

René Hernández Benedicto¹
Rafael Pila Pérez²
Víctor Holguín Prieto³
Leonel Curvelo Vidal³
Etelivar Torres Vargas⁴

¹Especialista en Primer Grado de Medicina Interna. Profesor Instructor.
²Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor titular.
³Residente de III año en Medicina Interna.
⁴Residente de I año en Medicina Interna Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey- Cuba

Correspondencia:
René Hernández Benedicto
Horca, 110 entre Carmen y Bembeta
70100 Camagüey, Cuba
E-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*: Presentación de tres casos

CASO CLÍNICO

Resumen

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por *Cryptococcus neoformans*. La infección se manifiesta generalmente en forma de meningoencefalitis y neumonía. Aunque puede ocurrir en individuos inmunocompetentes, la mayoría de los casos se presentan en pacientes con alguna alteración de la inmunidad celular. Su incidencia ha aumentado sustancialmente desde la aparición del VIH/SIDA. Se presentan tres casos clínicos cuyas manifestaciones predominantes están relacionadas con un síndrome meníngeo, en los tres se diagnostica una meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) con tinta china. Solamente en el tercer paciente se determinó positividad al VIH. Los pacientes son tratados en la UCI debido a su gravedad, iniciando tratamiento con anfotericina B a dosis de 0.7 mg/kg/día; el paciente VIH (+) fallece a causa de esta enfermedad. La meningoencefalitis por *C. neoformans* es una enfermedad de aparición clínica poco frecuente. El estudio de LCR con tinta china es el medio diagnóstico de mayor eficacia. Es necesario tener en cuenta otras entidades que se comportan de forma similar, y recordar que todos los pacientes inmunodeprimidos con trastornos neurológicos pueden presentar esta enfermedad. Debe sospecharse siempre ante todo cuadro de fiebre de origen desconocido con cefalea.

Palabras clave: Meningoencefalitis. *Cryptococcus neoformans*, líquido cefalorraquídeo.

Summary

Cryptococcal disease is a systemic mycoses due to *Cryptococcus neoformans* that has a worldwide distribution. The spectrum of disease consists predominantly of meningoencephalitis and pneumonia. Cryptococcosis is relatively rare in the absence of impaired immunity and is common among immunosuppressed individuals, especially those with AIDS. Three clinical cases of patients with meningoencephalitis are presented. *Cryptococcus neoformans* are isolated in all patients through an India ink preparation with cerebrospinal fluid. A positive test for HIV is only found in the case 3. The patients are treated in the Critical Care Unit with amphotericin B (0.7 mg/kg/d); after 6 days of fungical treatment, the HIV-infected patient dies. Cryptococcal meningoencephalitis is a uncommon disease. Visualization of the capsule of fungal cells in cerebrospinal fluid mixed with India ink is a useful rapid diagnostic technique. Other similar entities should be considered. Fever of unknown origin with headache should prompt examination of spinal fluid for *Cryptococcus neoformans*.

Key words: Meningoencephalitis. *Cryptococcus neoformans*. Cerebrospinal fluid.

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), la especie patógena del género *cryptococcus*¹. La infección se adquiere por vía inhalatoria, pero se manifiesta generalmente en forma de meningoencefalitis y neumonía¹⁻⁴. Aunque puede ocurrir en individuos inmunocompetentes, la mayoría de los casos se presentan en pacientes con alguna alteración de la inmunidad celular¹. Es una entidad poco frecuente, si bien su incidencia ha aumentado sustancialmente desde la aparición del VIH/SIDA².

La criptococosis es una infección causada por un hongo levaduriforme que se reproduce por gemación; dentro del huésped o en ciertos medios de cultivo, cada célula está rodeada por una gran capsula de polisacáridos; hay cuatro serotipos de la capsula del hongo, denominados A, B, C y D. También hay dos formas de apareamiento que cuando se cultivan conjuntamente forman un estado diploide transitorio llamado *Filobasidiella neoformans* var. *bacillispora* para los serotipos B y C y *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans* para los serotipos A y D. Los microorganismos que no se cultivan en condiciones de apareamiento se denominan *C. neoformans* var. *neoformans* para los serotipos A y D, y *C. neoformans* var. *gattii* para los serotipos B y C; un simple medio coloreado distingue estas dos variedades. Investigadores expertos han llamado *C. neoformans* var. *grubii* al serotipo A²⁻⁴.

