreas endémicas definidas.
- Se encuentra en frutas cítricas duras, leche y excrementos de aves, en suelos y bosques.
- Vía de entrada principalmente inhalación, también puede ser por traumatismo y oral
- Predomina en el género masculino
- Incidencia media: 2,4/10⁶ inmuno competentes. SIDA 3,3/10⁶

En la Universidad del Cauca 2001-2007 se aislaron 16 cepas, de éstas 14 CRP *neoformans* (11).

En la enfermedad del SNC, el estudio del LCR es el de mayor rendimiento diagnóstico, se encuentra aumento de la presión, aumento de las proteínas, hipoglucorraquia, y pleocitosis leve o ausente. En estos datos se aparta de la criptococosis en el paciente inmunocompetente en donde se encuentra pleocitosis moderada hasta de 500 células/mm³. El centrifugado del LCR permite ver levaduras en gema-ción encapsuladas y de paredes gruesas. El examen con tinta china en forma general es positivo en el 50% de los casos (**Figura 1**). El antígeno criptocócico es altamente sensible, su positividad llega al 99%. Si el LCR es negativo y hay bases para el diagnóstico se deben hacer cultivos en sangre u orina y muchas veces tomar una muestra de secreción prostática (11). Los estudios de neuroimagen como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) o en su defecto la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral son de enorme utilidad aunque en ocasiones se ha visto que no mostraron lesiones encontradas en autopsias.



Figura 1.

OBJETIVOS

El presente estudio se hace para destacar la presentación clínica, los antecedentes de infección respiratoria de etiología no bien aclarada en meses previos al diagnóstico, los cuales pudiesen ser la manifestación de contacto inicial, además hacer énfasis en la presencia de la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), el cual está implicado en la etiología del SIDA. Buscamos hacer considerar distintos factores asociados entre los cuales figura la desnutrición, el tabaquismo y la población de pacientes inmunosuprimidos por diferentes causas así como describir los hallazgos más frecuentes en el LCR (11,12,13-16).

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio descriptivo retrospectivo fue realizado en el Hospital Universitario San José, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, en

el período comprendido entre marzo de 1998 y septiembre de 2012. A todos los pacientes que se hospitalizaron y en quienes se tenía la impresión diagnóstica de una lesión leptomeníngea en paciente VIH positivo o con enfermedades predisponentes como tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, se les solicitaba exámenes generales como hemograma, velocidad de sedimentación y determinación de glucemia con VDRL y prueba VIH. La punción lumbar era el medio que nos permitía obtener LCR, el estudio de éste en todos los pacientes ya sea VIH positivos o pacientes inmuno competentes, comprendía estudios citoquímicos completo, recuento CD4, test de ADA, además las tinciones directas para bacterias comunes, BK, Tinta China, determinación de antígeno para criptococo en suero y LCR. Rayos X de tórax. Se solicitaron cultivos para BK, cultivo para criptococo y una prueba de Elisa para cisticerco (**Tabla 2**).

Las características clínicas de los pacientes objeto de este estudio las resumimos en la Tabla 3.

Tabla 2. Procedimientos de apoyo diagnóstico

MUESTRA LCR	MUESTRA SUERO
Citoquímico (Células, glucorraquia, proteinorraquia)	Recuento de CD4 +
Tinción directa para gérmenes comunes y BK	VDRL
Tinción de tinta china	
Test de ADA	Test de elisa cisticerco
VDLR – Test de elisa cisticerco cultivo para criptococo	Antígeno para criptocosis
En el paciente con VIH: antígeno para criptococo en LCR y suero, así esté o no presente la clínica	

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de 12 casos de criptocosis meningea

CASO	GÉNERO	EDAD AÑOS	ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	CLÍNICA	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	LCR	NEURO-IMAGEN	FACTORES ASOCIADOS/ RECUENTO CD4
1	MASC	22	VIH + Neumonía Consumo de "perico"	Cefalea global, Vómito proyectil, Rigidez de nuca, Confusión Kernig +, fiebre.	20 días Falleció	Meningitis por criptococo	Tinta China + Cultivo + Criptococo neoformans Células 50 mononucleares 5 PMN Gluc 28 mg/dl Prot 58 mg/dl Test de ADA 3UI/L	NR	SIDA, CD4 < 200
2	MASC	19	Infecciones crónicas respiratorias	Adenopatías axilares e inguinales, fiebre, anorexia, convulsiones.	180 días Falleció	Desnutrición, TB ganglionar	Linfocitos 6 Segmentados 2 Gluc. 34mg/dl Prot. 62mg/dl Tinta China + Cultivo + Criptococo neoformans Test de ADA 3UI/L	TAC: Edema cerebral, hidrocefalia	Desnutrición, CD4 < 200
3	MASC	39	T. mixto de testículo Orquiectomía Recibió quimioterapia	Cefalea, otorrea oído izquierdo, convulsión, fiebre. Alteración mental. 10 días después signos meninges VIH +	20 días Falleció	Meningitis crónica Otitis media aguda	Linfocitos 8 Segmentados 2 Gluc: 6mg/dl Tinta China + Cultivo + criptococo Neoformans Proteína: 64mg/dl	Hidrocefalia	SIDA, Quimioterapia, CD4 < 200

