

Criptococosis Multirresistente asociada con hipertensión intracraneana idiopática. Revisión de la literatura y reporte de un caso

Multiresistant cryptococcosis associated with idiopathic intracranial hypertension
Literature review and case report

Marcos Isai Vélez Santillán¹; Bertin Martinez Silva²; Gervith Reyes Soto³, Carlos Castillo Rangel⁴, Bernardo Cacho Díaz⁵, Hugo Santos Benítez^{6*}

¹ Neurocirugía Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Hospital 1ero De Octubre; Colector 13 1669, Revolución IMSS, Gustavo A. Madero, 07760 Ciudad de México, México.

² Hospital Tultitlan Bicentenario de la independencia, ISSSTE, México.

³ ISSSTE Neurocirugía Oncológica. México

⁴ ISSSTE Hospital 1ero de Octubre. México

⁵ ISSSTE Neurología Oncológica. México

⁶ Unidad de Neurocirugía Cerebral y Vertebral del Hospital Ruber Quirón 49 y 39, Madrid, España.

* Autor correspondiente: Marcos. Vélez Santillán [NCERULEUS@hotmail.com]

Fecha de recepción: 03 12 2022

Fecha de aceptación: 27 12 2022

DOI: <https://doi.org/10.46363/jnph.v3i2.2>

Resumen

La criptococosis cerebral es una enfermedad con una prevalencia considerable aun en Latinoamérica, y según la literatura en continente africano, y en menor medida en el resto del mundo. Se trata de una enfermedad micótica asociada principalmente a cuadros de inmunodepresión, lo cual le confiere un alto riesgo de peor pronóstico en estos casos, sobretodo dada un cuadro de inmunosupresión profunda, así como parte del cuadro de síndrome de reconstitución inmune. Esta reportada en la literatura y bien esclarecido el tratamiento de acuerdo a guías actuales de manejo infectológico; sin embargo, existen casos de resistencia al tratamiento aun con los esquemas mencionados. En este artículo haremos la revisión de un caso de criptococosis multirresistente asociada a hipertensión endocraneana refractaria al manejo medico por lo cual se realiza tratamiento con colocación de catéter reservorio tipo Omayá, como parte de un sistema de derivación lumboperitoneal. Se realiza revisión de la literatura y reporte del caso.

Palabras clave: VIH-SIDA, Meningitis criptocócica, Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, Terapia antirretroviral, Terapia antifúngica.

Abstract

Cerebral cryptococcosis is a disease with a considerable prevalence even in Latin America, and according to the literature in the African continent, and to a lesser extent in the rest of the world. It is a fungal disease mainly associated with immunosuppression, which confers a high risk of a worse prognosis in these cases, especially given a profound immunosuppression, as well as part of the immune reconstitution syndrome. It is reported in the literature and the treatment is well clarified according to current infectious management guidelines, however there are cases of resistance to treatment even with the aforementioned schemes. In this article we will review a case of multidrug-resistant cryptococcosis associated with intracranial hypertension refractory to medical management, for which treatment is performed with placement of an Omayá-type reservoir catheter, as part of a lumboperitoneal bypass system. A review of the literature and a case report is carried out.

Keywords: HIV, AIDS, Cryptococcal meningitis, Immune reconstitution inflammatory syndrome, Review, Antiretroviral therapy, Antifungal therapy.



Este artículo está publicado bajo la licencia [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Introducción

La meningitis criptocócica sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, con la mayor carga de enfermedad en África subsahariana y Asia meridional y sudoriental, así como en Latinoamérica, y endémicamente en México (Park, et al., (2019). La mortalidad aguda intrahospitalaria por meningitis criptocócica sigue siendo alta, oscilando entre el 30 y el 50%, incluso con terapia antifúngica (Kambugu, et al., 2008). A pesar de las disminuciones a largo plazo Mortalidad por la introducción de la terapia antirretroviral en los países de bajos ingresos (Lortholary, et al., 2006), la distribución todavía no ha llegado de forma eficaz a todas las personas necesarias lo cual incrementa la incidencia global de meningitis criptocócica (Jarvis, et al., 2009).

Además de una alta mortalidad, la meningitis criptocócica tiene una morbilidad sustancial. Los supervivientes pueden sufrir de forma irreversible ceguera y sordera, así como neurocognitivo reversible y otras deficiencias (Carlson, et al., 2014).