Las excreciones de las palomas que se encuentran a la intemperie suelen contener los serotipos A o D (*C. neoformans* var. *neoformans*)²; *C. neoformans* var. *gattii* han sido aislados en los desperdicios que rodean a los eucaliptos, almendros, acacias, y oítes, muestras que han sido tipificadas por ahora como del serotipo B, aunque también se han aislado organismos de la var. *grubii*²; en la actualidad, el factor predisponente más frecuente en todo el mundo es el SIDA¹⁻³. Más del 50% de los que no tienen SIDA, han estado recibiendo glucocorticoides, u otros fármacos inmunosupresores. Los trasplantes de órganos, los linfomas, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la linfocitopenia idiopática de células T CD4+ predisponen también a la infección por *C. neoformans* var. *neoformans*^{2,5}. La mayor parte de las infecciones en los pacientes con trastornos de la inmunidad se deben al serotipo A, aunque en el 20% de los casos de Europa Occidental la causa es la infección por el serotipo D^{2,6}. Las infecciones por *C. neoformans* var. *gattii* ocurren en pacientes inmunocompetentes y son más frecuentes en las regiones tropicales y subtropicales, con cursos clínicos más prolongados y con secuelas, especialmente visuales². Los animales, en particular los gatos, pueden adquirir la criptococosis, pero no se ha demostrado que la transmitan a su vez a otros animales o al ser humano⁴. No se conoce la fuente de infección al ser humano, con la rara excepción de los casos adquiridos al

recibir trasplantes de córnea, riñón u otro órgano sólido, siendo muy rara antes de la pubertad^{1,2,5}.

El objetivo de este trabajo es presentar tres casos de pacientes portadores de una meningoencefalitis por *C. neoformans*, entidad poco común en nuestro medio y de la cual debemos tener presente sus características clínicas.

Presentación del caso

Caso 1

Paciente masculino, blanco, de 37 años de edad sin antecedentes patológicos de interés, obrero agrícola con fiebre continua de 39° C, de una semana de evolución, asociada a cefalea holocraneana moderadamente intensa y vómitos. En el momento de su ingreso se evidencia fiebre de 39.5° C, con afección del estado general, taquicardia de 120 lpm, sin otros hallazgos cardiorrespiratorios. En el examen neurológico se constata confusión mental, fondo de ojo normal, sin alteraciones de pares craneales, con signos meníngeos positivos por lo que se realiza punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio, pleocitosis a predominio de polimorfonucleares neutrófilos, hiperproteorraquia, e hipogluorraquia. Se indican estudios microbiológicos del LCR y se ingresa en la sala de cuidados intermedios con antimicrobianos de amplio espectro.

Estudio analítico en sala (practicado en varias ocasiones): Hb: 135 g/L, leucocitos: 15x10⁹/L con diferencial a predominio de neutrófilos, velocidad de sedimentación globular: 56 mm/1^a h; glucemia: 4.5 mmol/L; creatinina, enzimas hepáticas, pancreáticas, iones, función renal, estudios hematológicos y de inmunidad: dentro de la normalidad. Urocultivo, hemocultivos, AgsHVB, Ac HVC, VIH 1 y 2, VDRL, serología lenta para Brucellas, rosa de Bengala para Brucellas, gota gruesa, prueba de Mantoux con 5 UT (PPD), test de Paul Bunnell: todos negativos. Estudios del LCR mediante BAAR, VDRL, Gram, tinta china, cultivo en medio de Sabouraud y en medio bifásico de Ruiz-Castañeda para brucelosis: todos negativos. Estudio citológico del LCR: negativo de células neoplásicas. Electrocardiograma: taquicardia sinusal. Radiografía de tórax: sin alteraciones. Ultrasonografía abdominal: normal.

