



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 15 de Setiembre de 2020

VISTOS:

El Expediente N° 20-000669-001 sobre aprobación de la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis, conteniendo el Informe N° 009-2020-INCN-UFIDAEETSN de la Unidad Funcional de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades transmisibles del Sistema Nervioso, el Informe N° 014-2020-UO-OEPE/INCN de la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, el Proveído N° 067-2020-OEPE/INCN de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico y el Informe N° 259-2020-OAJ/INCN de la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, y;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, velarla y promoverla;

Que, el segundo párrafo del artículo 5° del Reglamento de Establecimientos de Salud y Médicos de Apoyo, aprobado mediante el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, establece que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso;

Que, el inciso s) del artículo 37° del acotado Reglamento, establece que al Director Médico le corresponde disponer la elaboración del Reglamento interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos dispuestos en el artículo 5° del presente Reglamento;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA se aprobó la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones de salud, así como la optimización y racionalización de uso de los recursos;

Que, en el Título V, numeral 5.1, Definiciones Operativas de la acotada Norma Técnica de Salud, define a las Guías de la Práctica Clínica (GPC) como un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica;

Que, el numeral 6.7.2. de la Norma Técnica de Salud en referencia, dispone que los Establecimientos de Salud categoría II-1 al III-2 podrán elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las Guías de Práctica Clínica del nivel nacional o regional, siguiendo lo establecido en la presente NTS en lo que corresponda. Se aprueba con Resolución Directoral del Establecimiento de Salud;



Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA se aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", con la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local; y con el objetivo de estandarizar la metodología para la generación de GPC en los establecimientos de salud públicos del Sector Salud a través de un marco y herramientas metodológicos necesarios, que permitan la elaboración de una GPC de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" que permiten estandarizar los elementos conceptuales, estructurales y metodológicos más relevantes en el ciclo de producción normativa del Ministerio de Salud así como brindar a las Instancias reguladoras de Ministerio de Salud una herramienta que facilite el desarrollo de sus funciones normativas;

Que, el numeral 6.1.4. de las referidas normas, consideran documentos Técnicos aquellos que abordan aspectos como "Doctrinas", "Lineamiento de Políticas", "Sistemas de Gestión de la Calidad", "Planes" (de diversa naturaleza);

Que, el literal h) del artículo 10° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, aprobado por Resolución Ministerial N° 787-2006/MINSA, establece que la Dirección General, tiene asignada entre sus objetivos funcionales, lograr la mejora continua de procesos organizacionales en el Instituto Nacional enfocado en los objetivos de los usuarios y conducir las actividades de implementación y/o mejoramiento continuo del modelo organizacional;

Que, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas es un centro de alta especialización y centro nacional de referencia en neurología del Perú. Es un centro de complejidad que maneja patologías diversas que afectan el SNC entre ellas infecciones del SNC como la Neurocriptococosis que cobra importancia desde el advenimiento de la pandemia de VIH; teniendo una mayor morbilidad en quienes la padece por el cual es importante su diagnóstico y tratamiento oportuno. La meningoencefalitis por criptococo es una forma clínica más frecuente de prestación y más de 80 por ciento de casos se presenta en la población VIH;

Que, en consecuencia, mediante Informe N° 009-2020-INCEN-UFIDAEETSN, la Unidad Funcional de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades transmisibles del Sistema Nervioso solicita la aprobación de la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis 2020;

Que, la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis 2020, tiene como objetivo general optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz de las formas clínicas de la Neurocriptococosis mediante las recomendaciones basadas en la evidencia científica de revisiones sistemáticas y protocolos de manejo existentes;

Que, en ese contexto, mediante Informe N° 014-2020-UO-OEPE/INCEN, la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, emite opinión técnica favorable respecto a la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis 2020; ratificado por la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, mediante Provedo N° 067-2020-OEPE/INCEN;

Que, la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis 2020, cumple con observar la normatividad legal vigente, por lo que resulta pertinente proceder a su aprobación con la resolución correspondiente, para su desarrollo en el ámbito Institucional;

Con la opinión favorable de la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica;

Con las visaciones de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, del Director Ejecutivo de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología Clínica y de la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;





RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 15 de Setiembre de 2020

De conformidad con lo dispuesto por el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, aprobado por Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, Ley N° 26842, Ley General de Salud, el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, que aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, que aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", la Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA que aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" y la Resolución Ministerial N° 787-2006/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

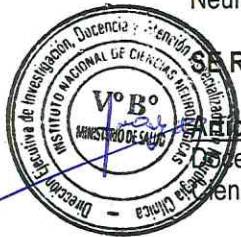
SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis de la Unidad Funcional de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades Transmisibles del Sistema Nervioso del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, que en veinticinco (25) folios, forma parte de la presente resolución.

Artículo 2°.- ENCARGAR a la Unidad Funcional de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades Transmisibles del Sistema Nervioso de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, adopte las acciones administrativas para el cumplimiento de las Guías aprobadas en los artículos precedentes.

Artículo 3°.- ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones la publicación de la presente Resolución Directoral, en el portal de la página web del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Regístrese y Comuníquese,



R. FERNÁNDEZ



G. VARGAS

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección General

Med. Cir. Esp. RAFAEL JOSÉ SUAREZ REYES
Director del Instituto Especializado(e)



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas



**DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN,
DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN
NEUROLOGÍA CLÍNICA**



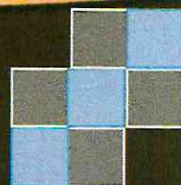
**UNIDAD FUNCIONAL DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA
Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN ENFERMEDADES
TRANSMISIBLES DEL SISTEMA NERVIOSO**



**GUIA DE PRACTICA CLINICA
NEUROCRIPTOCOCOSIS**

2020

Jr. Ancash N° 1271
Barrios Altos, Lima 1 – Perú
Central Telefónica N° 411-7700
www.incn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

UNIDAD FUNCIONAL DE INVESTIGACION, DOCENCIA Y ATENCION ESPECIALIZADA EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES DEL SISTEMA NERVIOSO



GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA NEUROCRYPTOCOCOSIS





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

DIRECTORIO:

M.C. ESP. RAFAEL J. SUAREZ REYES
DIRECTOR GENERAL

ING. HÉCTOR R. NÚÑEZ FLORES
DIRECTOR EJECUTIVO DE LA OFICINA EJECUTIVA DE ADMINISTRACIÓN

MG. GLORIA A. VARGAS NÚÑEZ
DIRECTORA EJECUTIVA DE LA OFICINA EJECUTIVA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO

M.C. ESP. JOSE C. DELGADO RIOS
DIRECTOR EJECUTIVO DE LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN
ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

M.C. ESP. MANUEL A. ALVARADO ROSALES
JEFE DE LA UNIDAD FUNCIONAL DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN
ENFERMEDADES TRANSMISIBLES DEL SISTEMA NERVIOSO

EQUIPO:

M.C. ESP. MANUEL A. ALVARADO ROSALES
M.C. ESP. ROMA ALFREDO CJUNO PINTO
M.C. ESP. HERBERT SAAVEDRA PASTOR
M.C. ESP. VICTOR VARGAS BELLINA
M.C. ESP. JUANA HUAMANI CORDOVA
M.C. ESP. JORGE ARAOZ RUIZ
M.C. ESP. JEREMY ESQUIVEL LUNA

EQUIPO ELABORADOR Y REVISADO POR:

M.C. ESP. MANUEL A. ALVARADO ROSALES
M.C. ESP. JUANA HUAMANI CORDOVA
M.C. ESP. VICTOR VARGAS BELLINA



R. SUAREZ



R. FERNÁNDEZ



Lima, Perú
2020



G. VARGAS



M. ALVARADO



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Ciencias Neurológicas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

