

# Criptocomas cerebrales en un paciente inmunocompetente: Reporte de un caso.

## Cerebral cryptococomas in an immunocompetent patient: A case report.

Karina J. Jarrín Maisincho<sup>1</sup>, María del Alma Cordovez Navas<sup>2</sup>, Edmundo A. Vera Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna, Médico Tratante del Hospital Regional II, IESS T.M.C., Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Estudiante de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Interno del Hospital Regional II, IESS T.M.C., Guayaquil, Ecuador.

### RESUMEN

Se trata de un paciente, de 21 años de edad que no acusa antecedentes relevantes para el padecimiento actual, que ha sido hospitalizado debido a cefalea, vómitos, dolor retrocular y diplopía. Los resultados de las pruebas paraclínicas (Biometría Hemática completa, serología para virus de inmunodeficiencia humana y el análisis del líquido cefalorraquídeo) y de los estudios de diagnóstico por imágenes no permitieron concluir un diagnóstico específico. El cuadro clínico, en tanto, cursó con un deterioro progresivo del estado de alerta. Fue necesario un análisis de otra muestra de líquido cefalorraquídeo, cuyos resultados permitieron concluir el diagnóstico de meningitis criptocócica. Además, un estudio complementario de neuroimagen (imagen por resonancia magnética) ha demostrado lesiones que son cotejables con el diagnóstico. La meningitis criptocócica presente en pacientes inmunocompetentes, como en este caso, es rara y por lo tanto, no se encontraba como parte del abordaje inicial, lo que retrasó su diagnóstico y tratamiento.

**Palabras Clave:** Inmunocompetencia; Líquido cefalorraquídeo; Meningitis criptocócica.

### ABSTRACT

A 21-year-old man, who has not significant medical history, is admitted to the hospital with the following symptoms: headache, vomiting, retrocular pain and diplopia. The results of paraclinical tests (complete blood count, serology for human immunodeficiency virus and analysis of cerebrospinal fluid) and image studies did not allow concluding a specific diagnosis. Meanwhile, the clinical features started to progress to deterioration of consciousness. It was necessary to analyze another cerebrospinal fluid sample, which revealed the diagnosis of cryptococcal meningitis. In addition, a complementary study of neuroimaging (magnetic resonance imaging) showed lesions which confirmed the diagnosis. Cryptococcal meningitis in immunocompetent patients, as in this case, is rare, therefore, it was not part of the initial approach, and thereby the diagnosis and treatment were delayed.

**Keywords:** Cerebrospinal fluid; Cryptococcal meningitis; Immunocompetence.

## INTRODUCCIÓN

*Cryptococcus neoformans* es un hongo encapsulado que se encuentra en todo el mundo, se disemina a través de la inhalación de esporas que se encuentran en el polvo y heces de aves. La infección inicial es, generalmente, una neumonitis autolimitada<sup>(1)</sup>. En la mayoría de los individuos el sistema inmune es capaz de erradicar la enfermedad,

pero en algunas ocasiones puede permanecer latente en forma de granulomas<sup>(2)</sup> y se disemina al Sistema Nervioso Central (SNC) por vía hematogénica desde los pulmones<sup>(3)</sup>. El *C. neoformans* tiene afinidad por el SNC, posiblemente relacionado con su consumo de catecolaminas<sup>(4)</sup>.

La infección criptocócica del SNC usualmente se manifiesta como meningitis, meningoencefalitis, encefalitis o ventriculitis, dependiendo del estado inmunológico y la respuesta inflamatoria del paciente<sup>(3)</sup>, presenta síntomas que incluyen cefalea, fiebre, letargo, cambios de personalidad, pérdida de la memoria<sup>(5)</sup>.

Recibido 20/03/12; Revisado 23/03/12; Aceptado 02/04/12

<sup>1</sup> Correspondencia: Dra. Karina J. Jarrín Maisincho.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo - IESS, Guayaquil, Ecuador.

Teléfono: (593-9) 721 5268

Correo electrónico: drakarinajarrinm@hotmail.es

© 2012 Revista MedPre.

Una proporción sustancial de pacientes con criptococosis son aparentemente inmunocompetentes con tendencia a presentar formas indolentes de meningitis; en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentran hallazgos de inflamación intensa, la fungemia es infrecuente y los resultados clínicos son más satisfactorios que en los pacientes inmunocomprometidos <sup>(6)</sup>.

*C. neoformans* afecta más comúnmente pacientes inmunocomprometidos y se conocen dos variedades: *C. neoformans var. grubii*, el cual infecta a la mayoría de los pacientes con VIH, y el *C. neoformans var. neoformans*. *C. gattii* (antes conocido como *C. neoformans var. gattii*) se encuentra principalmente en zonas tropicales y subtropicales y produce criptococomas pulmonares y compromiso neurológico principalmente en paciente inmunocompetentes <sup>(6)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 21 años de edad, que ha acudido al Servicio de Emergencia, y consultó principalmente por cefalea holocraneana tipo pulsátil, intensidad 8/10 (según la escala subjetiva numérica verbal donde 0 es “no dolor” y 10 el “máximo dolor imaginable”), su cuadro clínico comprende además vómitos explosivos que no son precedidos por náuseas. El paciente egresó del servicio en condiciones clínicas estables, la cefalea persistía pero con menor intensidad 6/10 tras la administración de una ampolla de 75 mg de diclofenaco sódico intramuscular y un gramo de paracetamol por vía oral y se le indicó reposo. Seis semanas después regresó al servicio de emergencia y presentó cefalea hemicraneana izquierda, pulsátil, de varias semanas de evolución, intensidad 5/10 (según la escala subjetiva numérica verbal), que empeoró en 24 horas alcanzando intensidad 8/10, luego de unas horas se acompaña de dolor retrocular pulsátil y diplopía que empeora al dirigir la mirada hacia el lado izquierdo. Se realizan exámenes de laboratorio, que incluyen biometría hemática completa, perfil lipídico, función renal, enzimas