Evolución

Durante el ingreso mantiene las mismas manifestaciones, y se sobreañaden lesiones eritematocostrosas en pabellones auriculares (Figura 1A) con rash micropapular acompañado de cuadro acneiforme, rash diseminados en cara, región superior del tronco y tercios proximales de ambos miembros superiores (Figura 1B). A los 15 días del ingreso el paciente comienza con delirio y compromiso de

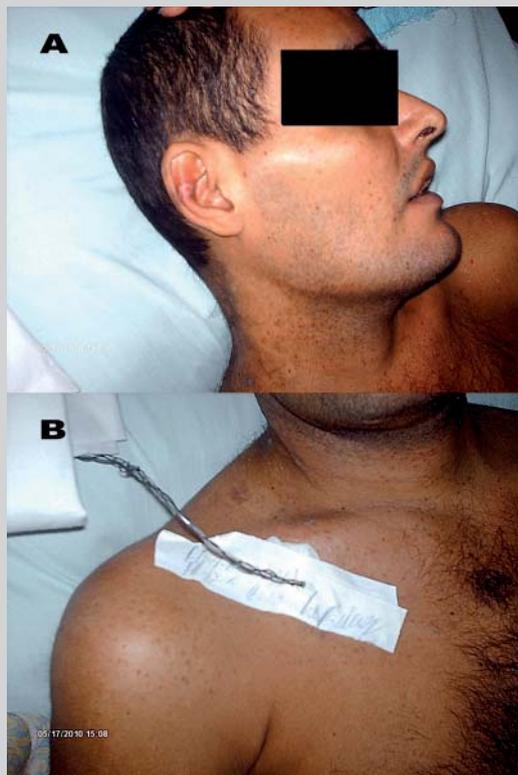


Figura 1. Apréciase la presencia de lesiones eritematosas en pabellones auriculares (1A) con rash micropapular acompañado de cuadro acneiforme, todos diseminados en cara, región superior del tronco y tercios proximales de ambos miembros superiores (1B) en un paciente con infección por *C. neoformans*.



Figura 2. Fotografía donde se observa la presencia de células de *C. neoformans* típicas, rodeadas de una cápsula que impide la tinción con tinta china de su contenido



Figura 3. Nótese las lesiones eritematosas polimorfas con costras, en proceso de cicatrización en región inguino-crural y perineal, compatibles con un pénfigo paraneoplásico en un paciente bajo tratamiento esteroideo, que desarrolló una meningoencefalitis criptocócica

I, III, VI y VIII pares craneales, con alteraciones de la marcha. Se realizan punciones lumbares evolutivas, donde se aprecia evolución a la pleocitosis linfocitaria con hiperproteorraquia e hipogluorraquia. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple: sin alteraciones encefálicas ni ventriculares. Se repite prueba para VIH con resultado negativo. Los familiares informan la existencia de árboles de eucalipto en la finca donde residen. El estudio de la última punción lumbar con tinta china es positivo a *C. neoformans* (Figura 2), confirmándose posteriormente su crecimiento en cultivo.

Se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal EV a 5 mg/kg/día por 6 semanas, seguido de fluconazol, 400 mg/día, por 10 semanas. El paciente mejora sus manifestaciones dermatológicas y permanece con secuelas en forma de amaurosis e hipoacusia bilaterales.

Caso 2

El segundo caso, es un paciente de 46 años con historia de linfoma linfocítico de células B pequeñas bajo tratamiento quimioterápico con sistema CHOP, que ingresa por presencia de lesiones ampollares y eritematosas polimorfas en regiones inguino-crural y perineal. Al examen físico se encuentran: palidez mucocutánea, las manifestaciones dermatológicas descritas y una esplenomegalia nodular e indolora.