ÍNDICE

N°	CONTENIDO	PÁG.
	CUADRO DE COMANDO	05
I.	FINALIDAD	06
	1.1. DECLARACIÓN DE INTENSIÓN	06
II.	OBJETIVOS	06
	2.1. OBJETIVO GENERAL	06
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	06
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	06
	3.1. USUARIOS DE LA PRESENTE GUÍA	06
	3.2. ESCENARIOS CLÍNICOS A LOS QUE SE REFIERE LA GUÍA	07
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	07
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	07
	5.1. DEFINICIÓN DE TERMINOS	07
	5.2. ETIOLOGÍA	07
	5.3. FISIOPATOLOGÍA	08
	5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	08
	5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ADQUISICION DE LA NEUROCRIPCOCOSIS	09
	5.6. ASPECTOS GENERALES DEL PATÓGENO	09
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	10
	6.1. FORMAS CLINICAS DE PRESENTACION DE LA NEUROCRIPCOCOSIS	10
	6.2. DIAGNÓSTICO	11
	6.3. FACTORES RELACIONADOS CON PEOR PRONOSTICO EN MENINGITIS CRIPCOCOSIS	12
	6.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	13
	6.5. ROL DE LA RADIOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DE NEUROCRIPCOCOSIS	13
	6.6. DEFINICIÓN Y TIPOS DE SINDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE	13
	6.7. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SINDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE ASOCIADA A CRIPCOCOSIS	14
	6.8. COMO RECONOCER UN SINDROME RECONSTITUCION INMUNE POR NEUROCRIPCOCOSIS ASOCIADO AL TARV	14
	6.9. MANEJO DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI)	15
	6.10. TRATAMIENTO DE NEUROCRIPCOCOSIS EN INDIVIDUOS INFECTADOS POR VIH	16
	6.11. TRATAMIENTO EN INDIVIDUOS NO INFECTADOS POR VIH	17
	6.12. TRATAMIENTO PARA INDIVIDUOS CON CRIPCOCOMAS Y/O PSEUDOQUISTES	18
	6.13. USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES NO VIH	18
	6.14. MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA	18
	6.15. ADMINISTRACIÓN DE ANFOTERICINA B Y MEDIDAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL RIESGO TOXICIDAD	19
	6.16. MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO	20
	6.17. MOMENTO DEL INICIO DEL TARGA	20
	6.18. MONITOREO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA AL ANTIFUNGICO	21
VII.	ANEXOS	22
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23
	ABREVIATURAS	25



R. FERNÁNDEZ



G. VARGAS



EL ALVARADO PRIMERO

www.incn.gob.pe
direcciongeneral@incn.gob.pe

Jr. Ancash 1271
Barrios Altos.
Lima 1 Perú
Tel. (511) 411-7700



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NEUROCRÍPTOCOSIS

ROL	ORGANO	FECHA	V° B°
ELABORADO	UNIDAD FUNCIONAL DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES DEL SISTEMA NERVIOSO.		
REVISADO POR	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA		
	OFICINA EJECUTIVA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO (UNIDAD DE ORGANIZACIÓN)		
	ASESORÍA JURÍDICA		
APROBADO	DIRECCIÓN GENERAL		





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEUROCRÍPTOCOCOSIS

I. FINALIDAD

El Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas es un centro de alta especialización y centro nacional de referencia en neurología del Perú. Es un centro de complejidad que maneja patologías diversas que afectan el SNC entre ellas infecciones del SNC como la Neurocriptococosis que cobra importancia desde el advenimiento de la pandemia de VIH; teniendo una mayor morbimortalidad en quienes la padece por el cual es importante su diagnóstico y tratamiento oportuno. La meningoencefalitis por criptococo es su forma clínica más frecuente de presentación y más del 80 por ciento de casos se presenta en la población VIH, el mayor número de casos lo tiene África, Sub sahariana y en tercer lugar América latina.

1.1. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

- La presente guía de Neurocriptococosis no pretende establecer lineamientos estándares para el manejo de los pacientes.
- La toma de decisiones debe estar basada en los recursos locales con el que disponemos como institución, así como la evaluación y sugerencia del equipo de neuroinfecciosas.
- La guía es una ayuda al médico tratante para la toma de decisiones, sin embargo esto no garantiza la evaluación favorable de los pacientes, ya que ha de tomarse en cuenta los criterios de peor pronóstico y el estado clínico neurológico que presenta al momento del ingreso.
- La guía contempla esquemas anti fúngicos que actualmente no están disponibles en nuestra institución, pero a tenerlas en cuenta cuando se disponga de ellas.



II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz de las formas clínicas de la Neurocriptococosis mediante las recomendaciones basadas en la evidencia científica de revisiones sistemáticas y protocolos de manejo existentes.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer estándares de mejores prácticas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento Neurocriptococosis en pacientes VIH y no VIH.
- Proporcionar orientación práctica para los médicos ajenos al área de infecciosas que trabajan sin Soporte especializado y que se encuentran con casos de Neurocriptococosis en su práctica médica.
- Identificar brechas en la base de evidencia para guiar más investigación.



III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

3.1. USUARIOS DE LA PRESENTE GUÍA

- Médicos Neurólogos.
- Médicos Neurocirujanos.
- Médicos Internistas.



R. FERNÁNDEZ

www.incn.gob.pe
direcciongeneral@incn.gob.pe

Jr. Ancash 1271
Barrios Altos.
Lima 1 Perú
Tel. (511) 411-7700

EL PERÚ PRIMERO



- Médicos Intensivistas.
- Médicos Infectólogos.
- Médicos Residentes de Neurología.
- Médicos Residentes de Neurocirugía.

3.2. ESCENARIOS CLÍNICOS A LOS QUE SE REFIERE LA GUÍA

- Meningitis/Meningoencefalitis Criptocócica.
- Criptococomas.
- Pseudoquistes.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- **NOMBRE: CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL**
 - CÓDIGO CIE10: B45.1
- **NOMBRE: CRIPTOCOCOMA Y PSEUDOQUISTE**
 - CÓDIGO CIE10: B45.8

CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

5.1.1. INMUNOCOMPETENTE

El proceso de convertirse inmune después de la exposición a un antígeno. La inmunocompetencia es la capacidad del linfocito para reconocer y contrarrestar con eficacia el antígeno específico.

5.1.2. INMUNOSUPRIMIDO VIH Y NO VIH

Es todo paciente cuyo organismo no puede producir una respuesta inmunitaria adecuada. Una persona puede ser inmunodeficiente por causa de una enfermedad o de una infección, como la producida por el VIH, o como resultado del tratamiento con medicamentos biológicos, pacientes trasplantados de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos o con radiación.

5.2. ETIOLOGÍA

Dentro de la especie *Cryptococcus neoformans*, de acuerdo a la composición de su cápsula, se han descrito al menos cuatro serotipos distintos, denominados A, B, C y D. Los serotipos A y D se identifican como *C. neoformans* var. *neoformans* y los B y C como *C. neoformans* var. *gattii*. Existen diferencias entre las dos variedades, tanto desde el punto de vista patogénico como de distribución geográfica, de tal forma que *C. neoformans* var. *neoformans* se ha relacionado con la infección en los pacientes inmunodeprimidos, siendo de distribución mundial, mientras que el *C. neoformans* var. *gattii* se ha descrito en infecciones de pacientes inmunocompetentes y su distribución está más restringida a países tropicales y subtropicales. También se diferenciaban estas variedades por sus Características bioquímicas: los tipos B y C, asimilan los ácidos 1-málico, fumárico y succínico, producen pigmento sobre agar niger, de color verde, y sobre agar con L-cavanina-glicina-azul de bromotimol, y asimilan la glicina como única fuente de carbono.



R. SUÁREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



Los serotipos A y D, por el contrario, no presentan estas reacciones. Existen también diferencias genéticas por hibridación del DNA. La distribución en la naturaleza es asimismo diferente: los tipos A y D se asocian con las deyecciones de palomas y otros pájaros, mientras que los otros dos tipos se han encontrado en distintas especies de eucaliptos (*Eucalyptus calmadulensis*, *Eucalyptus rudis*, etc.) y en los koalas de Australia.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas de $< 3\mu\text{m}$ existentes en la naturaleza. La patogenicidad viene determinada por la cápsula, que impide la fagocitosis, y la actuación del complemento, así como por la enzima fenil-oxidasa que se cree que contribuye al neurotropismo del hongo quien necesita tejidos ricos en catecolaminas entre ellas Dopamina para sintetizar su melanina el cual le confiere mayor protección frente a la fagocitosis y el estrés oxidativo. Cuando el *Cryptococcus* llega a los alvéolos pulmonares la primera línea de defensa son los macrófagos alveolares posteriormente se desencadena una respuesta de la inmunidad celular que incluye la liberación de citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), interferón gamma ($\text{IFN}\gamma$), e IL-2, que en condiciones normales es suficiente para controlar la infección. La inmunidad humoral contribuye de manera indirecta a la protección frente al huésped mediante el proceso de opsonización.