hepáticas, glucosa, tiempos de coagulación y electrolitos; los resultados fueron aceptables (Tabla 1) y el paciente egresó nuevamente del servicio, estable, cuadro clínico persistía pero mitigado, luego de haberse aplicado una ampolla de 20 mg de ketorolaco intramuscular y se prescribe paracetamol 500 mg cada 6 horas vía oral por 3 días.

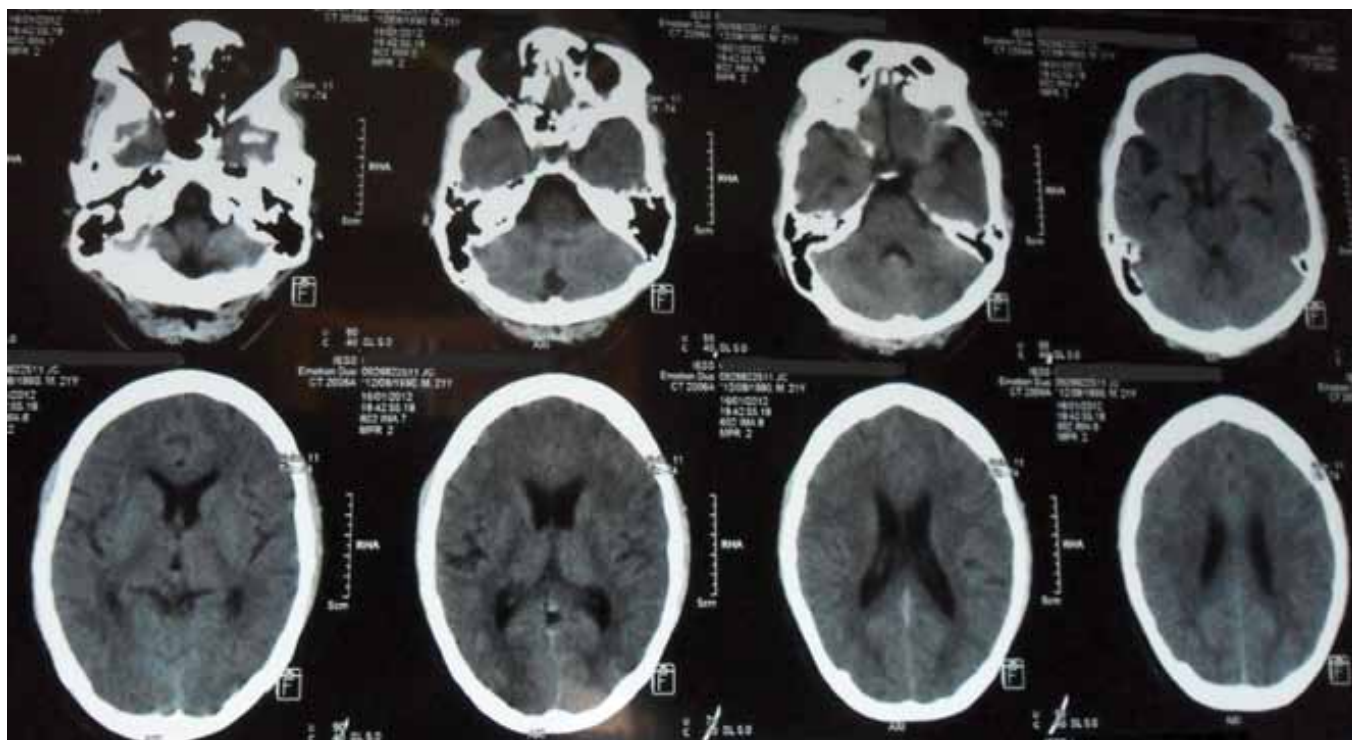
Dos semanas después acudió a consulta externa del Servicio de Medicina Interna y refirió que sus síntomas no han remitido y, por el contrario, han persistido y se han exacerbado, relatando incluso un episodio convulsivo cotejable con una crisis generalizada tónico-clónica.

En el examen físico neurológico se ha constatado el puntaje de la Escala de Glasgow 15/15, Minimental Test 30/30, examen de los nervios craneales, articulación, emisión y compresión del lenguaje, coordinación y marcha sin alteraciones. No presentó signos de irritación meníngea, fuerza muscular conservada 5/5 en todas las extremidades, sensibilidad superficial y profunda conservada y ausencia de reflejos atáxicos. Llama la atención el hallazgo de espasticidad difusa en las cuatro extremidades, por la presencia, apenas perceptible, de signo de navaja a la flexión de los miembros, en ausencia de clonus y otros signos piramidales. Se ha requerido una angiografía, que no ha mostrado alteraciones. Cinco días después el paciente llega al servicio de emergencia con sintomatología similar a lo que se le agrega lenguaje incoherente, fluido, incapaz de nominar, repetir, y seguir comandos simples. El paciente es hospitalizado, se realizan exámenes de laboratorio (biometría hemática completa, perfil lipídico, tiempos de coagulación, glucosa, función renal, proteínas séricas), una tomografía de cerebro simple, y posteriormente una punción lumbar. La biometría hemática ha revelado leucocitosis marcada a predominio de neutrófilos (Tabla 1), en la tomografía no se aprecian alteraciones (Fig. 1) y el análisis y cultivo de LCR se ha reportado sin reactividad para virus, bacterias y parásitos.

