

ACTUALIZACIÓN

Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz

D Cangelosi, L De Carolis, L Trombetta, C Wainstein

Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Premio "Carlos Alberto Videla 2008" al trabajo "Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV positivos con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz". Otorgado por la Asociación Médica Argentina en diciembre de 2008.

Compendio Parte 1ª

Resumen

La criptococosis es una micosis sistémica oportunista con distribución universal causada por una levadura capsulada, *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*). *C. neoformans* infecta al hombre y a animales susceptibles por vía inhalatoria, provocando en huéspedes inmunocompetentes una primoinfección asintomática. Crece preferentemente en ambientes ricos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo. La diseminación hematógena del agente causal provoca múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes en pacientes con deterioro de la inmunidad mediada por células. A partir de la eclosión del SIDA se produjo un aumento significativo del número de casos, transformándose esta última condición en la causa predisponente más importante de esta micosis. La mayoría de los pacientes con SIDA y criptococosis del SNC presentan signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis subagudas como cefalea, fiebre, parálisis de nervios craneales, letargo, coma o amnesia de varias semanas de evolución. La anfotericina B es el pilar terapéutico del tratamiento. En nuestro estudio analizamos las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, el líquido cefalorraquídeo, el diagnóstico micológico y el tratamiento empleado en los pacientes hospitalizados en Sala 11 con diagnóstico de criptococosis meníngea. En la criptococosis meníngea asociada al SIDA, el diagnóstico puede realizarse por el análisis de distintos tipos de especímenes biológicos, siendo los principales el examen microscópico directo del LCR con tinción de tinta china y el cultivo.

Palabras clave: Criptococosis meníngea, SIDA.

Correspondencia: Luis Trombetta
E-mail: lusumar@fibertel.com.ar

Meningeal cryptococcosis. Associated AIDS

Summary

Cryptococcosis is a fungal opportunistic infection systemic who has universal distribution, caused by capsulated yeast, *Cryptococcus neoformans*. *C. neoformans* infects humans and susceptible animals by inhalation, causing an asymptomatic primary infection in immunocompetent hosts. It grows preferentially in rich environments with nitrogen components, mainly from dried excreta of pigeons that are rich in nitrogen and creatinine, with a high salt content and alkaline pH, qualities which facilitate the survival of the fungus. Haematogenous dissemination of the causative agent leads to multiple locations, which are clinically evident in patients with impairment of cell-mediated immunity. Since the emergence of AIDS, it was a significant increase in the number of cases, who becomes in the most important predisposing cause of this mycosis. Most patients with AIDS and CNS cryptococcosis have signs and symptoms of subacute meningitis or meningoencephalitis as headache, fever, cranial nerve palsy, lethargy, coma or amnesia of several weeks of evolution. Amphotericin B therapy is the mainstay of treatment. We analyzed the demographic, epidemiological, clinical, cerebrospinal fluid, mycological diagnosis and treatment used for hospitalized patients in the unit 11 of the Infectious Disease Hospital Muñiz with the diagnosis of meningeal cryptococcosis. In meningeal cryptococcosis associated with AIDS, the diagnosis can be performed by the analysis of different types of biological specimens, mainly direct microscopic examination of CSF with India ink staining and culture.

Key words: Meningeal cryptococcosis, AIDS.

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica cosmopolita de carácter oportunista cuyo agente causal es una levadura capsulada termomonomorfa, *el Cryptococcus neoformans*.¹⁻³

El *C. neoformans* infecta al hombre y a animales susceptibles por vía inhalatoria, provocando en huéspedes inmunocompetentes una primoinfección asintomática. La diseminación sanguínea del agente causal origina múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes ante defectos de la inmunidad mediada por células asociándose con frecuencia a linfomas, leucemia, enfermedades del sistema retículo endotelial, sarcoidosis, artritis reumatoidea, hepatitis, cirrosis y diabetes.^{2,3}

A partir de la eclosión del SIDA se produjo un aumento significativo del número de casos, transformándose esta última condición en la causa favorecedora más importante.^{3,4}

Etiología

C. neoformans es una levadura capsulada que desarrolla colonias cremosas o mucoides en agar glucosado de Sabouraud o similares, tras 48-72 horas de incubación a 28°C – 37°C. Mientras la incubación en una atmósfera hipercármica favorece la producción de cápsula, la presencia de cicloheximida en los medios inhibe su desarrollo.