Los pacientes más susceptibles a la infección por este hongo presentan alguna alteración en uno o en ambos tipos de inmunidad, el cual explicaría porque el microorganismo no es eliminado del macrófago alveolar cuando penetra en las vías respiratorias esto permite que el hongo viable progresa hacia los pulmones y se disemine por vía linfática y hematogena hasta el sistema nervioso central (SNC) cruzando la barrera hematoencefálica mediante dos mecanismos posibles; el primero el hongo viable atravesaría la barrera hematoencefálica BHE dentro de los macrófagos fagocitados una especie de "Caballo de Troya" el segundo mecanismo posible se da a través de un proceso llamado "Transitosis" donde la levadura viable libre de macrófago atraviesa la BHE facilitado por la adherencia a ciertos receptores específicos presentes en células endoteliales⁽²⁾. Posteriormente la presencia del hongo producirá inflamación meníngea y de la masa encefálica generando un proceso inflamatorio que se traducirá en signos y síntomas propios de una meningoencefalitis subaguda a crónica en la mayoría de los casos.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo de distribución universal, saprofita que se aísla con facilidad del medio ambiente, principalmente del suelo contaminado con excrementos secos de palomas y otras aves, debido al alto contenido en creatinina de las excretas, que le sirve como fuente de nitrógeno, en donde puede permanecer viable hasta 2 años en ausencia de radiaciones solares. *C. neoformans* var. *gattii* se ha encontrado en zonas de climas tropicales y subtropicales en distintas especies de eucaliptos (*Eucalyptus calmadulensis*, *Eucalyptus rudis*, etc.) y en los koalas de Australia. Recientemente, se ha encontrado esta especie en muestras ambientales en algunas zonas del Canadá, en los estados norteamericanos de Washington y Oregón, y en otras áreas geográficas, asociado a infecciones en individuos sanos, lo que sugiere un cambio importante en la epidemiología de esta especie.

En España se han aislado los serotipos A, D y AD de pacientes humanos, el más predominante de los cuales es el A (86% de los casos), mientras que el D y el AD se han encontrado en menor



R. SUÁREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Ciencias Neurológicas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

proporción (22,7%)⁷. El serotipo B se ha encontrado en animales, en muestras ambientales y, recientemente, en humanos. No se ha encontrado ninguna cepa del serotipo C en territorio español medio. En el Perú no tenemos estudios de serotipos más definidos, pero se han informado algunos casos de serotipo *Cryptococcus neoformans* var Gatti en algunos pacientes inmunocompetentes.

Antes de la era de la terapia antirretroviral (TARV), la prevalencia de SIDA asociada *Criptococosis* meníngea varió de 5 a 10% en los Estados Unidos, de 10% en Brasil, y se informó que era más del 15% en África y en Perú de 5.6%. Después del amplio acceso a TARGA, la incidencia disminuyó de manera significativa.

El mayor número de casos de infecciones del sistema nervioso por especies de *criptococos* lo tiene África subsahariana en la población VIH.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ADQUISICIÓN DE LA NEUROCRÍPTOCOCOSIS

Además de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y pacientes trasplantados de órgano sólidos (TOS), otras condiciones de riesgo de adquisición de infección por *Criptococos* son: linfomas, leucemias linfocíticas y otros desórdenes linfoproliferativos; linfopenias idiopáticas de células T CD4+; sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea; corticoterapia; diabetes; enfermedad pulmonar crónica; diálisis peritoneal; falla renal; enfermedad crónica del hígado; síndromes de hiper IgM e hiper IgE; y uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab). Estos factores de riesgo pueden coexistir y potenciarse en algunos pacientes (por ejemplo, pacientes sometidos a Trasplante de órgano sólido que precisen de diálisis peritoneal, presentan uremia y usan terapia biológicas.

5.6. ASPECTOS GENERALES DEL PATÓGENO

El género *Criptococo* incluye muchas especies, de las que solo *C. Neoformans* se considera patógeno humano, aunque existen referencias en la literatura de otras especies (*Cryptococcus laurentii* y *Cryptococcus albidus*) que han producido enfermedad. Los *criptococo* son levaduras redondas u ovales (3,5-8 µm), que se reproducen por gemación única, con un cuello estrecho entre la célula madre y la hija. Excepcionalmente se observa gemación múltiple, formas alargadas y pseudohifas. Poseen una cápsula de naturaleza polisacárida que le confiere virulencia, protegiendo al hongo de la fagocitosis y cuyo tamaño varía dependiendo de la cepa y del medio de cultivo que se utilice para aislar la levadura.

Se puede observar por examen in fresco con tinta china, tinción que tiñe toda la preparación excepto la cápsula. Crece muy bien en todos los medios de cultivo formando colonias mucosas, aunque con el tiempo pueden aparecer secas; el color es muy variable (crema, ocre, rosa, amarillo), virando a tonos más oscuros con la edad. Las cepas que poseen una cápsula muy pequeña, forman colonias similares a las del género *Cándida*.

Tienen metabolismo aerobio, por lo que no son fermentadoras, producen ureasa y fosfolipasa; utilizan varios hidratos de carbono.

Las distintas especies de *Criptococos* se diferencian entre sí por una serie de características de crecimiento a 37° C, asimilación de la sacarosa, lactosa, galactosa, melobiosa, celobiosa, rafinosa, trealosa, dulcitol y utilización de nitrato de potasio, producción de ureasa y fenil-



R. SUAREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



oxidasa esta última para formar melanina compuesto que se almacena en su pared celular y le confiere mayor protección frente a los fagocitos.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LA NEUROCRÍPTOCOCOSIS

6.1.1. MENINGITIS/MENINGOENCEFALITIS CRIPTOCOCICA

Esta es la meningitis/meningoencefalitis oportunista más frecuente en el estadio SIDA sobre todo en aquellos que tienen linfocitos T- CD4 inferiores a 100.

La meningoencefalitis es la forma de presentación clínica más frecuente y grave, entre 80 y 90% de los casos lo presentan principalmente pacientes con VIH que presenta clínicamente con cefalea de leve a moderada intensidad que puede asociarse a náuseas y vómitos, con o sin fiebre muy frecuentemente de inicio subagudo a crónico, el meningismo caracterizado por la presencia de rigidez de nuca está presente en menos del 40% de los casos y los pacientes pueden presentar solo cefalea y fiebre por tanto su ausencia no excluye la sospecha diagnóstica. En casos graves y/o avanzados puede haber compromiso del estado de conciencia, confusión, ceguera, focalización, vasculitis infecciosa, compromiso de nervios craneales u oftalmoplejia.

Las características de la enfermedad del sistema nervioso central producida por la especie *Cryptococcus neoformans var gatti* incluyen una mayor tasa de severidad en las manifestaciones clínicas, mayor número de secuelas neurológicas y lesiones de la masa encefálica, por tanto la mortalidad puede ser mayor. Existen algunas manifestaciones clínicas atípicas, que podrían considerarse algunas veces complicaciones de la misma infección por criptococo como por ejemplo; trombosis séptica de senos duros, mielitis, criptococomas, ventriculitis e hidrocefalia, que pueden llegar a presentarse hasta en un 60% de los casos, especialmente en pacientes aparentemente inmunocompetentes y pacientes inmunosuprimidos no VIH. (2). (3)

Existen hallazgos en el LCR que apoyan el diagnóstico: aumento de la presión de apertura usualmente más de 25 cmH₂O, pleocitosis mononuclear, incremento de la concentración de proteínas, disminución de la glucosa en el 50% de los casos y detección directa del microorganismo con un tinte china positiva en un 70%. Casi siempre se detecta la presencia del antígeno criptocócico en el suero de los pacientes con SIDA que posteriormente habrá de ser corroborado con un cultivo positivo para criptococo.

6.1.2. CRIPTOCOCOMAS

Es el resultado de la diseminación al parénquima y se cree que se da a través de los espacios subaracnoideos, perivascular, y ventricular; el sitio más común de la diseminación es el mesencéfalo y ganglios basales; no siendo exclusivos a ellos.