**Tabla 1. Valores de laboratorio antes y durante hospitalización.**

<b>Resultados</b>						
	<b>Servicio de Emergencia</b>	<b>1er día de Hospitalización</b>	<b>8vo día de Hospitalización</b>	<b>3er mes de Hospitalización</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valores de Referencia</b>
<b>Leucocitos</b>	8.84	20.05	14.31	8.17	K/uL	4.5 - 10
<b>Neutrófilos</b>	6.58	15.69	10.51	5.38	K/uL	2.20 - 4.80
<b>Linfocitos</b>	1.49	2.61	2.32	2.11	K/uL	1.10 - 3.20
<b>Recuento de eritrocitos</b>	4.71	5.19	5.00	3.54	M/uL	4.70 - 6.10
<b>Hemoglobina</b>	14	15.1	15.1	10.6	g/dL	14 - 18
<b>Hematocrito</b>	40.8	45.6	43.1	31.6	%	42 - 52
<b>VCM</b>	86.6	87.9	86.2	89.3	fL	80 - 94
<b>Plaquetas</b>	257.000	361.000	241.000	232.000	K/uL	130.000 - 400.000
<b>TP</b>	11.4	11.6	-	12.5	seg	10.8 - 14.5
<b>TTP</b>	31.6	30.6	-	30.1	seg	20 - 33.3
<b>INR</b>	0.91	0.97	-	1.00		
<b>Glucosa</b>	87	101	78	88	mg/dL	74 - 106
<b>Urea</b>	8.56	17	19.26	8	mg/dL	12.60 - 42.60
<b>Creatinina</b>	0.5	0.6	0.6	0.3	mg/dL	0.4 - 1.2
<b>Colesterol total</b>	232	179	342	-	mg/dL	135 - 200
<b>Colesterol HDL</b>	42.7	-	59.8	-	mg/dL	40 - 60
<b>Colesterol LDL</b>	159	-	140.5	-	mg/dL	100 - 129
<b>Triglicéridos</b>	120	292	415	-	mg/dL	44- 150
<b>AST</b>	28	32	195	30	U/L	15 - 41
<b>ALT</b>	76	67	104	44	U/L	10.0 - 40.0
<b>Proteínas totales</b>	6.1	7.3	6.1	4.8	g/dL	6.6 - 8.7
<b>Albúmina</b>	3.3	4	2.9	2.3	g/dL	3.5 - 5
<b>Globulina</b>	2.8	3.27	3.2	2.5	g/dL	1.5 - 3
<b>Bilirrubina Total</b>	-	0.3	0.9	-	mg/dL	0 - 1.10
<b>Bilirrubina Directa</b>	-	0.18	0.2	-	mg/dL	0.10 - 0.50
<b>Bilirrubina Indirecta</b>	-	0.12	0.7	-	mg/dL	0.21 - 0.80
<b>Sodio</b>	-	135	124.9	139	mmol/L	135 -148
<b>Potasio</b>	-	4.00	3.86	2.3	mmol/L	3.5 -4.5
<b>Cloro</b>	-	99	91.8	105.6	mmol/L	98 - 106
<b>PCR cuantitativa</b>	-	8.54	4.98	3.04	mg/mL	< 1

**Fuente:** Dra. Karina Jarrín Maisincho.



**Fig. 1. Tomografía de cerebro, 16 enero 2012. No muestra alteraciones.**  
Fuente: Dra. Karina Jarrín Maisincho.

Se solicita una imagen por resonancia magnética (IRM) de cerebro y prueba de serología VIH, además se prescribe meropenem 2 g cada 8 horas IV, vancomicina 500 mg cada 6 horas IV, aciclovir 250 mg cada 8 horas IV, metronidazol 500 mg cada 8 horas IV, y dexametasona 8 mg cada 8 horas IV por la inespecificidad de los resultados de los exámenes y la gravedad del cuadro. La IRM no ha revelado alteraciones (Fig. 2) y la prueba de VIH resulta no reactiva.

Siete días después se constató que la cuenta de leucocitos, a expensas de neutrófilos, había disminuido pero sus síntomas, cefalea, dolor retroocular, diplopía y vómitos no habían remitido y presentó además crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en tres ocasiones y rigidez de nuca. Doce horas después presenta ptosis palpebral bilateral con pupilas dilatadas no reactivas (abolición de reflejo fotomotor y consensual bilateral) y alteración del estado de alerta, Escala de Glasgow 7/15 (apertura ocular en respuesta al dolor, no hay respuesta verbal ante ningún estímulo, y la respuesta motora se limita

al retiro del estímulo doloroso). Simultáneamente, en una segunda punción lumbar se solicitó físico-químico de LCR, tinción Gram, tinción de Ziehl-Nielsen y tinta china, en esta última se reportó la presencia de criptococos en la muestra, acompañado de hipoglicorraquia característica de las enfermedades fúngicas.