Estudio analítico en sala (practicado en varias ocasiones): Hb: 95 g/L, leucocitos: $4.8 \times 10^9/L$ con diferencial a predominio de linfocitos, velocidad de sedimentación globular: 89 mm/1^a h; glucemia: 5.9 mmol/L; creatinina, enzimas hepáticas, pancreáticas, iones, función renal: dentro de la normalidad. Conteo de plaquetas: $130 \times 10^9/L$. VIH 1 y 2, VDRL, prueba de Mantoux con 5 UT (PPD): todos negativos. Radiografía de tórax: sin alteraciones. Ultrasonografía abdominal: esplenomegalia nodular de 17 cm, adenopatías en hilio esplénico, resto normal. Se realiza biopsia de piel, que confirma la existencia de un pénfigo paraneoplásico, para lo cual se incrementan las dosis de esteroides sistémicos con respuesta terapéutica favorable (Figura 3).

Evolución

Después de dos meses de evolución el paciente comienza a presentar fiebre continua de 39° C, asociada a confusión mental, cefalea holocraneana y signos meníngeos. Se interpreta el cuadro como una meningoencefalitis bacteriana debido al inmunocompromiso y la puerta de entrada de las lesiones dermatológicas, se toma muestra del LCR para estudios microbiológicos y se inician antimicrobianos de amplio espectro con traslado a Unidad de Cuidados Intermedios. Al tercer día se reciben informes de tinción con tinta china del LCR positiva para *C. neoformans*, confirmándose posteriormente su crecimiento en cultivo.

Se inicia tratamiento con anfotericina B EV a 0.7 mg/kg/día por 8 semanas, seguido de fluconazol, 400 mg/día, por 15 semanas, con notable mejoría del estado neurológico después de tres semanas de tratamiento, y sin secuelas aparentes en su recuperación.

Caso 3

Paciente de 47 años de edad, masculino, blanco, con fiebre de 38-39° C, de carácter continuo, sin escalofríos, de más de 30 días de evolución, que cede con antipiréticos habituales; asociada a cefalea intensa fronto-occipital, en ocasiones mantenida y resistente a analgésicos endovenosos y a altas dosis de AINES. Al mismo tiempo refiere pérdida de peso marcada en los últimos dos meses (pasando de la obesidad a la consunción). Presenta igualmente náuseas, vómitos y cuadros de hipoglucemias hasta de un 1 mmol/L. Tiene como antecedentes personales el haber presentado dos años antes de este ingreso una parálisis facial con manifestaciones cutáneas en región malar y mejilla izquierdas quedando como secuela una neuralgia del trigémino. Al momento de su ingreso presenta fiebre elevada de 39-40° C con cefalea fronto-occipital y disuria. Al examen físico se evidencia gran afección del estado general, con caquexia y marcada adinamia. En el aparato cardiorespiratorio se encuentra solamente taquicardia de 124 lpm sin otras alteraciones. En el abdomen hay evidencia de hepatomegalia lisa, ligeramente dolorosa, regular, de 1 cm sin otras visceromegalias ni tumoraciones. En el aparato urinario, los puntos pielorenoureterales son dolorosos, al igual que la puñopercusión. El examen neurológico no demuestra alteraciones. Fondo de ojo normal.

Estudio analítico en sala (practicado en varias ocasiones): Hb: 120 g/L, leucocitos: $9 \times 10^9/L$ con diferencial normal, velocidad de sedimentación globular: 101 mm/1^a h; glucemia: 2.8

mmol/L; creatinina, enzimas hepáticas, pancreáticas, iones, función renal, estudios hematológicos y de inmunidad: dentro de la normalidad. Urocultivo con antibiograma: > 100.000 UFC de *Escherichia coli* (*E. coli*). Hemocultivos, AgsHVB, Ac HVC, VIH 1 y 2, VDRL, serología lenta para *Brucellas*, rosa de Bengala para *Brucellas*, gota gruesa, test de Paul Bunnell: todos negativos. Electrocardiograma: taquicardia sinusal. Radiografía de tórax: sin alteraciones. Ultrasonografía abdominal: hepatomegalia homogénea ligera, resto normal. Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple: no alteraciones encefálicas ni ventriculares. Engrosamiento mucoso marginal del seno maxilar izquierdo. TAC de abdomen simple: Hepatomegalia ligera, no se precisan adenopatías, bazo normal. Panendoscopia: gastritis eritematosa. Ecocardiografía: normal.