CASO	GÉNERO	EDAD AÑOS	ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	CLÍNICA	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	LCR	NEURO-IMAGEN	FACTORES ASOCIADOS/ RECUESTO CD4
4	FEME	42	Esposo VIH +, 6 meses antes neumonía	Cefalea, fiebre, vómito, convulsiones, caquética. VIH +.	10 DÍAS Falleció	Criptococosis meníngea	Linfocitos 8. PMN 6. Gluc39mg. Tinta China +. Cultivo + Crip. neoformans Proteína: LCR 52mg/dl	TAC Cerebral. Edema difuso	SIDA. Desnutrición CD4 < 200
5	MASC	41	Promiscuidad sexual. Un año antes blenorragia.	Cefalea, fiebre, diarrea, adenopatías cervicales e inguinales. VIH +. Durante la hospitalización retinitis. Signos meníngeos moderados.	60 días. Vive Secuela pérdida de visión	Fiebre entérica.	Linfocitos: 7. Segmentados: 10. Gluc: 19mg/dl. Prot: 84mg/dl Tinta China: + Cultivo: + Criptococo Neoformans Test de ADA 7UI/L	TAC normal.	SIDA CD4 < 200
6	MASC	31	TB Ganglionar en tratamiento	Cefalea, vómito, disartria, fiebre, alteración del estado mental, pérdida de la agudeza visual y auditiva. VIH +.	24 días Vive	Síndrome de hipertensión endocraneana. Meningitis crónica	Linfocitos: 10 PMN: 2 Gluc: 21mg/dl Proteínas: 75mg/dl Tinta China: + Cultivo + Cripto neoformans Test de ADA 3UI/L	TAC normal	SIDA CD4 <200
7	MASC	18	Psoriasis. 3 años de evolución. Sin tratamiento. VIH negativo.	Cefalea, alteración mental, fiebre, somnolencia.	13 días de evolución	Hipertensión endocraneana. Encefalitis viral	Linfocitos: 62 Gluc:39mg/dl Tinta China: + Cultivo + Criptococo Neoformans Proteína: 60mg/dl	TAC Normal	PSORIASIS
8	MASC	27	Severa astenia y adinamia. Cefalea pulsátil grave.	Fotofobia, 3 par craneal. Disartria y ataxia	90 días. Evolucionó Vive Secuela pérdida de visión	Meningitis aguda	Linfocitos: 32 Segmentados: 3 Proteínas: 47.5mg/dl Gluc: 30 mg/dl Tinta China: levaduras Cultivo: + Crip.v Gattii	TAC edema cerebral	TABAQUISMO CD4 360

CASO	GÉNERO	EDAD AÑOS	ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	CLÍNICA	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	LCR	NEURO-IMAGEN	FACTORES ASOCIADOS/ RECUENTO CD4
9	MASC	62	Cefalea, pérdida de conocimiento, convulsiones. Trastorno de la marcha	Cambios severos de conducta. Agresividad. Compromiso de memoria y esfínter vesical	70 días Vive	Meningoencefalitis	Células: 0 Protec: 450mg/dl Tinta China: -- Cultivo: + Crip Neoforms Antígeno para crip: + Glucorráquia: 28mg/dl Test de ADA 7UI/L	TAC hidrocefalia	SIDA DESNUTRICIÓN CD4 < 200
10	MASC	82	Cefalea, trastorno de comportamiento, dificultad de la marcha	Alteración de la esfera mental. Signo de Brudzinski	30 días Vive	Meningitis subaguda	Células 14. ADA 7UI/L PMN: 3 Linfocitos: 11 Proc: 50mg/dl Gluc: 30mg/dl Antígeno: + Cultivo + Var Neoformans	TAC Atrofia difusa. Ensanchamiento de espacio subaracnoideo	TABAQUISMO
11	MASC	61	Tabaquismo 40 años, alcoholismo, VIH negativo, VSG 60mm/hora	Fiebre, cefalea, astenia, adinamia, náuseas, vómito, hemiparesia izquierda, facial central izquierdo.	8 días Vive	ACV	Linfocitos: 200 Proteínas: 65mg/dl Gluc: 35mg/dl Antígeno para crip: 1/512 Cultivo: + Var Neoformans	TAC Hidrocefalia	TABAQUISMO CD4 330
12	MASC	31	Cefalea, tos, convulsiones, VIH+.	Trastorno de memoria, dificultad para la marcha.	12 meses Vive	Meningitis crónica	Linfocitos: 18 PMN: 2 Gluc: 40 mg/dl Proteínas: 65mg/dl Tinta China: + Cultivo: no se hizo	Atrofia cerebral difusa	SIDA CD4 < 200

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes a quienes se les confirmó el diagnóstico de infección del SNC mediante cultivo positivo. Se encontraron 12 casos de esta patología y se analizaron varios factores como: edad, género, antecedentes patológicos y factores asociados, presentación clínica, hallazgos de neuroimagen, del LCR y desenlace. Se utilizó para análisis el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

Se comprobaron 12 casos de criptococosis cerebral. La edad promedio fue de 39 años, con un intervalo entre 18 y 82 años, el 75% de la población se encontraba entre 16 y 45 años. El 91.7% (11/12) fueron hombres y el 8.3% (1/12) mujeres. El factor predisponente más frecuente encontrado

Tabla 4. Factores predisponentes para Criptococosis Menígea

VIH/ SIDA	7 casos
TABAQUISMO	3 casos
DESNUTRICIÓN	3 casos
QUIMIOTERAPIA	1 caso
PSORIASIS*	1 caso

* En la actualidad se contempla la psoriasis como una enfermedad de base inmunológica, mediada por los linfocitos T, que asocia inflamación dérmica y secundariamente hiperplasia epidérmica. Es probablemente la enfermedad dermatológica mediada inmunológicamente más prevalente.

fue la infección VIH/ SIDA con un 58.3% (7/12). Se encontró además en el 25% (3/12) de los casos el antecedente de neumonía. Dos pacientes se consideraron inmuno competentes, y tres pacientes presentaron como factor predisponente tabaquismo y en otro, psoriasis (Tabla 4).

En la presentación clínica el síntoma más frecuente fue la cefalea en un 91.7% (11/12) seguido de fiebre en el 66.7% (8/12) y convulsiones en el 41.7% (5/12); los signos clínicos más frecuentes fueron los signos meníngeos en el 33.3% (4/12) y la focalización neurológica en el 25% (3/12) de los casos. En el caso de Criptococosis menígea por *Criptococo neoformans* variedad *gattii*, el síntoma inicial fue la cefalea y el hallazgo clínico predominante fue la focalización neurológica dado por compromiso del III par craneal y disartria.