El paciente recibió tratamiento antifúngico, anfotericina B 50 mg IV cada día mas fluconazol 200 mg IV cada 12 horas por dos semanas, en las dos semanas posteriores se cambió el esquema antifúngico a caspofungina 50 mg IV cada día. Se indicó además durante todo el tratamiento dexametasona 8 mg IV cada 8 horas con el fin de disminuir el edema cerebral. A pesar del pésimo pronóstico del paciente por su profundo deterioro neurológico, se encuentra inconsciente, sin respuesta al dolor e hipotónico; mejora en un periodo de aproximadamente cuatro semanas, aumentando su estado de alerta Glasgow 9/15, remiten la cefalea, los vómitos y episodios convulsivos.



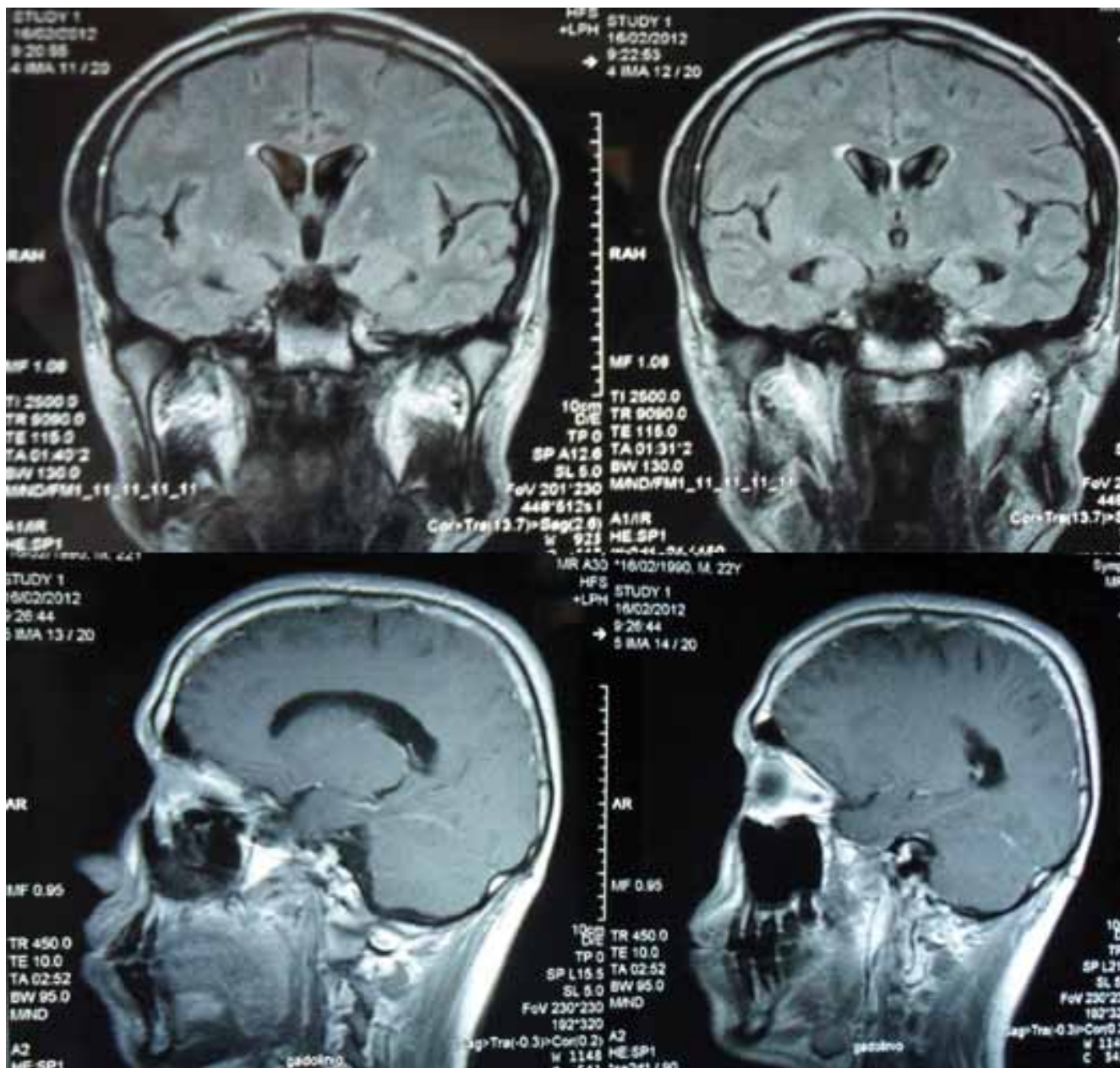


Fig. 2 IRM craneal, 16 febrero 2012. No muestra alteraciones.