Evolución

Se interpretan los hallazgos como una pielonefritis aguda por *E. coli* y se administran antibióticos parenterales guiados por antibiograma, con mejoría parcial de la sintomatología y defervescencia. Quince días después empeora la cefalea, ahora intensa y holocraneana; reaparece la fiebre asociada a marcada anorexia y astenia. Comienza a presentar trastornos de conducta, irritabilidad, confusión mental, visión borrosa, dificultad a la marcha, y dos días después presenta coma profundo con trastornos ventilatorios que requiere ventilación mecánica asistida en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se constata papiledema en el fondo de ojo. Se realiza punción lumbar con estudio del LCR totalmente negativo, incluyendo BAAR, VDRL, Gram, tinta china y cultivo en medio de Sabouraud. Se indica de nuevo test de VIH. Se inician antimicrobianos de amplio espectro y se repite a los 5 días el estudio del LCR, con pleocitosis linfocitaria de 80 células/ μL , hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia. El estudio con tinta china es positivo a *C. neoformans*, confirmando posteriormente su crecimiento en cultivo. Se recibe resultado positivo para VIH 1.

Se inicia tratamiento con anfotericina B EV a 0.7 mg/kg/día, asociado a otros antimicrobianos EV para evitar la sepsis por intubación endotraqueal. Después de 6 días de terapéutica el paciente fallece en fallo múltiple de órganos. No se logró realizar estudio necrópsico.

Discusión

En este trabajo describimos tres pacientes con criptococosis del sistema nervioso central estudiados en un lapso de 6 meses en escenarios clínicos distintos. El caso 1 es el de un campesino inmunocompetente con exposición a residuos de eucalipto con una meningoencefalitis subaguda con afección de pares craneales, que logra sobrevivir con secuelas neurológicas serias. El caso 2, se trata de un paciente inmunodeprimido, tanto por una enfermedad hematológica activa, como por la terapéutica empleada, que desarrolla una meningoencefalitis aguda con etiología dada por esta micosis oportunista y que logra recuperación total con la terapéutica. En el caso 3 exponemos un paciente con una fiebre de origen desconocido, en el cual los estudios finalmente demuestran la criptococosis y una infección por VIH con un desenlace fatal.

Si bien la puerta de entrada de la infección por *C. neoformans* suele ser respiratoria, la forma de presentación más frecuente es la afección del sistema nervioso central en forma de una meningoencefalitis aguda, subaguda o crónica, como en nuestros casos, o como un criptococoma^{1,2}. El tropismo del hongo por el sistema nervioso central parece estar explicado en parte por la abundancia tisular

de ciertos compuestos difenólicos como la norepinefrina y otras catecolaminas, substratos de la enzima fenoloxidasa para la producción de melanina, compuesto esencial en la virulencia del *C. neoformans*².

Aunque la presentación clínica puede ser bastante variable los síntomas más frecuentes son la fiebre y la cefalea^{2,5,6}, que fueron observados en nuestros pacientes. La gran mayoría de los pacientes tienen una meningoencefalitis en el momento del diagnóstico^{1,5}, siendo la misma fatal si no se diagnostica y se trata correctamente^{2,7,8}, ocurriendo la muerte en cualquier momento entre dos semanas y varios años después de iniciado los síntomas^{7,8}, lo que pudo ocurrir en el caso 3 dados los antecedentes de infección por VIH con manifestaciones de neuropatía craneal dos años atrás.