Los criptococomas se definen radiológicamente como lesiones intraparenquimales con o sin edema que puede o no exhibir un anillo con el contraste en la tomografía computarizada. Representan una reacción de tipo granulomatosa crónica en respuesta a la invasión de hongos; una combinación de microorganismos y células inflamatorias con material mucoso gelatinoso; Sin embargo, esta respuesta inmune



R. SUÁREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ

puede disminuir en personas gravemente inmunosuprimidas que tienen menos probabilidades de presentar criptococcosis⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Los criptococcosis muestran una pobre respuesta a los antifúngicos por lo que se recomienda prolongar la terapia antifúngica^{(30) (31)}. Según esquema sugerido.

6.1.3. PSEUDOQUISTES MUCINOSAS ("SOAP BUBBLES")

Durante la afectación parénquimal también puede haber dilatación de los espacios de Virchow Robins el cual está invadido por criptococos que acompañan a las arterias perforantes en forma de pseudoquistes gelatinosos y adquieren formas como burbujas de jabón o "soap bubbles" vistos radiológicamente y que pueden tener localizaciones como ganglios basales, talamos, sistema nigra, regiones periventriculares. Y son distintas a los criptococcosis sólidos tanto radiológicamente y anatómo-patológicamente. Estos hallazgos se encontraron en necropsias de pacientes fallecidos por Neurocriptococosis⁽⁵⁾. Lo más probable es que representen espacios dilatados de Virchow-Robin (peri-vasculares) llenos de hongos y líquido cefalorraquídeo secuestrado. Los quistes pueden ser tan grandes como para causar complicaciones como aumento de la presión intracraneal.

2. DIAGNÓSTICO

- Ante un paciente con manifestaciones clínicas sospechosa de Neurocriptococosis la Punción lumbar debe ser realizada a la brevedad; el cual tendrá dos objetivos llegar al diagnóstico y manejo de la hipertensión intracraneal.
- Se ha de tomar muestras de LCR para estudio: Citoquímico, glucosa, proteína, tinta china, cultivo para criptococo, antígeno criptolátex cuantitativo, estudio para búsqueda de micobacterias tuberculosas para descartar co-infecciones.
- Los hallazgos en el LCR que apoyan el diagnóstico son: Aumento de la presión de apertura, pleocitosis a predominio mononuclear, incremento de la concentración de proteínas sin llegar a rangos de una meningitis bacteriana, disminución de la glucosa en el 50% de los casos y detección directa del microorganismo con una tinta china positiva en un 70%. Sin embargo es posible obtener en un inicio de la enfermedad un LCR dentro los rangos normales o discretamente alterado con tinta china negativa, y pruebas de detección de antígeno latex para criptococo positivo motivo por el cual se recomienda repetir estudio de LCR si la sospecha es alta.
- El cultivo para criptococo es el GOLD ESTÁNDAR para el diagnóstico y tiene una sensibilidad aproximada de 90% en pacientes con VIH y 75 a 90% en pacientes con Trasplante de órgano sólido (TOS), la tinción con tinta china alcanza una sensibilidad del 80% en pacientes con VIH y en pacientes no VIH la sensibilidad es aún más baja entre un 30% a 50%.
- El microorganismo puede ser recuperado de diversos líquidos corporales: LCR, sangre, esputo y puede ser visualizado a través de la histopatología, por lo que se debe considerar en situaciones en la que su estudio contribuyera al diagnóstico.
- El diagnóstico de criptococosis mejoró significativamente con el desarrollo de pruebas serológicas para la detección del antígeno capsular del polisacárido criptocócico (CrAg), el cual se elimina durante la infección. La técnica de aglutinación con látex tiene una sensibilidad y especificidad general del 90% y 100% respectivamente; por eso cuando hay



R. SUAREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



una alta sospecha de infección por criptococo en el SNC se puede solicitar como ayuda diagnóstica aun cuando la tinta china y el cultivo sean negativos.

- Los hemocultivos pueden ser positivos hasta en un 70% de los casos por lo que su estudio debería considerarse para la identificación de criptococemia concomitante a una infección del SNC como indicador de mal pronóstico y riesgo de falla terapéutica al antifúngico.
- La detección de Criptococo en sangre bajo cualquier método diagnóstico (cultivo, criptolátex serico) en un paciente sin clínica neurológica orienta a realizar una punción lumbar para descartar compromiso meníngeo en un paciente asintomático que se encuentre en fase temprana de la enfermedad. Esto aplica principalmente para pacientes portadores del virus del VIH.
- Tener en cuenta que puede haber resultados falsos positivos del antígeno criptolátex en sangre o LCR casi siempre con títulos inferiores a 1/8, mientras que los falsos negativos se pueden ver debido a un efecto de prozona producido por títulos de antígenos extremadamente altos (esto puede mejorar aumentando la dilución), La baja carga fúngica, como en las meningitis crónica de bajo grado o en las etapas muy tempranas de la infección, y el almacenamiento inadecuado de la muestra también pueden causar resultados falsos negativos en las pruebas de aglutinación con látex.
- Los títulos medidos a través de las pruebas de aglutinación de criptolátex séricos y en LCR no debe usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento, Debido a que la eliminación del polisacárido de la cápsula criptocócica por los macrófagos es un proceso que se da de manera independiente y más lento comparado con la eliminación de la levadura por medio de la terapia antifúngica⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾. Los títulos pueden mantenerse elevado durante un tratamiento efectivo y no deben ser interpretados como predictor de falla terapéutica⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.
- Por lo tanto, los títulos de CRAG no pueden remplazar al cultivo para la determinación de la respuesta al tratamiento; tampoco son útiles para hacer seguimiento o tomar decisiones con respecto a la terapia antifúngica dentro las primeras 2 semanas de tratamiento⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.
- Un resultado positivo en LCR con tinta china no da diagnóstico; sin embargo ante un paciente con síntomas neurológicos nunca antes tratado para infección del SNC por criptococo en cualquiera de su presentación clínica es suficiente para decidir el inicio del tratamiento antifúngico según esquemas sugeridos, posteriormente ha de ser confirmado con el cultivo.



R. SUAREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



6.3. FACTORES RELACIONADOS CON PEOR PRONÓSTICO EN MENINGITIS CRIPTOCOCOSIS

Existen factores basales que predicen una pobre respuesta terapéutica en paciente con meningoencefalitis; los cuales están asociados a mayor morbimortalidad.

- Recuento de leucocitos <20 células / ul en el LCR.
- Estado mental alterado.
- Hipertensión intracraneal mayor a 25 cm H2O.
- Titulación de látex para *Cryptococcus* sp en LCR superior a 1: 1024.
- Compromiso parenquimatosos evidenciado por imágenes.
- Hemocultivo positivo.
- Edad menor a 35 años.



R. FERNÁNDEZ

6.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerar como diagnósticos diferenciales las siguientes patologías:

- Neurotoxoplasmosis: este es el oportunista más frecuente del sistema nervioso central en América Latina seguida por la Neurocriptococosis.
- Meningoencefalitis tuberculosa
- Infecciones fúngicas del Sistema Nervioso Central por histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis
- Encefalitis por Citomegalovirus
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Linfoma primario del Sistema Nervioso Central



6.5. ROL DE LA RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE NEUROCRÍPTOCOCOSIS

- En pacientes con infección por VIH y no VIH o TOS con sospecha de meningitis/meningoencefalitis como infección oportunista está indicado la realización de una tomografía computarizada (TAC) que puede ser sin contraste para buscar signos de edema cerebral, hipertensión endocraneana e hidrocefalia obstructiva, o cualquier proceso expansivo intracraneal que lleve a una punción lumbar inadvertida; esto ayudara al médico tratante a la toma de decisiones ya sea para la realización de la punción lumbar con fines diagnóstica o terapéutica o en casos que requiera intervención quirúrgica para la colocación de algún dispositivo valvular previa evaluación por el neurocirujano.
- La RM presenta mayor sensibilidad que la Tomografía Axial computarizada para identificar lesiones atribuidas a la enfermedad fúngica, como la presencia de pseudoquistes mucinosos, criptococomas cerebrales, vasculitis infecciosas entre otras⁽¹⁸⁾.
- Por lo tanto se ha de realizar un estudio de imagen al ingreso hospitalario y posteriormente según criterio del médico tratante.