Micromorfológicamente esta levadura corresponde a células redondas u ovales, de 4 a 15 µm de diámetro, con brotes únicos o múltiples, rodeada por una cápsula polisacárida de tamaño variable.

Las tinciones de Mucicarmín de Mayer y Alcian blue, aplicadas a cortes histopatológicos, permiten la coloración de la cápsula y así su diferenciación de otras levaduras.

La especie *C. neoformans* posee dos variedades: *C. neoformans* variedad *neoformans*, que incluye las cepas de los serotipos A, D y AD; y *C. neoformans* variedad *gattii*, constituida por cepas de los serotipos B y C.⁵

Con la actualización de la clasificación taxonómica se ha propuesto que las cepas del serotipo A se clasifiquen en una variedad diferente, *C. neoformans* variedad *grubii*, mientras que el serotipo D debe continuar en la *variedad neoformans*.⁵

Epidemiología

El *C. neoformans* posee una distribución universal, desarrollándose preferentemente en ambientes enriquecidos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo.

Las levaduras pueden mantenerse viables en los excrementos de las palomas durante dos o más años, siempre que se encuentren a resguardo de los rayos solares, ya que éstos son esterilizantes.

En la naturaleza las levaduras poseen cápsulas de tamaño reducido, lo cual favorece su inhalación

y su actividad de propágulos.¹

El criptococo es incapaz de infectar a las palomas probablemente porque la temperatura corporal relativamente alta de las aves es adversa al criptococo.^{2,5-6}

A diferencia de las otras variedades, *C. neoformans* variedad *gattii* no se ha cultivado de excrementos de aves.

Ellis y Pfeiffer cultivaron a *C. neoformans* variedad *gattii* a partir de muestras tomadas de especies de *Eucaliptos*: *E. camaldulensis* (eucalipto rojo) y *E. tereticornis* en Australia.

Debido a que estos árboles fueron exportados a otras partes del mundo, los autores interpretaron que estas especies de árboles podían ser un vector infeccioso. Sin embargo, otros autores hallaron que esta variedad de *Cryptococcus* está asociada a muchas especies de eucaliptos de distintas partes del mundo.⁵

Patogenia

La amplia distribución de *C. neoformans* en la naturaleza y la relativa baja frecuencia de casos clínicos de criptococosis implica que algunas personas se exponen al hongo sin desarrollar síntomas.

Las levaduras escasamente capsuladas serían los elementos infecciosos, aunque también ese papel ha sido adjudicado a los basidiosporos de la fase sexual de este *Basidiomycete*: *Filobasidiella neoformans*. Sólo estas formas, por su pequeño tamaño, podrían acceder al alveolo pulmonar.

En los espacios alveolares se enfrentan inicialmente con los macrófagos locales. El desarrollo de la enfermedad depende directamente del estado inmunológico del huésped, del tamaño del inóculo y de la virulencia de la cepa infecciosa.

El polisacárido capsular, la manoproteína y tal vez otros componentes fúngicos actúan como inmunomoduladores de la respuesta inmune del huésped.⁶

La producción de cápsula es un fenómeno de adaptación al estado parasitario que se observa cuando el hongo se encuentra en los tejidos o fluidos biológicos con el propósito de evitar la fagocitosis.

La presencia de polisacárido capsular en los tejidos y fluidos biológicos agregaría sus efectos inmunosupresores potenciando a los defectos inmunológicos ya existentes en el individuo enfermo.⁶

Si bien la diseminación sanguínea produciría múltiples localizaciones, en el SNC se producen las manifestaciones clínicas más relevantes de la enfermedad.

Entre las probables causas de esta predilección se destacan la ausencia de factores solubles séricos anti-criptococos en el LCR, la falta de respuesta inflamatoria anti-*Cryptococcus* en el cerebro debido a la deficiencia de factores quimiotácticos y opsóninas, y de la actividad de complemento en el LCR.

La progresión de las lesiones en el cerebro encuentra vía libre a diferencia de otros tejidos donde da lugar a una respuesta inflamatoria que destruiría o controlaría la infección.