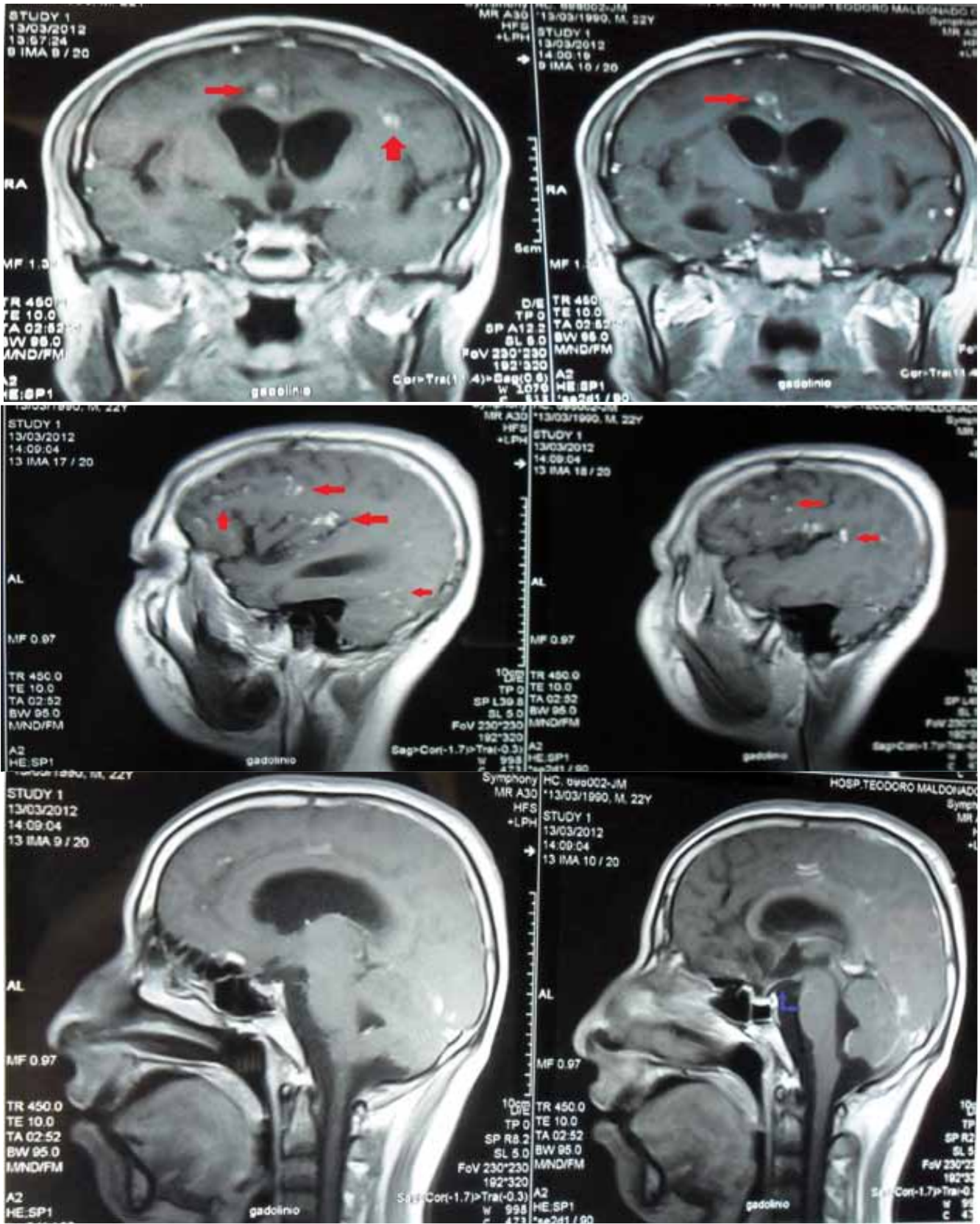
Fuente: Dra. Karina Jarrín Maisincho.

Durante la convalecencia se ha requerido una nueva IRM craneal de control (Fig. 3) donde después de casi dos meses de hospitalización se observan imágenes compatibles (criptocomas) con el diagnóstico microbiológico del LCR y en el corte sagital una aracnoiditis basal, probablemente responsable de la neuropatía del III par de nervios craneales que presentó el paciente.

El paciente evoluciona de manera favorable en el siguiente mes, mejora estado de alerta hasta alcanzar un

puntaje según la Escala de Glasgow 15/15, desaparecen síntomas neurológicos, no vuelve a convulsionar, recupera fuerza muscular lentamente, pero se encuentra desorientado y su función del lenguaje es limitada, responde a preguntas sencillas pero es incapaz de mantener una conversación.

Es importante mencionar que al paciente se le realizó cuatro exámenes para serología de VIH durante su hospitalización, todos no reactivos; y además, un conteaje de linfocitos CD4 de 363 cel/mm<sup>3</sup>.







**Fig. 3.** IRM craneal, 13 marzo 2012. Imágenes compatibles con criptocomas (flechas rojas) y aracnoiditis basal (flechas azules)  
Fuente: Dra. Karina Jarrín Maisincho.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La meningitis criptocócica se relaciona estrechamente con pacientes inmunodeprimidos, en especial aquellos infectados por VIH. Se considera una de las infecciones oportunistas más importantes e incluso más frecuentes que *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis* (7).

En un sistema inmune intacto se forma una cápsula mucosa alrededor del hongo, que lo aísla, ofreciendo así algo de protección al huésped. Cuando el hongo encapsulado se disemina al cerebro, inicia una respuesta granulomatosa local y se ve excluido del tejido cerebral, lo que en una tomografía computarizada contrastada se aprecia como una lesión en forma de anillo (8), masas (criptocomas), espacios periventriculares dilatados, o pseudoquistes, los cuales se asocian con títulos más altos de antígenos en sangre y LCR (9). Los pacientes sin VIH tienen contajes celulares mayores en LCR, niveles anormales de proteínas y más bajos de glucosa (< 2.5 mmol/L) (10) y carga fúngica, que los pacientes con VIH (11). Los pacientes inmunocompetentes son más propensos a presentar criptocomas y, los pseudoquistes gelatinosos que representan las lesiones asociadas con una disrupción de la barrera hematoencefálica, pueden resaltar con el contraste (3).