6.6. DEFINICIÓN Y TIPOS DE SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

6.6.1. DEFINICIÓN

Se propone que el SRI se produce a partir de una recuperación inmune desregulada y una respuesta a partículas antigénicas de microorganismos muertos y muy raramente a patógenos viables que hayan quedado, produciendo síntomas que imitan la recaída de infecciones activas.^{(8) (9)} Las hipótesis actuales con respecto a la patogénesis del SRI se centran en los posibles desequilibrios de los mecanismos homeostáticos entre las células T efectoras y reguladoras durante la recuperación inmune. Es importante poder distinguir si estamos frente a un fracaso de la terapéutica o un síndrome de reconstitución inmune ya que de esto dependerá mi conducta terapéutica. El SRI usualmente puede presentarse precozmente al mes de iniciado el TARV excepcionalmente un año.

6.6.2. TIPOS

6.6.2.1. POR DESENMASCARAMIENTO

Se define SRI por desenmascaramiento cuando surge de una infección Criptocócica latente en un paciente sin síntomas, que inicia TARV, y que posteriormente hace clínica neurológica de una



R. FERNÁNDEZ



meningitis/meningoencefalitis confirmada por un cultivo positivo para criptococo.

6.6.2.2. POR RESPUESTA PARADOJAL

La más frecuentemente descrita, en 80% de los casos, caracterizada por el empeoramiento o aparición de nuevos síntomas y signos en pacientes que ya tienen diagnóstico de la enfermedad criptocócica con respuesta a tratamiento antifúngico y antecedente de haber iniciado TARV. La incidencia de SRI paradójico en pacientes VIH es de 16 a 23%.



R. SUÁREZ

6.7. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SINDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE ASOCIADA A CRIPTOCOCOSIS

- Criptococemia
- Títulos elevados del antígeno Criptocócica mayores a 1/1024 al inicio del Tratamiento.
- Respuesta inflamatoria pobre evidenciado por un recuento menor de 20 células en LCR.
- Recuentos bajos de CD4 inferiores a 50 células/ul
- Intervalo corto entre inicio de tratamiento para criptococosis cerebral e inicio de TARV usualmente menos de dos semanas.⁽³²⁾⁽³³⁾



M. ALVARADO

6.8. COMO RECONOCER UN SINDROME RECONSTITUCION INMUNE POR NEUROCRYPTOCOCOSIS ASOCIADO AL TARV

6.8.1. POR RESPUESTA PARADOJAL

Todo paciente con sospecha de un SRI por criptococo del SNC debe ser hospitalizado para manejo y estudio.

Primero distinguir si estamos frente a una recurrencia o un síndrome de reconstitución inmune como respuesta paradójico al TARV, para ello se realizaran nuevos estudios de LCR; sospechar en un SRI en las siguientes situaciones:

- Paciente con antecedente de una Neurocriptococosis tratada y que mejora clínicamente con cultivos negativos para criptococo en LCR, en quien se controla la presión intracraneal e inicia TARV y que muestra buena adherencia.
- El tiempo promedio para presentar un SRI pueden ser entre uno, dos a tres meses de inicio del TARV, sin embargo este puede ser más tardío excepcionalmente hasta un año.
- En el contexto de un SRI se puede evidenciar una caída logarítmica de la carga viral que puede llegar a niveles indetectables comparado con el valor basal. El cual puede o no estar acompañado de un aumento del CD4 del 50% del valor basal.
- En el contexto de un SRI no es de extrañar encontrar elevación de algunos parámetros del LCR como por ejemplo: incremento de proteínas comparado a la basal, un consumo discreto de glucosa, pleocitosis predominio mononuclear; sin embargo los cultivos son siempre negativos para criptococo.
- Algunas veces los títulos del antígeno látex para Criptococo pueden tener valores igual o incluso tener un aumento discreto comparado con los títulos basales sin llegar a valores de severidad.



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



- Tener en cuenta que un resultado de tinta china positiva no determina una infección activa en un paciente previamente tratado ya que este podría corresponder a restos del hongo muerto.

6.8.2. POR DESENMASCARAMIENTO

Se considera a todo paciente que al momento de iniciar TARV no presenta síntomas característicos de una Neurocriptococosis en cualquiera de sus formas clínicas y que después de un periodo de buena adherencia promedio mínimo de un mes en adelante cursa con manifestaciones clínicas sugerentes de infección del SNC en este contexto los cultivos de LCR pueden ser positivo para criptococo.



6.9. MANEJO DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI)

6.9.1. POR RESPUESTA PARADOJAL

- Se recomienda no suspender el TARV durante el manejo de un SRI.
- No hay una recomendación de tratamiento específico definitiva para las manifestaciones menores de síndrome de reconstitución inmune.
- Para las complicaciones mayores, como inflamación del SNC con aumento de presión endocraneana el uso de corticoides como la Dexametasona EV a dosis de 0.3 - 0.4 mg/kg de peso o su equivalente es recomendable.
- La duración del uso de corticoides es elegido empíricamente y requieren un seguimiento cuidadoso del paciente, pero un curso de 2 a 6 semanas es un Punto de partida razonable.
- Este manejo debe impartirse paralelamente con el Régimen antifúngico que viene recibiendo, salvo confirmación de una infección activa confirmada con un cultivo positivo para criptococo el cual motivara el reinicio de terapia antifúngica endovenosa según esquema de manejo.



6.9.2. POR DESENMASCARAMIENTO

- Una vez confirmada la infección activa debe iniciarse el tratamiento antifúngico según esquema establecido.
- Puede usarse corticoides a dosis bajas de 0.3 - 0.4 mg/kg por tiempos cortos, para no interferir con la esterilización del LCR.
- Resto de manejo ha de seguir según recomendaciones.



6.10. TRATAMIENTO DE NEUROCRIPCOCOSIS EN INDIVIDUOS INFECTADOS POR VIH

6.10.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

ESQUEMAS SUGERIDO

- Anfotericina B Deoxicolato EV 0,7-1,0 mg/kg/día + Fluconazol EV 800-1200 mg/día Fraccionado cada 12 hrs (B-I). (10) (23) Ó
- Anfotericina B Deoxicolato EV 0,7-1,0 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día VO fraccionada cada 6 hrs (A-I) (19)(10) (24)

NOTA:





- ✓ Mínimo dos semanas de terapia combinada o una dosis acumulada 1g a 1.5 gr de Anfotericina B Deoxicolato por lo menos con un cultivo negativo de LCR.
- ✓ Considerar dosis más altas de Fluconazol EV durante la fase de inducción para aquellos pacientes con criterios de peor pronóstico o cuando reciba Fluconazol EV como monoterapia o en espera de reinstalación de Anfotericina B.
- ✓ En pacientes con complicaciones neurológicas, considerar extender la terapia de inducción en promedio de 3 a 4 semanas.
- ✓ El fin de la etapa de inducción y el comienzo de la etapa de consolidación debe considerar también la remisión de los signos y síntomas neurológicos, el control de la hipertensión endocraneana.

ESQUEMAS ALTERNATIVOS SUGERIDOS CUANDO NO ES POSIBLE TERAPIA COMBINADA DURANTE LA ETAPA DE INDUCCIÓN

- Anfotericina B Deoxicolato EV 0,7-1,0 mg/kg/día promedio de 4 - 6 semanas (B-II).
Ó
- Fluconazol EV 800 - 1200 mg/día fraccionado cada 12 hrs un promedio de 10 semanas (C-II).

NOTA:

- ✓ Esquema a considerar en casos de reacciones adversas severas: angioedemas, steven jhonson, y de acuerdo al criterio del clínico o cuando no sea posible la reinstalación de uno de los antifúngicos.
- ✓ El seguimiento se hará con cultivos cualitativos de LCR, con cualquiera de los dos esquemas, considerar prolongar la etapa de inducción aun cuando los cultivos sean negativos.