Si bien la base del neurotropismo no está clara, puede relacionarse a la evasión selectiva de las defensas del huésped o la afinidad del criptococo por tejidos ricos en catecolaminas, particularmente la dopamina, que son sustratos de la fenoloxidasa para la síntesis de melanina y son abundantes en el sistema nervioso central y en las adrenales, característica que podría favorecer su desarrollo.^{3,6}

La fenoloxidasa convierte a los sustratos hidroxibenzoicos en pigmentos negros o marrones que oscurecen las colonias en los medios de cultivo y colaboraría con la virulencia del criptococo mediante su participación en la melanogénesis, que podría relacionarse con el neurotropismo del hongo.⁶

Criptococosis clásica

El hongo penetra en el organismo por inhalación y raramente por inoculación. La localización primaria ocurre en el pulmón, donde solo una pequeña cantidad de casos presentan sintomatología respiratoria. En estos últimos llama la atención la escasez de síntomas respiratorios subjetivos a pesar de la existencia de extensas lesiones radiológicas.

Mucho antes del SIDA, Pedro-Pons describió dos cuadros clínicos fundamentales: las formas pulmonares y las del sistema nervioso central. También describió otras localizaciones y señaló que en el 20% de los enfermos existen adenomegalias y esplenomegalia (recordando a la enfermedad de Hodgkin), en el 8% lesiones osteolíticas y en el 5% lesiones en la piel, de tipo papulosos con vesiculación incompleta. En el SNC destacó que la criptocosis motiva signos de hipertensión intracraneal o meningitis.⁷ Describió el cuadro clínico con cefaleas frontales cada vez más intensas, generalizadas y persistentes, acompañadas de vómitos, vértigo y rigidez de nuca. Con frecuencia se acompañaba de *nistagmus*, diplopía, ptosis palpebral y alteraciones del estado psíquico, con irritabilidad, inquietud y confusión. La ataxia y la hemiplejía eran considerados fenómenos asiduos, y la enfermedad, lentamente progresiva, sin fiebre y con manifestaciones de hipertensión intracraneal conducía a la muerte en un plazo de dos a seis meses, situación que mejoró luego de la introducción de la anfotericina B para el tratamiento antifúngico.⁷

Con anterioridad al SIDA, Negroni describió las siguientes formas clínicas: asintomática o subclínica, respiratoria aguda, respiratoria crónica y la forma miliar diseminada (con frecuentes metástasis en el SNC). En esta última, la meningitis es la más común y de evolución subaguda o crónica, menos frecuentemente aguda. La localización cerebral puede asociarse a la formación de granulomas, abscesos o quistes gelatinosos que contienen gran cantidad de criptococos.

La meningitis criptocócica comienza en forma solapada, con cefalea frontal intermitente que se hace continua y difusa, y es observada en el 70% de los casos. La fiebre se observa en el 60% de los enfermos, las alteraciones visuales en el 40%, y en dife-

rente porcentaje síndrome meníngeo y signos neurológicos focales, hipertensión endocraneana e hidrocefalia, síntomas psíquicos como apatía, confusión, inversión del sueño, cambios de personalidad seudopsiquiátricos y en casos más graves coma.^{1,2}

El síndrome meníngeo es completo, con rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski, diplopía y *nistagmus*, ptosis palpebral, anisocoria, edema de papila, pérdida de control de esfínteres y LCR hipertenso.²

El LCR es semejante al observado en la meningitis tuberculosa: su aspecto es del cristal de roca, opalescente o xantocrómico y forma una red de fibrina después de algunas horas. La presión de apertura está elevada, con hiperproteinorraquia variable de 40 a 500 mg/dl o más, disminución de los cloruros y de la glucosa y pleocitosis a predominio linfocitario con 200 y 800 células/ml.

La microscopía del concentrado del LCR centrifugado, utilizando como contraste tinta china, revela la presencia de levaduras capsuladas en el 50% de los casos. La prueba de aglutinación de partículas de látex para detectar la presencia del antígeno polisacárido capsular del *C neoformans* es positiva durante la enfermedad activa.² También pueden emplearse las tinciones de PAS, Gomori – Grocott y menos frecuentemente el Mucicarmín de Mayer, que pone en evidencia la cápsula.¹ En el 10% de las criptocosis diseminadas se observan manifestaciones cutáneas y en el 3% aparecen lesiones en la mucosa orofaríngea, mientras que el compromiso óseo se comprueba en el 10% de los casos.