Una vez establecida la infección, altas concentraciones de glucuronoxylomannan libre (componente principal de la capsula criptocócica) se encuentran en los fluidos corporales del paciente, lo que hace que los anticuerpos formen complejos inmunes antes de que puedan opsonizar eficientemente las células levaduriformes (5). Glucuronoxylomannan es el factor de mayor virulencia del criptococo con efectos inmunosupresivos que incluyen la interferencia de la fagocitosis, inhibición directa de la respuesta de las células T, y cambio a respuesta inmune mediada por TH2 con producción intratecal de citocinas como la interleucina 10 (12).

La criptococosis del SNC es una infección fúngica común en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con disfunción de la inmunidad mediada por células, pero es raro encontrarla en huéspedes inmunocompetentes (13).

El SNC es el sitio preferido para la infección criptocócica, ya que los factores solubles anti-criptococos presentes en el suero están ausentes en el LCR. Además, la respuesta inflamatoria evocada es mínima, ya que la cápsula polisacárida del hongo impide la fagocitosis y deteriora la migración leucocitaria (3).

Las subespecies del criptococo pueden influenciar en ambos la presentación clínica y el desenlace en pacientes sin infección por VIH; *C. gatti* tiene una presentación más severa y un desenlace menos favorable y se lo asocia a la formación de criptocomas. Tales descubrimientos sobre la virulencia de las subespecies pueden quizás explicar las diferencias en la presentación entre la amplia gama de patógenos, pero los estudios son aún limitados <sup>(14)</sup>.

A diferencia del *C. neoformans*, la enfermedad por *C. gatti* se observa usualmente en pacientes sin inmunocompromiso importante <sup>(6,12)</sup> y tiene una preponderancia importante sobre el sexo masculino <sup>(18)</sup>. No está claro por qué los pacientes inmunocompetentes ocasionalmente son infectados y desarrollan enfermedad por *C. neoformans*. El patógeno puede explotar un déficit inmune no reconocido en el huésped o tener alguna cualidad que mejora su patogenicidad <sup>(16)</sup>. No hay datos ni estudios en pacientes inmunocompetentes respecto a la presentación clínica, tasas de supervivencia, pronóstico y medidas preventivas <sup>(17)</sup>.

## DISCUSIÓN

La meningitis criptocócica (MC) es ahora una entidad poco frecuente. Ocurre sobretodo en huéspedes inmunodeprimidos, aunque hasta en un 20% de los pacientes no hay condición predisponente previa <sup>(18)</sup>.

La detección del antígeno polisacárido capsular del criptococo en el LCR, la tinción india y el cultivo positivo en LCR para *C. neoformans* son exámenes importantes para el diagnóstico de la MC <sup>(11,19,20)</sup>. El antígeno criptocócico tiene la más alta sensibilidad (~95%) <sup>(20,21)</sup> y permanece como el examen ideal para la confirmación diagnóstica. A pesar de que la tomografía computarizada es normal en el 50% de los casos comprobados <sup>(22)</sup>, es útil junto con la IRM craneal para complementar la evaluación del paciente, descartar la presencia de masas, edema cerebral o hidrocefalia comunicante que puede presentarse en estos pacientes, y que condiciona la realización de una punción lumbar.

El manejo ideal de la MC permanece incierto <sup>(23)</sup>. Las recomendaciones actuales en pacientes VIH-negativos y en aquellos que no han sido trasplantados consisten en un tratamiento de tres partes. Primero la terapia de

inducción con la combinación de anfotericina B (0.7-1.0 mg/kg/día IV) más flucitosina (100 mg/kg/día vía oral dividido en cuatro dosis) por al menos 4 semanas. Esta terapéutica está reservada para pacientes con meningoencefalitis pero sin complicaciones neurológicas y los cultivos de LCR para hongos resultan negativos después de dos semanas de tratamiento. Por otro lado, en pacientes con complicaciones neurológicas se debe extender la terapia de inducción por seis semanas.

Segundo, la terapia de consolidación con fluconazol (400 mg/día) por 8 semanas y tercero, la terapia de mantenimiento con fluconazol (200 mg/kg/día) por 6 – 12 meses. La misma recomendación aplica en el caso de encontrarse criptocomas cerebrales, pero la terapia de consolidación y de mantenimiento con fluconazol (400-800 mg/kg/día vía oral) se prolonga por 6 – 18 meses. Si la flucitosina no es parte del tratamiento se debe considerar alargar la terapia de inducción sólo con anfotericina B por dos semanas más <sup>(24)</sup>.

Desde las últimas guías clínicas del Infectious Diseases Society of America en el 2000, sólo los azoles de amplio espectro (posaconazol y voriconazol) y equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y la micafungina) se han convertido en disponibles como nuevos fármacos antifúngicos. El primer grupo se ha estudiado clínicamente en situaciones de rescate, y los últimos no tienen actividad in vivo frente a especies de *Cryptococcus* <sup>(24)</sup>, a pesar de haberse comprobado que la asociación de caspofungina con anfotericina B o fluconazol fue sinérgica y aditiva pero no antagonica <sup>(25)</sup>.