Los hallazgos imagenológicos en la Tomografía Axial Computarizada Cerebral revelaron con

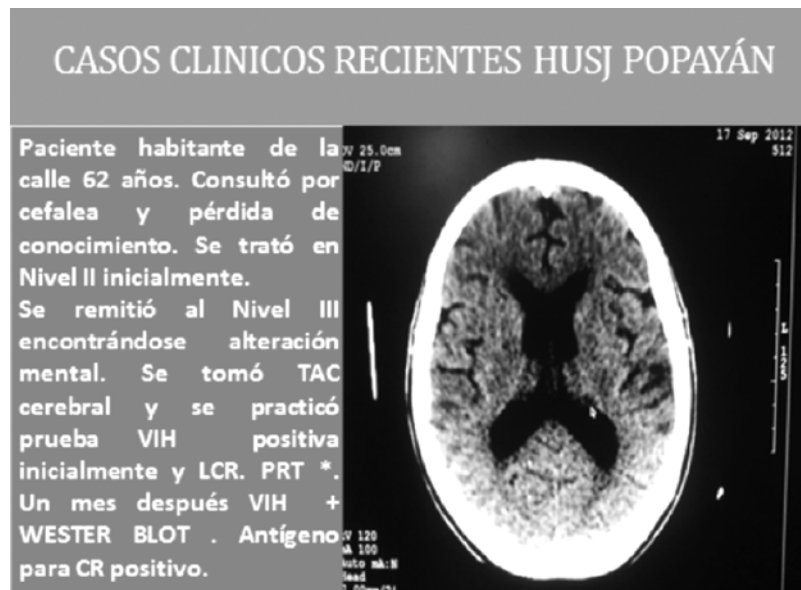


Figura 2.

una frecuencia del 27.3% (3/11) normalidad, en el 36.4% (4/11) hidrocefalia como hallazgo más frecuente, de igual forma se encontró edema cerebral en el 27.3% (3/11) y atrofia cerebral en el 18.2% (2/11), hubo un caso en el cual se encontraron calcificaciones dispersas y múltiples (Figuras 2, 3 y 4). El diagnóstico en el 91.7% fue por cultivo positivo, con documentación de *criptococo neoformans* variedad *neoformans* en el 91.7% (11/12) y variedad *gattii* en el 8.3% (1/12), un solo caso no se confirmó con cultivo y el diagnóstico fue por visualización en campo oscuro. En el 80% (8/10) de los casos la tinta china fue positiva. En dos casos no se solicitó este último examen. En el estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) los hallazgos más comúnmente encontrados fueron la presencia de pleocitosis con predominio de linfocitos 75% (9/13), con consumo de glucosa y aumento de proteínas en el 100% (12/12) de los casos. En los pacientes VIH /SIDA y en el

caso de *criptococo neoformans* variedad *gattii*, el estudio citoquímico del LCR mostró el comportamiento ya descrito, aunque también fue el grupo donde se describió monocitos (Tabla 5 y Figura 5). Este paciente presentó severo compromiso de la agudeza visual y al egresar después de tres meses tenía ceguera total (Figura 6). De los pacientes ingresados al estudio el 66.7% (8/12) sobrevivieron y el 33.3% (4/12) habían fallecido al término del estudio, de estos últimos el 75% eran HIV positivo.

Respecto de apoyo diagnóstico del recuento CD4 se encontró en dos pacientes una cifra superior a 300 células, en los demás el recuento fue menor de 200 (Figura 7). La determinación del test de ADA, parámetro muy importante para excluir meningitis por TB, nos mostró valores con puntos de corte para pacientes con meningitis criptococósica inferiores a 7 UI. (Figura 8).

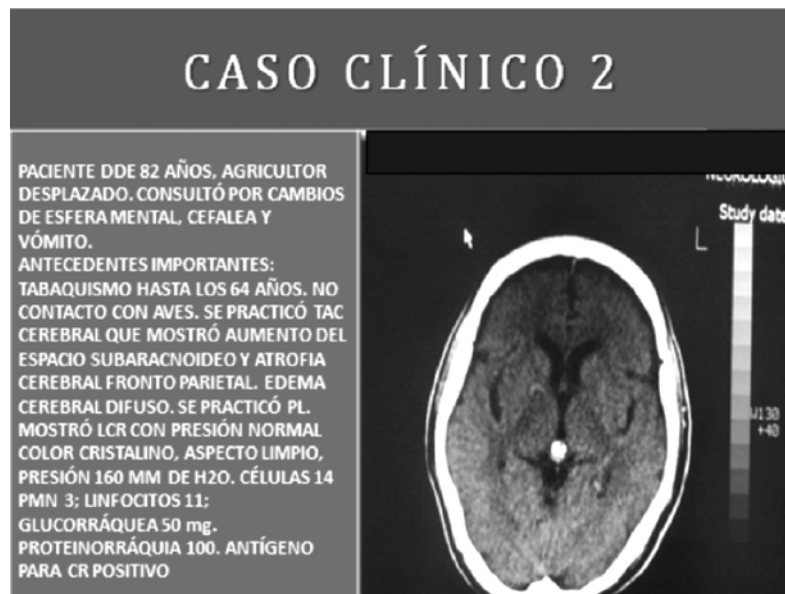


Figura 3.

Manifestaciones clínicas -SNC

La afección del SNC depende del estado inmune

Competente:

- Cefalea crónica o subaguda
- Alteración del estado mental
- Meningitis: 80%
- Fungemia: 10%

Lesiones quísticas múltiples

Signos de hipertensión endocraneana

Clin Infect Dis 2006;42(10):1443-7

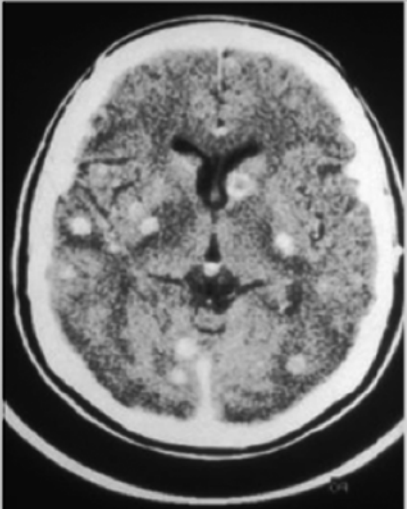


Figura 4.

Tabla 5. Citoquímico de Líquido Cefalorraquídeo

Caso	Linfocitos	Monocitos	PMNN	Glucosa	Proteínas
1		50 cel/mm ³	5 cel/mm ³	28 mg/dl	58mg/dl
2	6 cel/mm ³	0	2 cel/mm ³	34 mg/dl	62 mg/dl
3	8 cel/mm ³	0	2 cel/mm ³	6 mg/dl	64 mg/dl
4	8 cel/mm ³	0	6 cel/mm ³	39 mg/dl	52 mg/dl
5	7 cel/mm ³	0	10 cel/mm ³	19 mg/dl	84 mg/dl
6	10 cel/mm ³	0	2 cel/mm ³	21 mg/dl	75 mg/dl
7	62 cel/mm ³	0	0	39 mg/dl	60 mg/dl
8	32 cel/mm ³	0	3 cel/mm ³	30 mg/dl	47.5 mg/dl
9	0	0	0	28 mg/dl	450 mg/dl
10	11 cel/mm ³	0	3 cel/mm ³	30 mg/dl	50 mg/dl
11	200 cel/mm ³	0	0	35 mg/dl	65 mg/dl
12	18 cel/mm ³	0	2 cel/mm ³	40 mg/dl	65 mg/dl

Llama la atención la presencia de monocitos y de PMNN, células estas que en una segunda PL 10 a 15 días después de la primera no se volvieron a observar. Ver figura 5.