En 1987 Lucentini y col comunicaron 5 casos de criptocosis meníngea no asociados a SIDA, tratados entre 1983 y 1985 en la IV Cátedra de Medicina del Hospital de Clínicas José de San Martín. El diagnóstico se realizó por el hallazgo del *C neoformans* en el LCR mediante el examen microscópico directo previo agregado de preparación con tinta china, el cultivo, la inoculación intracerebral al ratón y la determinación del antígeno capsular. Cuatro de los pacientes con esta patología no habitual, según la opinión de los autores, poseían grados variables de inmunodepresión, tres de ellos debidos al padecimiento de lupus eritematoso sistémico y uno de pénfigo vulgar generalizado, mientras que el quinto era un alcohólico crónico severo. Los casos se presentaron clínicamente con un síndrome meníngeo acompañado de fiebre; dos pacientes tuvieron manifestaciones psíquicas (cambios de carácter y deterioro del sensorio) y vegetativas, y se comprobó en dos oportunidades la existencia de adenopatías, axilares y cervicales en un caso (adenitis reactiva) y supraclavicular en el restante (con presencia de *C neoformans*). El examen del LCR evidenció un líquido claro, con pleocitosis a predominio linfocitario, hiperproteinorraquia y aglucorraquia o hipoclororraquia.⁸

Criptococosis meníngea en los pacientes con SIDA

Entre las enfermedades oportunistas que se aso-

cian al SIDA, la criptococosis meníngea es la micosis más común entre las que ponen en peligro la vida. Si bien no existen pruebas concluyentes, la enfermedad se ocasionaría como consecuencia de una infección primaria adquirida recientemente, más que por la reactivación de una infección pasada.

Hacia 1993 Powderly señalaba que la criptococosis meníngea era la tercera infección más frecuente del SNC en los pacientes con SIDA, luego de la encefalopatía provocada por el HIV y las encefalitis por *Toxoplasma gondii*.⁹

Aproximadamente del 6 al 10% de los pacientes con SIDA desarrollarán meningitis criptocócica y en cerca del 40% de los casos será el primer evento definitorio de SIDA.

La micosis se asocia a una marcada inmunodeficiencia, con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 100 células/μL.

En nuestro medio en 1995 Bava relataba que la criptococosis era la micosis sistémica más frecuente, lo que contrastaba con la rareza de su observación antes de los años 80.¹⁰ Esta micosis fue reconocida como "enfermedad signo", ya que su sola presencia orientaba a los médicos a la búsqueda de enfermedades subyacentes concomitantes.

La mayoría de los pacientes con SIDA y criptococosis del SNC presentan signos de meningitis o meningoencefalitis subagudas como cefalea, fiebre, parálisis de nervios craneales, letargo, coma o amnesia de varias semanas de evolución.⁵ El síndrome neurológico se presenta en más del 90% de los casos, caracterizándose por la presencia de cefalea persistente, vómitos, fotofobia y síndrome meníngeo incompleto.⁴⁻⁵⁻¹¹ Las alteraciones de la conciencia y las convulsiones son signos de mal pronóstico. Las manifestaciones de foco, entre ellas la parálisis del recto externo, la afasia, el síndrome cerebeloso y la paresia de los miembros, aparecen con poca frecuencia.⁴ La sola presencia de cefalea y fiebre durante más de una semana en un individuo HIV+ indica la necesidad de realizar la punción lumbar y el examen del LCR.

Por lo general la TAC de encéfalo no exhibe masas ocupantes y las alteraciones observadas suelen ser determinadas por el HIV: atrofia cerebral, aumento del espacio sub-aracnoideo y del tamaño de los ventrículos, y en menor medida, con signos de vasculitis. En algunos casos la RMN muestra la presencia de lesiones nodulares pequeñas y situadas en la base del encéfalo.⁴

El examen de fondo de ojo puede revelar edema de papila, borramiento de sus bordes o signos de coriorretinitis y en los casos más graves se observa atrofia del nervio óptico.

La meningoencefalitis por *C. neoformans* en los pacientes con serología positiva para el HIV se presenta con una elevada carga fúngica y un alto contenido de antígeno polisacárido capsular que determina una elevada carga osmótica en el espacio sub-aracnoideo y que es responsable de los graves cuadros de hipertensión endocraneana, en los que puede producirse la pérdida brusca de la agudeza visual.⁴⁻¹²

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha originado un nuevo síndrome de reconstitución inmune en las infecciones criptocócicas. Después del comienzo del TARGA algunos pacientes desarrollan síntomas agudos de meningitis criptocócica o dolor e inflamación de los ganglios periféricos, hiliares o mediastínicos. Este síndrome también puede ocurrir durante el tratamiento de la meningitis criptocócica en los primeros meses después de iniciado el TARGA y parece correlacionarse con un descenso significativo de la carga de HIV, pero con sólo un modesto incremento del número de linfocitos T CD4+.