Los pacientes inmunocompetentes pueden presentar meningitis o criptocomas focales. La meningitis se manifiesta con hallazgos difusos no focales, mientras que los criptocomas usualmente se manifiestan con defectos neurológicos focales⁹. La alteración de las funciones superiores, la depresión del nivel de conciencia y la rigidez de nuca sólo están presentes en el momento del diagnóstico en un 20 – 40% de los casos^{1,9} siendo llamativo en algunos casos la ausencia de rigidez nuchal, sin embargo en el 33% de los casos hay papiledema en el momento del diagnóstico^{1,5,10}, lo que fue reportado en la evolución del paciente VIH positivo. Los déficit neurológicos focales y las convulsiones pueden aparecer habitualmente de forma tardía, en un 10%¹⁰ y en cerca del 25% de los casos sobreviene parálisis de los pares craneales, característicamente asimétrica^{1,2} y que pudimos observar en el caso 1, manteniendo como secuelas la afectación del I y VIII pares, y en el caso 3 con compromiso previo del V y VII pares craneales. Con el avance de la infección aparece el coma, que se profundiza, y los signos de compresión de tallo encefálico, señalando la necropsia edema cerebral grave en los casos agudos e hidrocefalia en los más crónicos^{8,10}, particularmente en la forma meningoencefálica asociada al SIDA².

Las neuroimágenes por lo general son normales, cuando existen alteraciones se evidencia hidrocefalia y en las formas parenquimatosas, criptocomas, espacios de Virchow-Robin dilatados, múltiples nódulos corticales y una mezcla de las anteriores lesiones². La alteración más común es el criptocoma, en individuos normales antes que en los inmunosuprimidos, y en particular los que sufren infección por la variedad gattii. Las lesiones asientan en los ganglios basales o en la cabeza del núcleo caudado y pueden persistir por años^{4,6}. Nuestros pacientes no presentaron este tipo de alteraciones.

La aparición de fiebre y cefalea en un paciente con SIDA o con factores de riesgo para la infección por el VIH obliga a sospechar criptococosis, toxoplasmosis o un linfoma del sistema nervioso central^{1,5}, en los pacientes sin

SIDA la meningitis debida a *C. neoformans* es similar a la que ocasionan *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o sarcoidosis, lúes, linfoma y toxoplasmosis⁹.

El compromiso de la piel o de cualquier otro órgano es mucho menos frecuente en pacientes inmunocompetentes^{3,4}, no obstante, en inmunosuprimidos existen formas diseminadas, siendo la piel el lugar más frecuente²; de hecho, aproximadamente el 10-15% de los pacientes infectados con *C. neoformans* desarrollan lesiones cutáneas⁹. Nosotros pudimos observar en el caso 1, aparición de un rash micropapular asociado a lesiones acneiformes que mejoraron con el tratamiento específico, llamando la atención que se trataba de un paciente aparentemente inmunocompetente.

La punción lumbar es la única prueba diagnóstica útil^{1,6}. Un frotis del sedimento del líquido cefalorraquídeo (LCR) centrifugado y teñido con tinta china demuestra la levadura encapsulada en más del 50% de los casos^{5,7}, como fue comprobado en nuestros enfermos. Generalmente hay presión elevada, leucocitos aumentados con predominio de linfocitos, proteínas altas y glucosa baja². En los pacientes inmunosuprimidos el líquido puede ser normal o mostrar una pleocitosis mínima (menos de 10 células/mL)^{1,3}. Se debe tener presente que el diagnóstico se basa en la observación y aislamiento de *C. neoformans* a partir de muestras clínicas (LCR, sangre, orina, tejidos), aunque también es de gran utilidad la detección del antígeno (Ag) capsular criptocócico en LCR y suero^{10,11}.

El hemocultivo es positivo en un 10-70% de los casos, siendo más rentable en las formas diseminadas y en los pacientes con SIDA o gravemente inmunosuprimidos^{3,4}. Para aislar el agente de muestras altamente contaminadas es recomendable el uso de medios con substratos que permitan la expresión de la fenoloxidasa (ácido cafeico, medio con alpiste) por la levadura, demostrándose colonias oscuras por la producción de melanina; ninguna otra levadura patógena tiene esta cualidad². La detección de Ag capsular criptocócico por aglutinación en LCR y suero de los pacientes con meningitis criptocócica es una técnica de diagnóstico rápido que tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 95%^{6,8} y que no se realiza en nuestro medio.