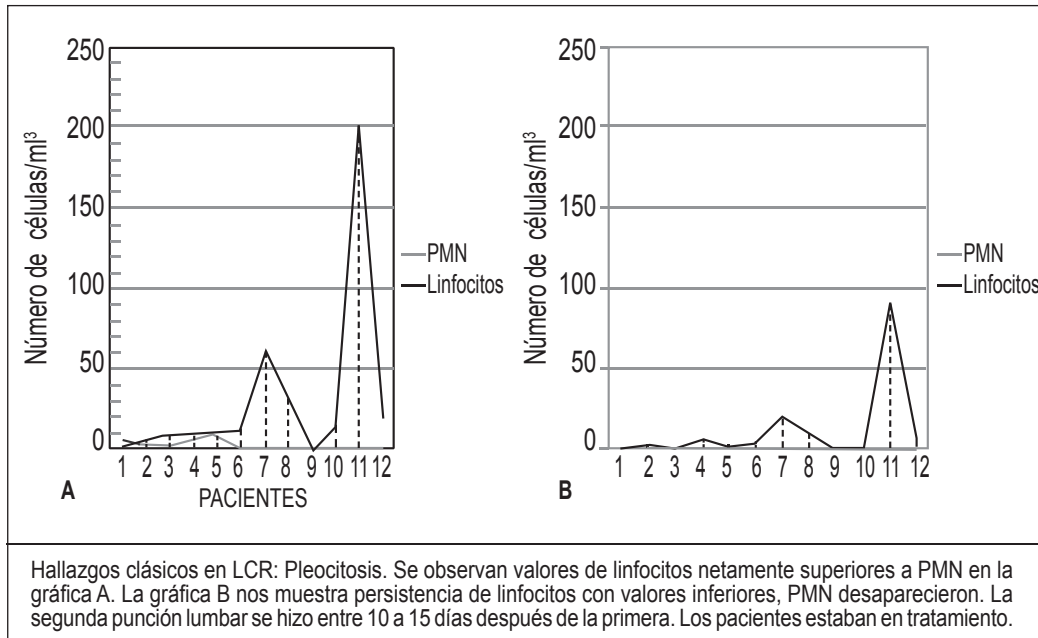


Figura 5. Pleocitosis el LCR en pacientes con criptococosis meningea

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CRIPTOCOCOSIS - SIDA

- Compromiso en 45% en pre HAART
- Hemorragias retíales o peripapilares bilaterales
- Lesiones extensas de retina con o sin vitreitis
- Endoftalmitis
- Pat. HUSJ. Salió con pérdida total visión.

Br J Ophthalmol 2004;88(11):1455-9.
Micología Clínica FEGC Edit Feriva 2011.

Figura 6. Apoyo diagnóstico recuento de CD4+

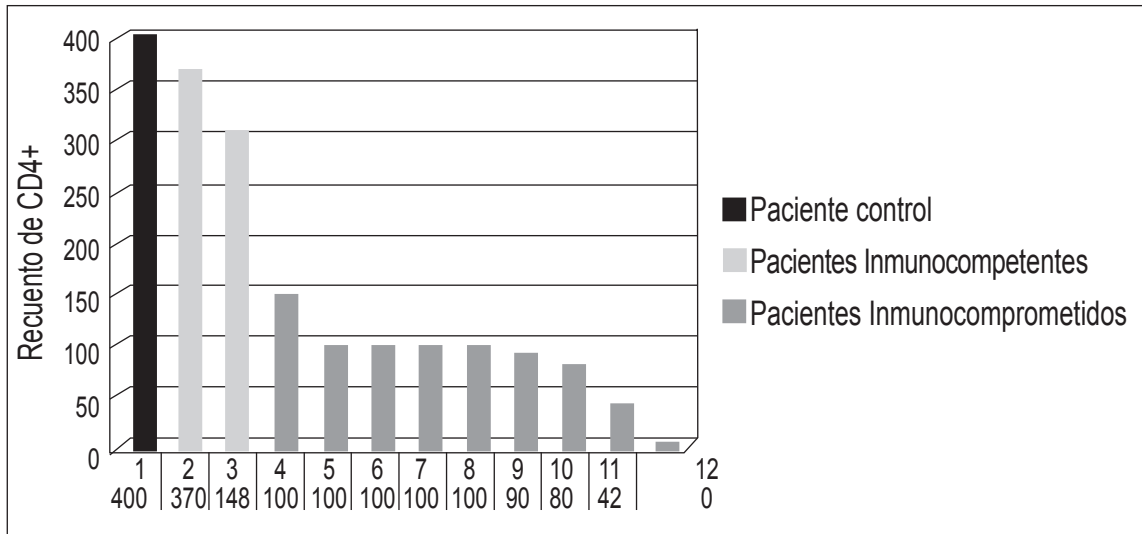


Figura 7. Resaltamos que dos pacientes tenían recuento CD4 de 360 y 300. En todos los demás el recuento CD4 fue inferior a 150