Se ha sugerido que conforme la inmunidad mejora con el tratamiento antirretroviral, las infecciones criptocócicas latentes o silentes se manifiestan desde el punto de vista clínico.

El síndrome de reconstitución inmunitaria estaría marcado por cefaleas intensas, nuevos signos neurológicos, aparición de más células inflamatorias en el LCR y una posible hipertensión intracraneal. La distinción entre la reconstitución inmunitaria y la infección progresiva puede ser difícil, pero los cultivos del LCR y del aspirado de los ganglios linfáticos son negativos en el primer caso.⁶

En pacientes con SIDA y criptococosis meníngea, el LCR fluye a goteo rápido o a chorro y debe tomarse sistemáticamente la presión de apertura. Su aspecto es cristal de roca y las alteraciones físico-químicas son muy escasas, la respuesta inflamatoria es menor que en la criptococosis clásica (<20 células/mm³) y el examen con tinta china del LCR es positivo en más del 90% de los enfermos.⁴⁻¹⁰

Habitualmente las proteínas están ligeramente elevadas y la glucorraquia por lo general es normal. Así también, en los pacientes con SIDA los niveles de antígeno polisacárido capsular en LCR y sangre son muchos más elevados que en los pacientes con criptococosis asociada a otras causas favorecedoras.¹⁰ Sin embargo, el hallazgo de un LCR normal desde el punto de vista físico, químico y citológico no descarta el diagnóstico de meningoencefalitis por *C. neoformans* en pacientes con SIDA. Al respecto, Metta y col han comprobado que en algunos de estos casos la microscopía con tinta china del sedimento del LCR presentaba el campo cubierto de levaduras capsuladas.¹²

Los cultivos de LCR son positivos en el 90% de los casos y los hemocultivos por el método de centrifugación lisis permiten el aislamiento del agente causal en el 17% AL 70% de los casos, según diferentes autores.¹²

En la serie examinada por Metta y col los síntomas neurológicos predominantes fueron la cefalea y la fiebre y estuvieron presentes en la totalidad de los pacientes. El diagnóstico se estableció a través de la microscopía con tinta china que, de acuerdo a la serie de 51 pacientes en su estudio, alcanzó el 80% de positividad.¹² En el mismo estudio el cultivo del LCR alcanzó el 94% de resultados positivos, al igual que el 65% de los hemocultivos realizados con la técnica de lisis-centrifugación con saponina.¹²

Similares resultados son señalados por Rodríguez

Pedezert y col² para la confirmación diagnóstica de la localización de la criptococosis en el SNC, con 90% de positividad en cultivos del LCR y hemocultivos positivos en el 67%.¹¹

La detección de antígeno capsular polisacárido del *C. neoformans* en sangre o LCR es un procedimiento con una sensibilidad y especificidad de 90%.⁸⁻¹⁵ Por este motivo, esta prueba puede ser usada como prueba de detección en pacientes HIV positivos con fiebre, sin claro foco de origen.

Un porcentaje bajo puede dar falsos positivos en la sangre por la presencia de factor reumatoideo.¹¹

Tratamiento de la criptococosis meníngea asociada al SIDA

La meningitis criptocócica es mortal de manera uniforme sin tratamiento antifúngico.⁵

La anfotericina B es el pilar terapéutico contra la meningitis criptocócica.

En la actualidad se ha establecido la dosis habitual de inducción para la anfotericina B desoxicolato en 0,7 mg/kg/día. La anfotericina B liposómica a dosis de 4 mg/kg/día ha tenido un éxito terapéutico similar al desoxicolato, con menos toxicidad y puede recomendarse como un tratamiento alternativo.

La flucitosina se utiliza en tratamiento combinado con anfotericina B y la dosis en pacientes con función renal normal suele ser de 100 mg/kg/día. Se deben monitorizar las concentraciones del fármaco para mantener sus niveles a las 2 horas de la dosis por debajo de 100 mg/ml y así reducir la aparición de mielosupresión en los pacientes con riesgo de sufrir esta toxicidad, como aquellos con insuficiencia renal o los que reciben dosis elevadas de polienos.

Los azoles se han utilizado con eficacia en el tratamiento de la meningitis criptocócica.

El fluconazol se ha empleado de manera extensa en esta infección debido a su excelente farmacocinética en el LCR y a su seguridad oral a largo plazo. Tiende a ser fungistático y quizás sea mejor utilizarlo en la fase de la infección en la que haya una carga baja de levaduras en el LCR.