OTROS ESQUEMAS SUGERIDOS EN SITUACIONES DE REACCIONES ADVERSAS SEVERAS DURANTE LA ETAPA DE INDUCCIÓN

- Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día EV + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-II) fraccionado cada 6hrs VO.
- Anfotericina B complejo lipídico EV 5 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-II) fraccionado cada 6hrs VO.
- Anfotericina B liposomal EV 3-4 mg/kg/día + Fluconazol EV 800 mg/kg/día (B-III) fraccionado cada 12 hrs.
- Anfotericina B complejo lipídico 5mg/kg/día + fluconazol EV 800mg/kg/día(B-III) fraccionado cada 12 hrs.

6.10.2. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

ESQUEMA SUGERIDO

- Fluconazol VO dosis entre 400 - 800 mg/día, fraccionado cada 12 horas durante 8 semanas (C-III).

NOTA:

- ✓ Considerar el pase a fase de consolidación cuando se cuente con al menos un cultivo negativo de LCR el cual se logra con un promedio mínimo de dos semanas o dosis acumulada de 1g a 1.5g con la terapia Antifúngica combinada.



R. SUÁREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

- ✓ Considerar dosis más altas de Fluconazol VO durante la fase de consolidación para aquellos pacientes con criterios de peor pronóstico presentes durante la fase de inducción.

ESQUEMA ALTERNATIVO EN LA ETAPA DE CONSOLIDACION PARA PACIENTES INTOLERANTES A LOS AZOLES

- Anfotericina B Deoxicolato EV 1 mg/kg de peso semanal intravenoso. durante 8 semanas.

6.10.3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

ESQUEMA SUGERIDO

- Fluconazol VO dosis de 200 mg/día (A-I) hasta que el conteo de CD4 sea mayor a 200 en dos muestras con diferencia de 6 meses. (C-II).

NOTA:

- ✓ Paciente debe continuar TARV durante todo el periodo de mantenimiento. Para evitar recurrencias o recaídas.



M. ALVARADO

6.11. TRATAMIENTO EN INDIVIDUOS NO INFECTADOS POR VIH

6.11.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

ESQUEMA SUGERIDO

- Anfotericina B Deoxicolato EV 0.7–1.0 mg/kg por día + Fluconazol EV 800-1200 mg/día fraccionado cada 12 horas. Ó
- Anfotericina B Deoxicolato EV 0,7-1,0 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día VO fraccionada cada 6 horas (A-I) (19)(24)

NOTA:

- ✓ En pacientes con complicaciones neurológicas, como vasculitis, presencia de pseudoquistes gelatinosos, nódulos miliares, criptocomas, etc. considerar extender la terapia de inducción en promedio de 3 a 4 semanas.



R. SUAREZ



G. VARGAS

6.11.2. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

- Fluconazol VO 400 – 800 mg cada 12 horas durante 8 semanas (C-III). Ó
- Anfotericina B Deoxicolato EV 1mg/kg semanal Para individuos con intolerancia a Azoles durante 8 semanas.

6.11.3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- Fluconazol VO 200 mg ó 3mg/kg por día mínimo de 6 a 12 meses (B-III).

NOTA:

- ✓ La duración de esta etapa dependerá de factores de inmunosupresión diferentes al VIH. mientras se encuentre inmunosuprimido podría recibir como profilaxis secundaria.



R. FERNÁNDEZ

6.12. TRATAMIENTO PARA INDIVIDUOS CON CRIPTOCOMAS Y/O PSEUDOQUISTES



- Anfotericina B Deoxicolato 0,7-1,0 mg/kg/día + Fluconazol EV 800-1200 mg/día fraccionado cada 12hrs. Ó
- Anfotericina B Deoxicolato EV 0,7-1,0 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día VO fraccionada cada 6 horas (A-I) (19)

NOTA:

- ✓ Mantener la fase de inducción con terapia combinada al menos 6 semanas.
- ✓ La fase de consolidación y mantenimiento se dará de acuerdo a esquemas ya establecidos.
- ✓ Se recomienda seguimiento clínico y radiológico.

6.13. USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES NO VIH

El uso de corticoides podría estar indicado en pacientes con meningitis/meningoencefalitis por el complejo *criptococo neoformans* en pacientes no VIH o pacientes previamente sanos en quienes se ha reportado mayor compromiso del SNC y mayor reacción inflamatoria intratecal durante y después del tratamiento, ⁽²²⁾ es así que en este grupo de pacientes los corticoides pueden tener mayor beneficio durante el tratamiento. ^{(20),(21)} Por lo cual podría estar indicada como parte del manejo; la dosis y duración serán elegidas de manera empírica según criterio del clínico.



6.14. MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

- El manejo de la hipertensión endocraneana debe hacerse a través de punciones lumbares a repetición, esto significa que puede realizarse más de una vez al día, si la condición clínica del paciente lo amerite.
- Medir siempre la presión de apertura. Si la presión es ≥ 25 cm H₂O, extraer aproximadamente entre 20 ml – 30 ml de LCR en cada punción lumbar.
- Si la presión se mantiene persistentemente elevada ≥ 25 cm H₂O y el paciente continúa sintomático, hacer punciones lumbares diarias hasta que la presión de apertura se normalice por más de dos días consecutivos.
- Cuando la presión se normaliza, repetir las punciones semanalmente para evaluar la respuesta Antifúngica. Para lo cual se ha de enviar muestras de LCR para cultivo cualitativo o cuantitativo de *criptococo*.
- Cuando persiste la hipertensión endocraneana más de siete días a pesar de punciones lumbares a repetición, considerar la colocación de un drenaje lumbar externo, La inserción de una derivación definitiva (por ejemplo, lumboperitoneal) se debe considerar si las medidas anteriores fracasan.
- La colocación de un shunt ventriculoperitoneal debe ser considerando ante la presencia de una hidrocefalea obstructiva, paciente puede ser intervenido durante la infección activa y no es necesario la esterilización completa del LCR (B-III) mientras el paciente está recibiendo un régimen antifúngico apropiado.
- El manitol y la Acetazolamida no tiene un beneficio comprobado y no se recomienda de forma rutinaria y deben evitarse durante el manejo de hipertensión endocraneal ^{(10), (11)}.
- El uso de corticoides no ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes VIH con meningitis *criptocócica*, y fue asociado a más eventos adversos y discapacidad. (7). Sin embargo existen algunas excepciones a considerar su uso por tiempos cortos por ejemplo en caso de vasculitis infecciosa, presencia de pseudoquistes y/o *criptococomas* en el contexto de un SRI con efecto de masa y que por su localización haya riesgo de



R. FERNANDEZ



enclavamiento. La dosis de corticoides y la duración será empíricamente elegido el tiempo y duración promedio 4- 6 semanas según criterio del médico tratante.

6.15. ADMINISTRACIÓN DE ANFOTERICINA B Y MEDIDAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL

RIESGO DE TOXICIDAD

- Una vez diagnosticado criptococosis del SNC paciente debe iniciarse el tratamiento antifúngico a la brevedad, para lo cual el paciente debe ser hospitalizado.
- Instalar un catéter venoso central con tres lúmenes, corroborar ubicación adecuada del catéter con una radiografía de tórax antes de la infusión.
- La medicación Pre Anfotericina B debe darse 30 minutos antes con solución salina al 9% 500 cc + clorferinamina 10 mg (1 amp) + dimenhidrinato 50 mg (1 amp), pasar todo por un mismo lumen.
- Sulfato de magnesio 20% 1 amp en 100 cc ClNa 9% pasar pre- Anfotericina
- Posteriormente se debe Iniciar la infusión de Anfotericina B Deoxicolato a dosis sugerida en el esquema en una duración de 6 horas como mínimo, pasar por un único lumen, se recomienda evitar pasar la infusión en menor y mayor tiempo por riesgo de mayores reacciones adversa y el riesgo de pérdida de la estabilidad molecular; se ha de usar siempre como dilución Dextrosa 5% AD
- Al término de la infusión de Anfotericina B pasar por el mismo lumen 100 cc de dextrosa 5% AD. Para eliminar algún residuo del Antifúngico que haya quedado suspendido en el trayecto.
- Medicación Post Anfotericina B: Administrar 500 cc de solución salina 9%. Por un lumen diferente para disminuir riesgo de nefrotoxicidad.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca de base o enfermedad renal crónica considerar un volumen del 50% de lo indicado como pre, post Anfotericina y durante la fluidoterapia continua.
- Se recomienda el uso de volumen para diluir Anfotericina B Deoxicolato con Dextrosa 5% AD a una relación de dilución 1: 10; por ejemplo 50 mg de Anfotericina con 500 ml de Dextrosa 5% AD, 40 mg Anfotericina B Deoxicolato con 400 ml Dextrosa 5% AD
- Se recomienda mantener una fluidoterapia con solución salina 9%/1000 a 45 gotas por minuto asociado a 1 ampolla de cloruro de potasio, el cual se dará durante los días de tratamiento con Anfotericina B Deoxicolato siempre en cuando no haya afectación cardíaca y/o renal
- Durante todo el momento de la infusión se ha de evaluar funciones vitales para identificar posibles reacciones adversas.
- Dar paralelamente una dieta rica en potasio y/o suplementación con cloruro de potasio (KCl) oral 8 mEq dos veces al día. (Capsula opcional)
- Dosificación de creatinina, urea, Magnesio y potasio séricos antes de iniciar tratamiento y dos veces por semana durante tratamiento.
- Hemograma antes del tratamiento y una al quinto día del tratamiento para identificar si hay descenso de la hemoglobina basal, luego una vez por semana durante el tratamiento.
- Todo paciente debe tener diariamente un monitoreo estricto de las funciones vitales y del balance hídrico para cuantificar los ingresos y egresos de fluidos que recibe para evitar sobrecarga hídrica.



R. SUAREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ

6.16. MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO



- Las reacciones adversas más frecuentes son las hipopotasemias, hipomagnesemias, nefrotoxicidad, excepcionalmente Anemia, bicitopenia e incluso pancitopenia.
- En situaciones de hipopotasemia moderada a severa está indicada la reposición con retos de ampollas de potasio que ha de pasarse a través del catéter venoso central según necesidad.
- En las hipopotasemias refractarias a la reposición de potasio endovenoso considerar hipomagnesemia concomitante, hacer controles electrolíticos hasta conseguir que los valores se normalicen.
- En casos de anemia moderada a severa se ha de suspender temporalmente la Anfotericina B Deoxicolato, considerar el inicio de eritropoyetina SC a dosis de 5000 U tres veces por semana.
- En anemia aguda severa de causa atribuible al uso de Anfotericina B Deoxicolato estar indicado las transfusiones de paquetes globulares las veces que sea necesario.
- Suspender la Anfotericina B Deoxicolato temporalmente cuando los valores de creatinina estén elevados el 50 % del valor basal o sea mayor o igual a 2mg/dl.
- Se recomienda mantener el tratamiento antifúngico con Fluconazol EV a dosis entre 800 a 1200 en la fase de inducción mientras el paciente no reciba Anfotericina B Deoxicolato.
- En casos de toxicidad renal o disturbios electrolíticos no severos una opción de administración será dosis interdiarias hasta la normalización de los valores.
- La Anfotericina B Deoxicolato se podrá reinstalarse cuando los valores de laboratorios alterados se normalicen y el paciente este nuevamente estable. Siempre monitorizando funciones vitales y parámetros laboratoriales.
- Evitar el uso definitivo de Anfotericina B Deoxicolato en casos de reacciones adversas severas como Steven Johnson, DRESS, Angioedemas.



R. SUAREZ



M. ALVARADO

6.17. MOMENTO DEL INICIO DEL TARGA

El inicio del TARV debe considerarse a partir de cuarta semanas de tratamiento (según recomendaciones del API) siempre en cuando se cumplan:

- Esterilización del LCR con cultivo negativo,
- control de la Hipertensión intracraneana.
- El 30 % de pacientes con meningitis criptocócica desarrollara SRI cuando inicie TARV⁽¹²⁾⁽¹³⁾.
- Sin embargo esto no debe retrasar el inicio del TARV ya que el beneficio de la restauración inmune supera el riesgo.



G. VARGAS



6.18. MONITOREO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA AL ANTIFUNGICO

- Se realizará siempre un cultivo cualitativo o cuantitativo de LCR al día 14 de haber iniciado el tratamiento antifúngico, (existe asociación entre estado de cultivo a las dos semanas y evolución clínica a la décima semana) para evaluar la esterilización del LCR y pase a fase de consolidación con fluconazol vía oral⁽¹⁴⁾.
- Mientras se encuentre en fase de inducción se realizarán cultivos semanales de LCR para monitorizar el aclaramiento y esterilización del LCR; la respuesta terapéutica se hará con evaluación cualitativa de los cultivos es decir con negativización del mismo y remisión de signos y síntomas neurológicos incluyendo el control de la hipertensión endocraneana.



R. FERNÁNDEZ



- Idealmente cuando se disponga los medios en laboratorio, monitorizar el cultivo con métodos cuantitativos que identifiquen la carga fúngica y la velocidad de aclaramiento del antifúngico⁽¹⁵⁾.
- Se estima que después de dos semanas de tratamiento antifúngico un recuento sistemático en LCR más de 10 Levaduras/ml se correlaciona en un 98% de positividad en el cultivo; igualmente la presencia menor a 10 Levaduras/ml se correlaciona con un 36% de cultivos positivos⁽¹⁶⁾.
- En situaciones de criptococomas y/o Pseudoquistes el monitoreo se hará además con Parámetros clínicos y radiológicos⁽¹⁷⁾.
- Los títulos medidos a través de las pruebas de criptolátex séricos y en LCR no debe usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento, Debido a que la eliminación del polisacárido de la cápsula criptocócica por los macrófagos es un proceso que se da de manera independiente y más lento comparado con la eliminación de la levadura por medio de la terapia antifúngica⁽²⁾⁽⁷⁾. Los títulos pueden mantenerse elevado durante un tratamiento efectivo y no deben ser interpretados como predictor de falla terapéutica⁽²⁾⁽⁷⁾.
- Una vez que el paciente pase el tratamiento antifúngico a la etapa de consolidación y mantenimiento se debe asegurar la continuidad del TARV (en pacientes VIH) el cual será de manera ambulatoria. Si no hay signos de SRI, o sospecha de recidiva no se recomienda punciones lumbares de control después de la esterilización del LCR.
- En situaciones que persista la infección del SNC más allá del tiempo esperado a pesar de una terapia antifúngica administrada de manera correcta debe sospecharse de resistencia a uno de los antifúngicos para lo cual se procederá a solicitar estudio de sensibilidad siempre que se disponga de las facilidades.