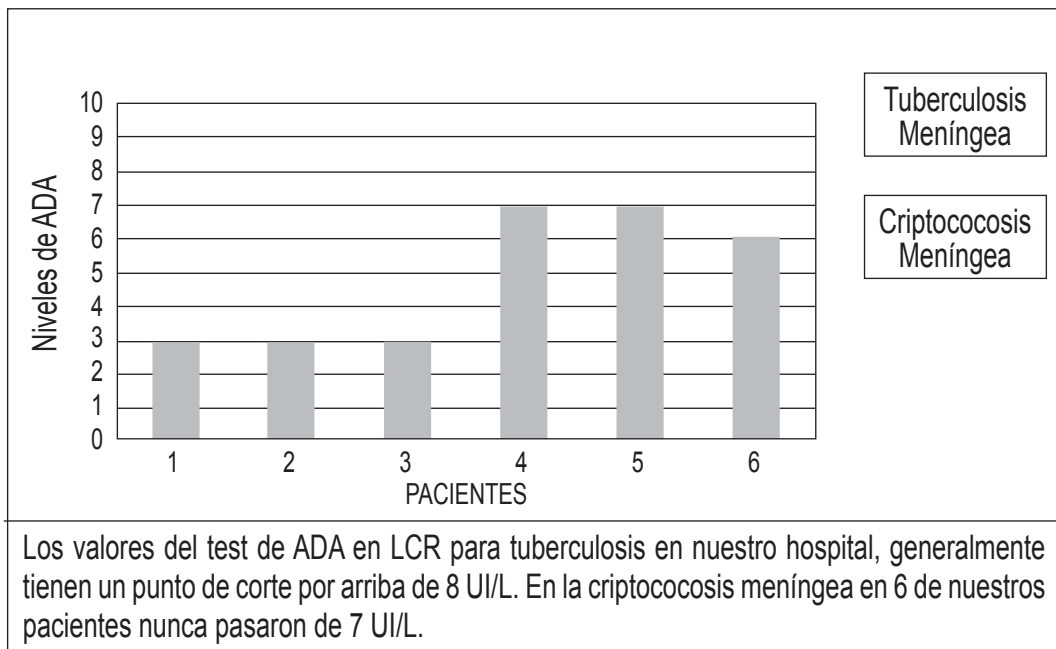


Figura 8. Apoyo diagnóstico diferencial. Tuberculosis vs. criptococosis. Niveles de ADA en LCR

DISCUSIÓN

En la serie presentada se evidencia mayor número de casos en la población masculina ubicada entre el segundo y quinto decenio de la vida, datos que concuerdan con la literatura mundial, algunos estudios informan relaciones de afectación hombre: mujer 2:1 o incluso mayores en los casos de pacientes con VIH/SIDA, como se pudo ver en este estudio. (17-20) La presentación en niños se ha descrito en menor proporción, lo cual se correlaciona con una menor exposición a factores de riesgo (21,22). El principal factor predisponente para la infección por criptococo en el SNC y como lo ha descrito ampliamente la literatura mundial es el VIH/SIDA, que en este estudio tuvo una frecuencia del 58%, ubicándose dentro de lo esperado, según reportes, del total de pacientes con criptococosis, del 55 al 86% de los casos se presentan en pacientes portadores del VIH, (23,24) aclaremos que esta condición desplazó a otras entidades como las neoplasias malignas y los trasplantes de órganos que por su impacto inmunodepresor, enfermedades autoinmunes, eran los principales predisponentes de esta meningitis oportunista antes del advenimiento de la pandemia del VIH/SIDA. La Criptococosis meníngea en el paciente con VIH/SIDA se presenta con una tasa de mortalidad elevada (entre el 10 – 30% con tratamiento), hecho visible en el estudio, donde del total de fallecidos al término del estudio, el 75% eran VIH positivos, quizá en este caso sea más de lo esperado por la falta de tratamiento para el VIH en muchos de los pacientes incluidos. (25-29).

Otros factores que se destacan en este estudio son: el tabaquismo, la desnutrición y la quimioterapia, el padecimiento de una enfermedad dermatológica que fueron factores documentables en la historia clínica de nuestros pacientes. Un papel parece corresponderle también al antecedente de infección respiratoria previa, cuya frecuencia alcanzó el 25%.

Sin embargo, aunque se describe en la literatura, aún no es claro su papel como un factor de riesgo y requiere de estudios adicionales que evalúen su participación en el desarrollo de esta condición infecciosa. En este estudio solo el 8% no cursaba con un factor asociado, por lo cual se hace énfasis en el papel de un sistema inmunológico competente en el control de este tipo de infecciones, en la literatura mundial se describe hasta un 25% donde las causas subyacentes no son identificables (30-32).

La cefalea y los hallazgos neurológicos fueron los síntomas cardinales de los cuadros clínicos en estos pacientes, manifestaciones que en conjunto a las otras referidas han sido clásicamente descritas en neuroinfección, cabe aquí resaltar que en la población con VIH/SIDA la presentación clínica no varió respecto a los HIV negativos, aunque la literatura describe en este subgrupo poblacional formas más poco expresivas debido a menor respuesta inflamatoria por el estado de inmunodepresión, condición que siempre ha sugerido la búsqueda de meningitis en pacientes con VIH y fiebre, sin manifestaciones neurológicas (33,34).

Respecto a las ayudas diagnósticas, encontramos el hallazgo más frecuente descrito en la TAC cerebral que es la hidrocefalia, en este estudio tuvo una frecuencia del 36.4%; el cultivo por otra parte fue positivo en el 100% de los casos en los cuales se solicitó, la literatura reporta positividad del mismo en LCR en más del 90% y para la Tinta China la sensibilidad en la visualización de levaduras en LCR está entre el 70 y 80%, en este estudio la positividad fue del 80%. (3) (Ver figura 1 examen directo). Los hallazgos en el citoquímico del LCR son descritos en criptococosis meníngea como inespecíficos, llama la atención que en este estudio, el patrón de pleocitosis a expensas de linfocitos, la hipogluorraquia y la elevación de las proteínas fue la característica en más del 75% de los casos (Tabla 5).

En esta serie se encontró además un caso de infección por *Criptococo neoformans* variedad Gattii, condición mucho menos frecuente, excepto en el noreste de Brasil y África ecuatorial donde se ha reportado en población no VIH, en Brasil se describe como la octava causa de meningitis, y dentro de los factores predisponentes se encuentra el tabaquismo, las enfermedades pulmonares, las neoplasias hematopoyéticas, uso de esteroides sistémicos y por supuesto el SIDA (35,36). En personas gravemente comprometidas inmunológicamente, *criptococo neoformans* puede lesionar no solamente el SNC, sino diseminarse ampliamente a la piel, hígado, el bazo, las suprarrenales y los huesos. Todo esto puede aclararse actualmente con medios de apoyo diagnóstico de neuroimagen (37). En pacientes inmuno competentes, los hongos inducen reacción granulomatosa crónica, compuesta de macrófagos, linfocitos y células gigantes de tipo cuerpo extraño, en estos casos se puede observar arteritis granulomatosa del polígono de Willis (38-40) (Figura 9).