La meningitis criptocócica se asocia a una mortalidad de hasta 20-30% en los pacientes más inmunosuprimidos (SIDA)^{4,6}. Se han identificado una serie de factores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico, como son: inmunosupresión grave, dosis altas de glucocorticoides, coma, tinta china claramente positiva, estos dos últimos evidenciados en el caso 3, o cuando el título de Ag criptocócico es igual o superior a 1/1024, con escasa respuesta inflamatoria del LCR y presión intracraneal elevada⁶⁻¹⁰, por lo regular los pacientes que curan (40%) presentan alguna secuela neurológica^{1,5}, como lo pudimos observar en nuestro primer paciente.

El tratamiento de la criptococosis depende de si la enfermedad se presenta con o sin SIDA o si tiene manifestaciones pulmonares^{2-4,11}. Si el paciente no tiene SIDA se puede emplear la anfotericina B (0.6–0.7 mg/kg/día) o anfotericina liposómica (4–5 mg/kg/día) sola durante 6–10 semanas o en combinación con flucitosina por 2 semanas, y a continuación fluconazol (400 mg/día), cuando haya mejorado el estado del paciente, por un mínimo de 10 semanas. Los pacientes inmunosuprimidos requieren terapia de sostenimiento con fluconazol de por vida². El miconazol y el ketoconazol no han demostrado utilidad en el tratamiento de la criptococosis². El tratamiento usado en nuestros pacientes fue la anfotericina B.

El fluconazol administrado al principio o después de un ciclo de anfotericina B, ha curado la meningitis criptocócica y la criptococosis pulmonar en algunos pacientes con trastornos menos importantes de la inmunidad¹¹.

Las tasas de curación reportadas con el tratamiento antimicótico están alrededor de 70%. Las recaídas son tan frecuentes como los fracasos

terapéuticos y están en un 20–30%. Los pacientes con SIDA tienen un peor pronóstico². Resultan útiles los cultivos sistemáticos de vigilancia del LCR durante el año siguiente para identificar las recidivas antes que se manifiesten los síntomas.

Bibliografía

1. Ausina Ruiz V, Gavaldá Santa Pau J, Del Palacio Hernanz A, Cuétara García MS, Sopena Galindo N, Sabrià Leal M, et al. Micosis profundas causadas por hongos oportunistas. En: Rozman C et al, editores. Medicina Interna Farreras-Rozman [CD-ROM]. Madrid: Ediciones Harcourt S.A; 2000.
2. Lizarazo J, Catañeda E. Criptococosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya VI, editores. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 6ª ed. Medellín: CIB; 2003;275-282.
3. Kauffman CA. Cryptococcosis. In: Arend WP, Armitage JO, Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, LaRusso N, editors. Cecil Medicine [CD-ROM]. 23rd ed. Saunders Elsevier: Philadelphia; 2008.
4. Casadevall A. Cryptococcosis. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine [CD-ROM]. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
5. Chayakulkeeree M, Perfect JP. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:507.
6. Lortholary O. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*. 2005;19:1043.
7. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal. *Dis Clin Infect Dis*. 2000;30:710–8.
8. Perfect JR. Cryptococcus neoformans. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Orlando: Churchill Livingstone; 2005;2997-3009.
9. Band JD, Talavera F, King JW, Mylonakis E, Cunha BA, editors. Cryptococcosis [monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2010 [last Updated 2009 Oct 30]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-overview>
10. Pappas PG, Perfect J, Larsen RA, et al. Cryptococcus in HIV-negative patients: analysis of 306 cases [abstract 101]. In: 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Denver, CO). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 1998.
11. Pfaller MA. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005;43:2163.