El uso de corticoesteroides está limitado al tratamiento de los criptocomas para el controlar el efecto de masa y el edema circundante, pero debe evitarse como tratamiento para la hipertensión intracraneal <sup>(24)</sup>.

Es importante recordar que la edad avanzada, la demora diagnóstica (> 4 meses), malignidad hematológica, tumores sólidos, estado mental alterado (coma, convulsiones, herniación) y el drenaje o derivación del LCR son factores asociados con alta mortalidad; factores asociados con alta supervivencia son tratamiento inicial con anfotericina B y flucitosina <sup>(26)</sup>. En el caso que presentamos, el paciente presenta dos factores que se asocian con alta mortalidad y carece inicialmente del tratamiento que se asocia con alta supervivencia.



La demora diagnóstica fue considerable, más de 10 semanas, aunque no alcanza los cuatro meses mencionados como factor de alta mortalidad. El abordaje fue insuficiente y segmentado. Cabe mencionar que el médico de cabecera fue reemplazado, lo que contribuyó a la demora en la petición de exámenes, imágenes y el posterior diagnóstico. Se pidió cultivos de LCR para virus, parásitos y bacterias, y se aplazó el de hongos mas tinción india; probablemente por la marcada leucocitosis que se presenta durante los primeros días de hospitalización y la epidemiología que apoyaba más una etiología bacteriana o viral. Por algunas semanas no se consideró una infección fúngica, menos aún meningitis criptocócica, como parte del diagnóstico diferencial apoyados en los resultados negativos de VIH y su rara presentación en pacientes inmunocompetentes.

Se debió solicitar además, el antígeno criptocócico en LCR para confirmación diagnóstica y posteriormente como control, para valorar la carga fúngica o esterilización del LCR en respuesta al tratamiento.

Una de las principales complicaciones de la MC es el desarrollo de hipertensión intracraneal. Es por esto que en la punción lumbar que se realiza se debió medir la presión de apertura, que es el más importante y fidedigno marcador de hipertensión intracraneal, si existe se recomienda como primera medida la punción lumbar de repetición <sup>(18,27)</sup>. En vez de esto se utilizó dexametasona (8 mg cada 8 horas IV), destinado en primera instancia para el control de hipertensión intracraneal, que se asumió por los síntomas del paciente más no por la medición de la presión de apertura en alguna punción lumbar, pero por la presencia posteriormente comprobada de criptocomas su uso fue acertado.

Las neuropatías craneales pueden ocurrir secundarias a una aracnoiditis basal o hidrocefalia <sup>(28)</sup>. En este caso, la parálisis del III par de nervios craneales manifestada en la dilatación pupilar, la ausencia del reflejo fotomotor y consensual bilateral, mejora también con el uso de corticoesteroides.

Además, no se solicitó una IRM craneal a tiempo sino que se difirió varias semanas, conformándose únicamente con la tomografía y angiotomografía que no mostraron alteraciones sin pensar en lesiones subyacentes que

pueden ser sólo detectadas por IRM. Una vez más la falta de recursos influyó en esta decisión, y solo se solicitó la IRM cuando se la consideró indispensable ante la falta de respuesta al tratamiento.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de las recomendaciones mencionadas no fueron aplicadas. Al paciente en ningún momento se le administró flucitosina, probablemente por su falta de disponibilidad y su alto costo además; pero de igual manera no se aplicó el esquema alternativo ni se usó la anfotericina B a la dosis recomendada. Posteriormente la anfotericina B fue reemplazada por caspofungina, se tomó esta decisión al encontrarse agotada la anfotericina B de la farmacia del Hospital y la falta de recursos de los familiares para adquirirla fuera de éste.

En distintos estudios se reportan alternativas exitosas al tratamiento recomendado, fluconazol (800 mg/día) puede reemplazar flucitosina <sup>(29)</sup>; anfotericina B y flucitosina por dos semanas seguido de terapia de consolidación con 400 mg de fluconazol por 10 semanas, este tratamiento es de bajo costo, pero se acompaña de numerosos efectos secundarios; dosis bajas de anfotericina B (0,4mg/kg) alcanzó un resultado terapéutico más satisfactorio que los de dosis alta (0,7-1 mg/kg) reduciendo significativamente los efectos colaterales tóxicos sin disminuir la eficacia terapéutica <sup>(30)</sup>. Ninguna de estas alternativas fue aplicada a cabalidad. En nuestro caso en particular, por la falta de recursos la mejor alternativa debió ser la aplicación de anfotericina B (0.7 – 1.0 mg/kg/día) mas fluconazol (800 mg/día) por seis semanas como terapia de inducción, y continuar con las terapias de consolidación y mantenimiento recomendadas.

Por último, es importante mencionar que la evaluación continua del paciente era necesaria, pero pudo haber sido mejor si se hubieran utilizado escalas de mayor precisión como la Escala de Rappaport (Coma/Near Coma Scale) diseñada para medir pequeños cambios clínicos en pacientes en coma grave y en estado vegetativo <sup>(31)</sup>, en comparación con la Escala de Glasgow. Se utilizó esta última por ser la más conocida y dominada por todo el personal médico del hospital, aunque no idónea para el caso.