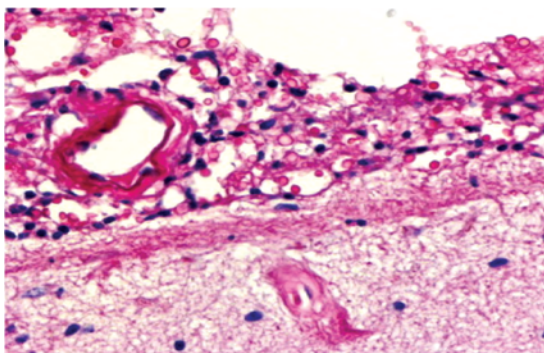


Figura 9. Hallazgos de anatomía patológica

Criptococosis meníngea. Cortesía Dr. Harold Bolaños, Patólogo, Facultad Ciencias de la Salud Unicauca. Agradecimiento especial.

TRATAMIENTO

Para describir el tratamiento de la criptococosis que afecta el SNC, debemos aceptar que existen diferencias entre el paciente inmuno comprometido

como es el VIH/SIDA y el paciente que está no infecto de SIDA. El paciente que cursa sin alteración inmunológica es de evolución prolongada por varios meses o años antes del diagnóstico, en estos pacientes la meningitis es subaguda o crónica y puede manifestarse como meningoencefalitis. Los síntomas más comunes son cefalea, cambios de personalidad, alteración de la memoria que precede a los signos meníngeos, en ellos el compromiso de pares craneanos es poco elocuente, la duración del proceso en la fase final oscila entre 2 a 6 semanas (41). Un común denominador en el paciente inmuno competente es una enorme variabilidad clínica destacándose que el paciente puede sufrir cefalea intensa o en otras oportunidades no presentar cefalea y observarse un compromiso de la esfera mental a tal punto que se llega a diagnosticar demencia. En el paciente sin infección por SIDA (41,42), el LCR muestra parámetros clásicamente conocidos como son aumento de células mononucleares, hipoglucorraquia, y proteínas por arriba de 60mg%. La tinta china es positiva en un 50% de los casos y el antígeno para *criptococo* tiene una positividad con una dilución mayor a 1/32, la variedad de *criptococo* con mucha frecuencia es *criptococo Gattii*.

En el paciente con SIDA el curso de la meningitis es agudo o subagudo, el paciente tiene signos o síntomas menos típicos de meningitis, hay un compromiso del estado de conciencia y coexiste con síntomas respiratorios, siendo estos en muchas ocasiones el motivo de consulta, el paciente da el antecedente de ser portador del virus VIH, no es infrecuente sin embargo que la primera manifestación de SIDA sea una meningitis. (43-45). El LCR en el paciente con SIDA puede no mostrar reacción inflamatoria o señalar un aumento notable de proteínas que habla de una hidrocefalia obstructiva. Un líquido aparentemente aséptico, no puede ser óbice para solicitar la determinación de antígeno para *criptococo*, este recurso puede ser el único medio de diagnóstico cuando los

demás son negativos. El cultivo del líquido cefalorraquídeo casi siempre confirma el diagnóstico. El antígeno se debe cuantificar por diluciones, si en estas se registra un valor mayor de 1/8, nos indica infección maltratada. Los medicamentos que se utilizan actualmente corresponden a estrategias terapéuticas que se aplican en diferentes hospitales del mundo y centros de investigación microbiológica. La gama de medicamentos está representada por la anfotericina B, anfotericina liposomal, medicamentos azoles los cuales comprenden ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazole, posaconazole (46). El medicamento que se utiliza en nuestro medio es la anfotericina B a una dosis estándar de 0.7mg/Kg/día (44,47). Para la iniciación del tratamiento, una medida terapéutica es hacer prueba de sensibilidad, ésta se hace con 1mg/Kg/día diluido en 20ml de solución de dextrosa al 5% para pasar en 20-30 minutos, vigilar signos vitales por 4 horas, aplicar luego 0.3mg/Kg/día/6horas, si el paciente no presenta reacción seguir luego la dosis de 0.7mg/Kg/día. La mayor parte de la recomendación de diferentes autores se hace utilizando anfotericina B más flucitosina 100mg/Kg/día/2semanas, seguir luego 400mg/diarios de fluconazol/8semanas, continuar luego éste a una dosis de 200mg/diarios/tiempo indefinido. El tratamiento de los pacientes objeto de este estudio se hizo con anfotericina B, la dosis después de hacer prueba de sensibilidad fue de 0.7 mg/Kg/día, durante los días de tratamiento se solicitaban pruebas renales, se cuidaba al paciente de flebitis y se hacía monitoreo de electrolitos prestando atención importante a las cifras de potasio. Por recomendaciones de infectología en algunos pacientes se inició tratamiento con fluconazol 400 mg/diarios/10 semanas. En nuestro medio nunca hemos utilizado flucitosina y menos anfotericina liposomal. La duración del tratamiento osciló entre 4 a 6 semanas. Dos pacientes presentaron deterioro grave de la función renal, se bajó la dosis estándar que recibían.

La anfotericina B produce escalofríos, temblor y fiebre. Quizá lo más frecuente es la flebitis, vómito, alteración de la función renal progresiva reversible, tampoco es infrecuente el vómito, edema pulmonar y convulsiones. Por todo lo anterior es necesario pedir pruebas de función renal y electrolitos, dado que los pacientes pueden hacer hipocalcemia. Como medicamento recientemente incorporado y alternativo de la anfotericina B, se menciona la polimicina B (PMB) que es un medicamento de espectro antibiótico usado generalmente como antibacteriano. El contenido de polisacáridos en la cápsula del criptococo lo hace sensible a la acción fungicida de PMB (48). Esencialmente el diagnóstico de criptococosis meníngea puede hacerse difícil, el aporte inmenso que actualmente se tiene con los estudios de neuroimagen ya sea por TAC cerebral o IRMN cerebral contrastada o por difusión, permiten no solamente detectar complicaciones sino signos precoces de la infección como una hiper intensidad en el espacio subaracnoideo a nivel frontal, hallazgo éste que unido a la clínica puede fijar pronóstico en el paciente adulto con meningitis (48,49).