R. SUÁREZ



R. FERNÁNDEZ



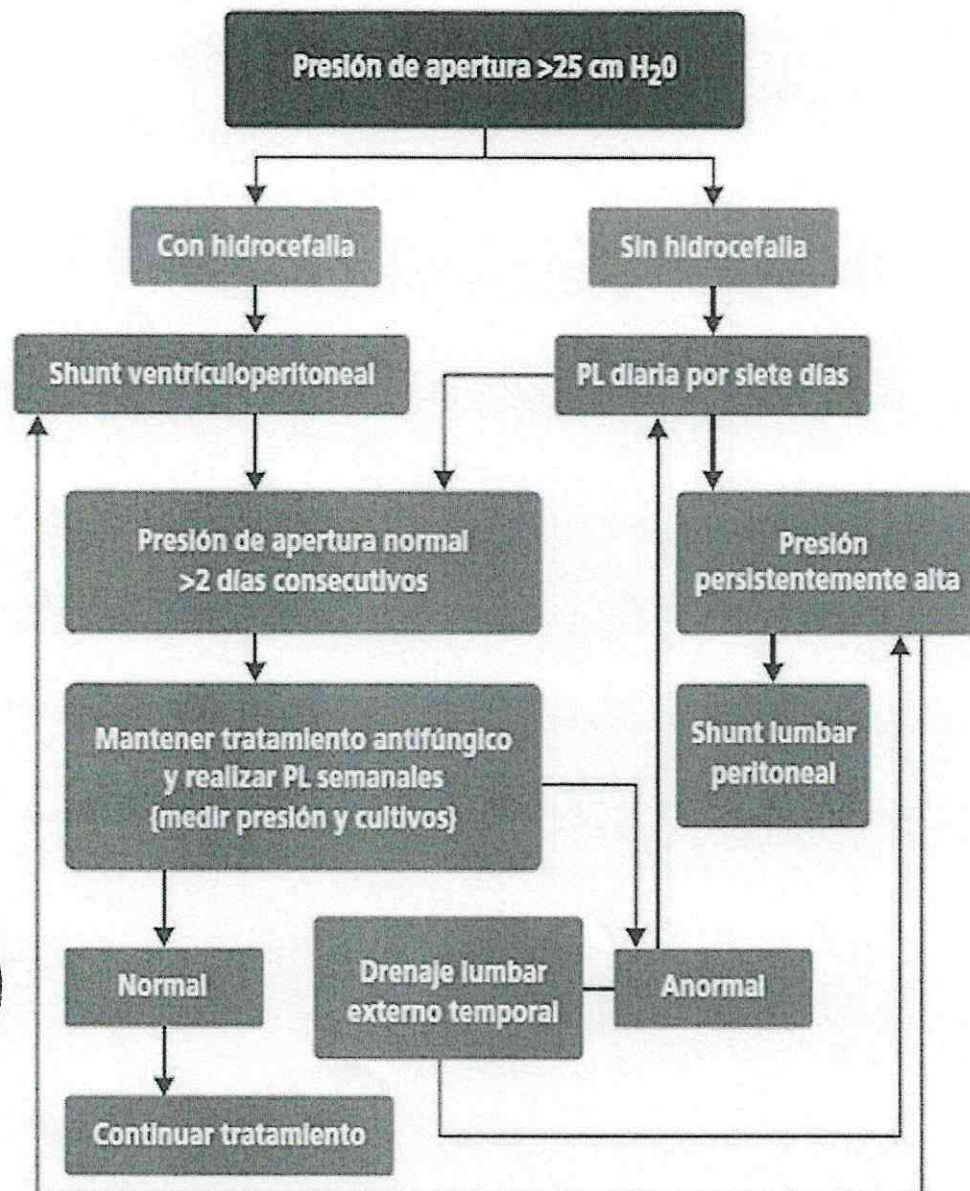
G. VARGAS



M. ALVARADO

VII. ANEXOS

FIGURA 1

ALGORITMOS DE MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA EN PACIENTES CON
MENINGITIS CRIPTOCOCÓICA E INFECCIÓN POR VIH

R. SUAREZ



M. ALVARADO



R. FERNÁNDEZ



G. VARGAS



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bustamante Rufino B1, Swinne D. Cryptococcus neoformans var. gattii isolates from two Peruvian patients Rev Iberoam Micol. 1998 Mar;15(1):22-4.
2. Fabrice Chre'tien, Olivier Lortholary. et al Pathogenesis of Cerebral Cryptococcus neoformans Infection after Fungemia.
3. TIEN RD, CHU PK, HESSELINK JR, DUBERG A, WILEY C. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR findings in 29 cases. AJNR Am J Neuroradiol. 1991; 12(2):283-9.
4. Troncoso A, Fumagalli J, Shinzato R, et al. CNS cryptococcoma in an HIV-positive patient. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) 2002;1:131-3.
5. ien.RD, Chu PK, Hesselink JR, Duberg A, Willey C. intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR finding in 29 cases. Am J Neuroradiol 1991;12:283-9.
6. Lanzieri CF. Bangert BA. Tarr RW. Shah RS. Lewin JS. Gilkison RC. Neuroradiology case of the day. CNS cryptococcal infection. AJR 1997; 169: 295-9.
7. J. Beardsley, M. Wolbers, F.M. Kibengo, A.-B.M. Ggayi, A. Kamali, N.T.K. Cuc, T.Q. Binh, N.V.V. Chau, J. Farrar, L. Merson, L. Phuong, G. Thwaites, Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.
8. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. Clin Infect Dis. 2009;49:1424-32.
9. Tan DB, Yong YK, Tan HY, et al. Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis. HIV Med. 2008; 9(5):307-16. [PubMed: 18400078].
10. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of allergy and infectious Disease Mycoses study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997;337: 15-21.
11. Grabill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses study Group and AIDS cooperative treatments Group. Clin Infect Dis 2000;30: 47-54.
12. Antinori S, Ridolfo A, Fasan M, et al AIDS – associated cryptococcosis: a comparison of epidemiology, clinical features and outcome in the pre and post HAART eras. Experience of a single centre in Italy. HIV Med 2009;10:6-11
13. Bicanic T, Harrinson T, Niepieklo A et al. Syntomatic Release of HIV associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. Clin infect Dis 2006; 43: 1069- 73.
14. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis prevention, and management of cryptococcal disease in HIV- Infected adults, adolescents and children. WHO document productions services, Geneva, Switzerland. 2011.pp1-37 available at: www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease 2011 Accessed febrero 2019.
15. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with hiv associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin Infect Dis 2014;58: 736-45.
16. Vidal JE, Gerhardt J, Peixoto de Miranda EJ, Dauar RF, Oliveira Filho GS, Penalva de Oliveira AC, et al, Role of cuantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV – associated cryptococcal meningitis in a brazilian cohort .Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73: 68-73.



R. SUAREZ



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



17. Charlier C, Dromer F, Leveque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al. cryptococcal neuroradiological lesion correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV- positive patients in the HAART era PloS one. 2008; 3: e1950.
18. AWASTHI M, PATANKAR T, SHAH P, CASTILLO M. Cerebral cryptococcosis: atypical appearances on CT. Br J Radiol. 2001;74(877):83-5.
19. 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: 1291-302.
20. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. Clin Infect Dis 2013; 57: 543-51.
21. Phillips P, Chapman K, Sharp M, et al. Dexamethasone in *Cryptococcus gattii* central nervous system infection. Clin Infect Dis 2009; 49: 591-5.
22. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immune responses in non-HIV cryptococcal meningitis. PLoS Pathog 2015; 11(5): e1004884.
23. Asociación Panamericana de infectología: Manual de infecciones fungicas sistemicas 2017 disponible en: http://www.apinfectologia.com/sdm_downloads/manual-de-infecciones-fungicas-sistemicas/pag130. [consulta 10 diciembre 2018].
24. Franc,oise Dromer, Claire Bernede-Bauduin, et al. the French Cryptococcosis. Study Group. Major Role for Amphotericin B–Flucytosine Combination in Severe Cryptococcosis. Plos ONE 3:2870,2008.
25. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80:176–81
26. Grinsell M, Weinhold LC, Cutler JE, Han Y, Kozel TR. In vivo clearance of glucuronoxylomannan, the major capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*: a critical role for tissue macrophages. J Infect Dis 2001; 184:479–87.
27. Brouwer AE, Teparrukkul P, Pinpraphaporn S, et al. Baseline correlation and comparative kinetics of cerebrospinal fluid colony-forming unit counts and antigen titers in cryptococcal meningitis. J Infect Dis 2005; 192:681–4.
28. Aberg JA, Watson J, Segal M, Chang LW. Clinical utility of monitoring serum cryptococcal antigen (sCRAG) titers in patients with AIDSrelated cryptococcal disease. HIV Clin Trials 2000; 1:1–6. 19.
29. 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; 43: 5828–9.
30. Chaturvedi V, Chaturvedi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. Trends Microbiol 2011;19:564-71.
31. Byrnes EJ 3rd, Li W, Lewit Y, et al. First reported case of *Cryptococcus gattii* in the Southeastern USA: implications for travel associated acquisition of an emerging pathogen. PLoS One 2009;4 :e5851.
32. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. PLoS Med. (2010). 7: e1000384.
33. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. J Acquir Immune Defic Syndr. (2009). 51: 130-4.



M. ALVARADO



G. VARGAS



R. FERNÁNDEZ



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Ciencias Neurológicas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Universalización de la Salud"

ABREVIATURAS

NCC	Neurocriptococosis
LCR	Líquido Ceforraquídeo
PL	Punción Lumbar
TOS	Trasplante de órgano Solido
INCN	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
TAC	Tomografía Axial Computarizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SRI	Síndrome de Reconstitución inmune
TARV	Tratamiento antirretroviral
VIH	Virus de inmunodeficiencia Humana
AMBD	Anfotericina B deoxicolato
AMBCL	Anfotericina B complejo lipídico
AMBL	Anfotericina B Liposomal
CRAG	Antígeno látex para criptococo
SNC	Sistema Nervioso Central
API	Asociación Panamericana de Infectología
HTE	Hipertensión Endocraneana