A pesar de la evolución favorable del paciente, el tratamiento inadecuado puede condicionar su recuperación total, dejando la posibilidad de secuelas neurológicas aún por evidenciarse y la posible persistencia o reincidencia de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

En otras series de casos reportados, la mayoría de los pacientes murieron, y los demás experimentaron secuelas neurológicas. El tiempo promedio del desarrollo de los síntomas hasta el diagnóstico de MC fue en promedio de 44 días, con un rango de 7 días hasta un año <sup>(13,22)</sup>. Los diagnósticos erróneos comunes son migrañas y las cefaleas en racimo, ataques isquémicos transitorios o eventos cerebrovasculares, carcinoma, infección crónica y sinusitis <sup>(13)</sup>. La demora diagnóstica y el tratamiento insuficiente o inadecuado aumentan la mortalidad y condicionan el pronóstico del paciente.

La meningitis criptocócica debe ser considerada dentro de las posibilidades diagnósticas en pacientes inmunocompetentes con cefaleas crónicas, y debemos estar preparados para su adecuado abordaje y tratamiento y no relegarla como una patología únicamente relacionada a pacientes VIH-positivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2010;28(1):253-275.
2. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 2007;21:2119-29.
3. Kumari R, Raval M, Dhun A. Cryptococcal choroid plexitis: rare imaging findings of central nervous system cryptococcal infection in an immunocompetent individual. *Br J Radiol.* January 2010;83:e14-e17
4. Polacheck I, Platt Y, Aronovitch J. Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 1990;58:2919-22.
5. Voelz K, May RC. Cryptococcal interactions with the host immune system. *Eukaryotic Cell.* 2010 Jun;9(6):835-46.
6. Lui G, Lee N, Ip M, Choi KW, Tso YK, Lam E, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *Q J Med.* 2006; 99:143-51.
7. Park B, Wannemuehler K, Marston B, Govender N, Pappas P, Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Epidemiology and Social: Concise Communications,* 2009 Feb;23(4):525-30.
8. Jones GA, Nathwani D. Cryptococcal meningitis. *British Journal of Hospital Medicine.* 1995;54:439-45.
9. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One.* 2008 Apr 16;3(4):e1950.
10. Moosa MYS, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis.* 1997;24:131-4.
11. Lee SJ, Choi HK, Son J, Kim KH, Lee SH. Cryptococcal Meningitis in Patients with or without Human Immunodeficiency Virus: Experience in a Tertiary Hospital. *Yonsei Med J.* 2011;52(3):482-7.
12. Phillips P, Chapman K, Sharp M, Harrison P, Vortel J, Steiner T, et al. Dexamethasone in *Cryptococcus gattii* Central Nervous System. *Infection. Clin Infect Dis.* 2009;49:591-5.
13. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1443-7.
14. Spinello A. Cryptococcosis: We Should Do Better! *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):948-9.
15. Bestard J, Siddiqi ZA. Cryptococcal meningoencephalitis in immunocompetent patients: Changing trends in Canada. *Neurology.* 2010 Apr 13;74(15):1233-5.
16. Day JN, Hoang TN, Duong AV, Hong CT, Diep PT, Campbell JI, Sieu TP, et al. Most Cases of Cryptococcal Meningitis in HIV-Uninfected Patients in Vietnam Are Due to a Distinct Amplified Fragment Length Polymorphism-Defined Cluster of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* VN1. *J Clin Microbiol.* 2011 February;49(2):658-64.
17. Sepkowitz KA. Opportunistic Infections in Patients with and Patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:1098-107.

18. Blanch JJ, Rodríguez M, Escribano E, Atienzar M. Meningitis criptocócica de evolución mortal en paciente inmunocompetente *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(4):256–62.
19. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30(1):47-54.
20. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol.* 2004;11:297-304.
21. Antinori S, Radice A, Galimberti L, Magni C, Fasan M, Parravicini C. The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol.* 2005 Nov;43(11):5828-9.
22. Wilbur L, Heyborne R. Transient loss of consciousness caused by cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient: a case report. *Cases J.* 2009 Jan 15;2(1):60.
23. Sloan D, Dlamini S, Dedicoat M. Management of cryptococcal meningitis in resource-limited settings: A systematic review. *SAMJ* 2009;99(5):310-2.
24. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291-322.
25. Fohrer C, Fornecker L, Nivoix Y, Cornila C, Marinescu C, Herbrecht R. Antifungal combination treatment: a future perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Jun;27 Suppl 1:25-30.
26. Wu JQ, Xu B, Ou XT, Zhu LP, Weng XH. Factors associated with mortality in cryptococcal meningitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010 Jan 5;90(1):33-7.
27. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS.* 2009 Mar 27;23(6):701-6.
28. Khwaja GA, Ranjan R, Gupta M, Chowdhury D, Kushwaha R. Long-term Outcome of Intracranial and Cutaneous Cryptococcal Infection in an Immunocompetent Man. *J IACM* 2010;11(4):319-25.
29. Bennet J. Companion Drugs for Amphotericin B in Cryptococcal Meningitis: Flucytosine, Fluconazole, or...Nothing? *Clin Infect Dis.* 2012 January 1; 54(1): 129–130.
30. Yan D, Huang JR, Lian JS, Li LJ. Treatment of cryptococcal meningitis with low-dose amphotericin B and flucytosine. *Chin Med J.* 2012;125(2):385-7.
31. Romero-López MJ, Domínguez-Roldán JM, León-Carrión J. Fiabilidad de escalas de coma en el despertar de pacientes en coma por accidente cerebrovascular grave. *Rev Esp Neuropsicol.* 2006; 8(3-4):121-34.