Recientemente se publicó un estudio llevado a cabo en Vietnam (50) con un nuevo protocolo, debido a que en Asia, muchos pacientes con SIDA/ Criptococosis meníngea reciben monoterapia con anfotericina B por 2 a 4 semanas, seguida de fluconazol, 400 mg diarios hasta finalizar 10 semanas. Sin embargo, persiste una alta mortalidad (55% en Asia y 70% en África). Los resultados de dicho estudio sugieren que la terapia de combinación inicial con anfotericina B y flucitosina por 2 semanas en ese medio, se asoció con una reducción de la mortalidad entre los pacientes con VIH asociada a meningitis criptocócica, en comparación con 4 semanas de monoterapia con anfotericina B. No se encontró que la terapia de combinación con fluconazol durante 2 semanas ofreciera beneficio. Aunque la flucitosina es difícil de obtener en países

en vía de desarrollo, mejorar el acceso a esta droga tiene el potencial de reducir el número de muertes por esta enfermedad.

Una revisión hecha por neuroinfectólogos brasileños (51) destaca la importancia de hacer un diagnóstico temprano del VIH, e iniciar terapia anti-retroviral de gran actividad (constituida por una combinación de 2 o más medicamentos de clases diferentes, o TARGA) con retención del paciente VIH positivo para su cuidado terapéutico, detección del antígeno criptocócico antes de iniciar la TARGA además de tratamiento con fluconazol preventivo, un mejor diagnóstico y una terapia óptima con tratamiento agresivo de la hipertensión endocraneana y terapia de inducción con la combinación antifúngica. La implementación de estas estrategias puede reducir las muertes relacionadas con criptococosis, mejorar la atención y reducir los costos sanitarios.

En el tratamiento es necesario tener presente que si existe hidrocefalia después de instaurado el tratamiento entre 4 a 6 semanas se debe implantar una derivación ventrículo peritoneal. La punción lumbar puede hacerse necesaria a diario si el paciente presenta hipertensión endocraneana persistente o acusa cefalea constante, el LCR generalmente tiene más de 200mm/agua de presión (52-54). Una presión intracraneal elevada es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectos por VIH y con meningitis criptocócica.

CONCLUSIONES

La meningitis criptocócica es frecuente en población adulta asociada a otras enfermedades, generalmente SIDA. Esto concuerda con las descripciones mundiales de la literatura médica.

Un factor predisponente es el tabaquismo. Recordemos que esta es una enfermedad que

se codifica en la clasificación internacional de enfermedades. La mortalidad si el paciente no recibe tratamiento es del 100% y con tratamiento es aún inaceptable 30%, tal como nos lo muestra este estudio. Un factor de inmunosupresión que puede pasar inadvertido es la desnutrición. El presente estudio muestra que el compromiso neurológico es la principal causa de muerte en la infección criptocócica. Las características clínicas de nuestros pacientes muestran un predominio en el género masculino, lo cual coincide con la literatura mundial.

En este estudio se encontró un patrón característico en el citoquímico del LCR, sin embargo es bien conocido que la ausencia de hallazgos no descarta la patología y deben realizarse estudios, como el antígeno para criptococo así otros medios sean negativos. En ninguno de los pacientes se pudo realizar autopsia. La imagen de anatomía patológica es una ilustración del contenido temático del artículo en lo referente a lo descrito por los autores, en nuestro caso una colaboración del servicio de patología del Hospital San José de Popayán.

El presente estudio descriptivo hace énfasis en muchos de los hallazgos ya descritos respecto a la meningitis por criptococo, y la mayoría de los datos están dentro de lo esperado y publicado en la literatura mundial a pesar de ser una serie pequeña de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Javier Hernández Blanco, a los estudiantes de medicina Diego Alegría y Karen Rivera, de VIII semestre, y a las señoras Socorro Ortega –del Servicio de Estadística del Hospital San José y Ruby Stella Muñoz Navia, por la transcripción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Tristano, AG. Criptococosis meníngea y lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. chil infectol* 2010; 27(2):155-159.
2. Negroni R. Cryptococcosis. *Clinics in Dermatology*. 2012; 30, 599-609.
3. Gómez Arias B, Sarco Montero L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colombia*. 2.011; 27(1): 19-27.
4. Honda H, Warren DK. Central Nervous System Infection: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23:609-623.
5. Lizarazo J, Chaves O, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Med Colomb* 2012; 37(2): 49-61.
6. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E y Grupo Colombiano para el estudio de la criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia; resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27: 94-109.
7. White M, Cirincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis. Outcome in patients with AIDS and patients with Neoplastic Diseases. *J. Infect Dis*. 1.992; 165: 960-963.
8. Liu-Tong B, Perlín D, Xue C. Molecular Mechanisms of Cryptococcal Meningitis. *Virulence* 2012; 3: 173-181.
9. Chuck SL, Sande MA. Infections with Cryptococcus Neoformans in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Eng J Med*. 1989; 321: 794-799.
10. Ropper A, Samuels M. Principios de Neurología de Adams y Víctor, 9ª edición en español, 2011. Pps 699-701.
11. Gonzales FE, Micología clínica 1ª edición Universidad del Cauca. Impresora Feriva. 2.011; 328-346.
12. White M, Cirincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis. Outcome in patients with AIDS and patients with Neoplastic Diseases. *J. Infect Dis*. 1.992; 165:960-963.
13. White MH, Armstrong D. Cryptococcosis. *Infect Dis Clinics of NA* 1994; 8:383-382.
14. Wilder JA, Olson GK, Chang YC, et al.: Complementation of a capsule deficient Cryptococcus neoformans with CAP64 restores virulence in a murine lung infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:306-314.
15. Noverr MC, Williamson PR, Fajardo RS, Huffnagle GB: CNLAC1 is required for extrapulmonary dissemination of Cryptococcus neoformans but not pulmonary persistence. *Infect Immun* 2004, 72:1693-1699.
16. Olszewski MA, Noverr MC, Chen GH, et al.: Urea-se expression by Cryptococcus neoformans promotes micro-vascular sequestration, thereby enhancing central nervous system invasion. *Am J Pathol* 2004, 164:1761-1771.
17. Casadevall A, Perfect J (1998) Cryptococcus neoformans Washington, D.C.: American Society for Microbiology Press.
18. Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, Casadevall A, et al. (2011) Cryptococcus: From Human Pathogen to Model Yeast. Washington, D.C.: American Society for Microbiology Press.
19. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23: 525-530.
20. Byrnes EJ 3rd, Bartlett KH, Perfect JR, Heitman J. Cryptococcus gattii: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect*. 2011; 13: 895-907.
21. Vásquez O, Martínez Barbosa I, Campos Rivera T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2.005; 26(1):18-28.
22. Fernández C, Fernández N, Ariosa A. Caracterización de un grupo de pacientes con criptococosis del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2003; 36(4):316-21.
23. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CA, et al. Expanding fungal pathogenesis: Cryptococcus breaks out of the opportunistic box. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9: 193-203.
24. Sullivan D, Haynes K, Moran G, Shanley D, Coleman D Persistence, replacement, and microevolution of Cryptococcus neoformans strains in recurrent meningitis in AIDS patients. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 1739-1744.
25. Negroni R. Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci J. SIDA y enfermedades asociadas. 3 edición 2008. FUNDAI (325-351).
26. Perfect JR. Cryptococcosis neoformans. Mandel, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica 6ª edición en español 2997-3012.
27. Mitchell TG. Perfect JR. Cryptococcosis In The Era Of Aids- 100 Years After The Discovery Of Cryptococcus Neoformans. *Clinical microbiology reviews*, 1995; 8(4): 515-548.
28. Cangelosi D, De Carolis L, Trombetta L, Wainstein C. Criptococosis asociada a Sida y otros trastornos. *Rev Asoc Med Argent*, 2007; 120 (3): 25-30.
29. Rippon JW. Criptococosis. En: Micología Médica. 3a ed. Interamericana McGraw-Hill 1990; 629-9.
30. Van de Beek, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006.