El itraconazol tiene baja penetración en el LCR y biodisponibilidad oral irregular, por lo cual es inferior a fluconazol en el tratamiento de la meningitis criptocócica.

Un triazol nuevo, el voriconazol, se ha estudiado en un número limitado de casos refractarios de criptococosis con un éxito moderado.

Los inhibidores de la β -glucano sintasa, como la caspofungina, micafungina y anidulafungina, no poseen actividad anticriptocócica y no se utilizan para el tratamiento de esta enfermedad.

Un algoritmo habitual para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA es un régimen de 3 etapas. El tratamiento se inicia con anfotericina B (0,7 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) durante al menos 2 semanas. Los pacientes que presenten una respuesta clínica adecuada pueden cambiar a fluconazol (400 – 800 mg/día) durante 8 – 10 semanas. Por último, comienza una

fase supresora crónica con fluconazol (200 mg) una vez al día. La administración de TARGA, con su capacidad de producir reconstitución inmune al elevar el recuento de CD4 y disminuir la carga viral, permite interrumpir el tratamiento antifúngico después de 1 – 2 años en pacientes que poseen un recuento de CD4 superior a 200/ μ L durante al menos 6 meses, una carga viral indetectable y un antígeno criptocócico sérico negativo.

La identificación de una recidiva puede ser difícil en los pacientes con infecciones criptocócicas. Los dos signos más claros de recidiva que sugieren un cambio terapéutico son el desarrollo de nuevos signos y síntomas clínicos, y cultivos positivos repetidos.

La persistencia de un examen de tinta china positivo o títulos cambiantes del antígeno polisacárido capsular no son indicaciones precisas de recidivas.

Un aspecto fundamental en el tratamiento de la meningitis criptocócica es el manejo de la hipertensión endocraneana.

Los síntomas son confusión, somnolencia, intensas cefaleas, vómitos, parálisis de los nervios craneales y pérdida de la visión. Puede que se precise el control de la hipertensión intracraneal durante la fase temprana del tratamiento mediante drenajes externos, como punciones lumbares repetidas. La hipertensión persistente y sintomática puede justificar la colocación de una derivación ventricular permanente del LCR. Por desgracia, a pesar de la intervención, puede aparecer ceguera, demencia permanente o el fallecimiento.⁵

Bibliografía

1. Torres-Rodríguez JM. Criptococosis. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. Micología Médica. Masson SA 1993;183-190.
2. Rubinstein R; Negroni R. Criptococosis. En: Micosis broncopulmonares del adulto y del niño, 2ª Edición. Editorial Beta 1981;325-340.
3. Bava AJ. Introducción a la micología médica. Acta bioquímica clínica latinoamericana. Suplemento 4 – 2002 – SIN 0325 – 2957 (205-210).
4. Negroni R. Micosis asociadas al sida. En: Benetucci J. Sida y enfermedades asociadas. 3ª edición 2008. FUN-DAI (325-351).
5. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandel, Douglas y Bennett - Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. 6ª edición. Gerald L. Mandell, John E. Bennett y Raphael Dolin. 2006 Edición en español. Elsevier España (2997-3012).
6. Mitchell TG; Perfect JR. Cryptococcosis in the era of aids - 100 years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans* Clinical microbiology reviews, oct. 1995; vol. 8 (4):515-548.

7. Pedro-Pons A, Farreras Valentí P, Foz Tena A, Surós Forns J, Sutinyach Oller R, Frouchtman Rager R. Criptococsis o torulosis. En: Pedro-Pons A. Tratado de patología y clínica médicas. Tomo VI. Enfermedades infecciosas, intoxicaciones, enfermedades profesionales y por agentes físicos. Enfermedades alérgicas. Reimpresión 1975. Salvat Editores (1008-1012).
8. Lucentini M, Del Prado C, Mattera R, Tiraboschi N. Criptococosis meníngea. Medicina (Buenos Aires) 47: 516-520 (1987).
9. Powderly W. Meningitis criptocócica y Sida Clinical infectious diseases 1993;17:837-842.
10. Bava AJ. Estado actual de la criptococosis en la Argentina. Revista Argentina de Infectología 1995;Vol VIII, Nº 1:3-8.
11. Rodríguez Pedezert M, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* -Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas- Rev Panam Infectol 2004;6(3):34-40.
12. Metta H, Corti M, Negroni R, y col. Criptococosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiológico e inmunológico de 51 pacientes. Revista Argentina de microbiología 2002;34:117-123.