31. Bicanic T, Harrison TS. *Cryptococcal meningitis*. Br Med Bull. 2005;18:72:99- 118.
32. Rodríguez Mary, Vacarezza Mariela, Savio Eduardo. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*, Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Rev Panam Infectol 2004; 6(3):34-40.
33. Blasi E, Brozzetti A, Francisci D, Neglia R, Cardinali G, et al. Evidence of microevolution in a clinical case of recurrent *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2.001, 20:535–543.
34. Ruiz A, Neilson JB, Bulmer GS Control of *Cryptococcus neoformans* in nature by biotic factors. Sabouraudia.1982; 20: 21–29.
35. Bartlett KH, Cheng P-Y, Duncan C, Galanis E, Hoang L, et al. A decade of experience: *Cryptococcus gattii* in British Columbia. Mycopathologia. 2012; 173: 311–319.
36. Harris JR, Lockhart SR, Debess E, Marsden-Haug N, Goldoft M, et al. *Cryptococcus gattii* in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. Clin Infect Dis. 2011; 53: 1188–1195.
37. Eisenman HC, Frases S, Nicola AM, Rodriguez ML, Casadeval A: New Insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. Curr Infect Dis Rep 2007; 9:457.
38. Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol 2.004; 4:1-2.
39. Gómez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. Curr Opin Infect Dis 2.003; 16:91.
40. Rodriguez ML, et al. Cleavage of human fibronectin and other basement membrane-associate by a *cryptococcus neoformans* serine proteinase. Microb Pathog 2.003; 34:65-67.
41. Giberson TP, Kalyan-Raman K. Cryptococcal meningitis initial presentation of acquired immunodeficiency Syndrome- Ann Emerg Med 1987; 16:802-804.
42. Chia-Hung Liao, Chih-Yu Chi a, Yi-Jen Wang a, Shu-Wen Tseng a, Chia-Huei Chou a, Cheng-Mao Ho a, et al. Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis. J Microbiol, Immunol & Infect. 2012; 45: 296-304.
43. López Félix PR. Criptococosis del Sistema Nervioso Central. Rev Mex Neurocienc 2002; 3(1):34-36.
44. Sangalli-Leite F, Scorzoni L, Mesa-Arango AC, Casas C, Amphotericin B mediates killing in *Cryptococcus neoformans* through the induction of a strong oxidative burst. Microb Infect 2011; 13:457-467.
45. Kumari IR, Raval IM, and Dhun A. Cryptococcal chorioid plexitis: rare imaging findings of central nervous system cryptococcal infection in an immunocompetent individual Brit J Radiol, 2010; 83:14–17.
46. Black KE, Baden LR. Fungal Infections of the CNS: treatment strategies for the immune-compromised patient. CNS Drugs 2007; 21(4):293-318.
47. Klepser M. The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections. J Crit Care. 2011; 26:225–235.
48. Bing Z, Xiaorong L. Evaluation of the anticryptococcal activity of the antibiotic polymyxin B in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Ag. 2013; 41: 250– 254.
49. Kawaguchi T, Sakurai K, Hara M, Muto M, Nakagawa M et al. Clinico-radiological features of subarachnoid hyperintensity on diffusion-weighted images in patients with meningitis. Clin Radiol. 2012; 67: 306-312.
50. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2013; 368(14):1291-302
51. 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. Braz J Infect Dis. 2013 May 9. [Epub ahead of print]
52. Shu-Fang C, Cheng-Hsien L, Chun-Chung L, Chi-Ren H, et al. Acute/subacute cerebral infarction (ASCI) in HIV-negative adults with cryptococcal meningoencephalitis (CM): a MRI-based follow-up study and a clinical comparison to HIV-negative CM adults without ASCI. Chen et al. BMC Neurology 2011; 11:12-19.
53. Wijewardana I, Jarvis J N, Meintjes G, Harrison T S, Bicanic T. Large volume lumbar punctures in cryptococcal meningitis clear cryptococcal antigen as well as lowering pressure. J Infect. 2011; 63(6): 484-6.
54. Tate DF, Khedraki R, McCaffrey D, Branson D, Dewey J. The Role of Medical Imaging in Defining CNS Abnormalities Associated with HIV-Infection and Opportunistic Infections. Amer Soc Exper Neuro Therap, 2011; 8:103-116.

Fecha de recibido: Enero 15 de 2013
Fecha de aprobado: Marzo 22 de 2013

Dirección para correspondencia:
Tomás Zamora Bastidas
tzamora@unicauca.edu.co
Carrera 6 N° 14-02 - Tel. 823 4712