Afortunadamente, varias innovaciones recientes en la detección, diagnóstico y tratamiento de la meningitis criptocócica han mostrado cómo mejorar la atención a los pacientes con recursos limitados Hay varias modalidades ahora disponibles para el diagnóstico de meningitis criptocócica en personas infectadas por el VIH (Boulware, et al., 2014). El diagnóstico se centra en la detección por microscopía, cultivo o antígeno. El uso de tinción con tinta china sigue siendo un diagnóstico común herramienta para identificar *Cryptococcus* en líquido cefalorraquídeo (CSF), sin embargo, la sensibilidad de la microscopía de tinta china es solo <86% (Boulware, et al., 2014), (Kisenge, et al., 2007). Aunque fácilmente disponible, el uso de tinta china como único medio de diagnóstico da como resultado un diagnóstico erróneo en 1 de cada 11 personas que presentan meningitis en Uganda (Boulware, et al., 2014). La tinta china es particularmente insensible para bajas cargas fúngicas, que puede ser común en personas que se presentan temprano después del inicio de los síntomas o en aquellos que se presentan en TAR. La sensibilidad de la India la tinta disminuye al 42% con cargas fúngicas de <1000 unidades formadoras de colonias (UFC) / ml en cultivo cuantitativo de LCR (Boulware, et al., 2014).

El cultivo se considera el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis criptocócica, pero tiene varias desventajas (Boulware, et al., 2012). Los cultivos de hongos requieren infraestructura de laboratorio, electricidad y técnicos capacitados. Los cultivos pueden tardar hasta 7 días en crecer, y deben incubarse hasta por 10 días para un recuento cuantitativo confiable. Los cultivos también pueden producir resultados falsos negativos cuando la carga de hongos es baja, aunque el rendimiento diagnóstico puede ser mejorado utilizando mayores volúmenes de LCR. Por ejemplo, usando 100 µL de LCR sin diluir versus 10 µL en cinco diluciones 1:10 mejoró la sensibilidad de 82.4 a 94.2%, con la UFC mínima necesaria para el crecimiento disminuyendo de 100 a 10 UFC / mL (Boulware, et al., 2014). A pesar de los inconvenientes de infraestructura de la cuantitativa cultivos de hongos, la cuantificación puede proporcionar una medida importante de la respuesta al tratamiento y es fundamental en el diagnóstico y diferenciación de la recaída de la meningitis criptocócica frente al síndrome de reconstitución inmune paradójica (SIRI/IRIS). La detección de antígeno criptocócico (CrAg) en LCR, suero o plasma se ha convertido en una herramienta de diagnóstico esencial y debe realizarse en LCR para todos los pacientes con VIH con sospecha de meningitis o cualquier síntoma del sistema nervioso central (SNC). Las pruebas de LCR deben realizarse independientemente de otros parámetros del líquido cefalorraquídeo. Pruebas disponibles comercialmente para detección de CrAg, ya sea por aglutinación de látex o por enzima inmunoensayo, han estado disponibles durante varios años (Temstet , et al., 2009). El desarrollo reciente de un ensayo de flujo lateral de CrAg (LFA; Immy Inc., Norman) ha revolucionado el diagnóstico en entornos con recursos limitados de la meningitis criptocócica. El CrAg LFA es un punto prueba de cuidado que detecta rápidamente polisacárido criptocócico capsulares con anticuerpos monoclonales anticriptocócico conjugado con oro anticuerpos dirigidos contra *Cryptococcus neoformans* (Boulware, et al., 2012). A diferencia de la aglutinación del látex, el CrAg LFA es estable a temperatura ambiente, no requiere cadena de frío ni laboratorio centralizado, es económico y sólo lleva 10 minutos obtener resultados. La CrAg LFA también tiene una sensibilidad ligeramente mejor que la aglutinación con látex o el inmunoensayo enzimático y es más sensible para detectar niveles más bajos de antígeno en el LCR (Temstet , et al., 2009).

Jarvis y col. probaron el uso de CrAg LFA en el suero de 62 pacientes con antecedentes de enfermedad criptocócica en Sudáfrica (Jarvis, et al., 2011). Un estudio de diagnóstico multisitio más reciente en Uganda y Sudáfrica encontraron que el CrAg LFA tenía una sensibilidad del

99,3% y una especificidad del 99,1% en LCR (Boulware, et al., 2014). En un estudio publicado en Sudáfrica, se informó que la sensibilidad del CrAg LFA en el LCR era de solo el 91% (Lourens, et al., 2014). Sin embargo, cuando las muestras con una supuesta carga alta de organismos se sometieron a una dilución 1: 2 antes de la prueba, la sensibilidad mejoró al 100%, una incongruencia atribuida al Efecto Bhook, por el cual una alta carga de antígeno criptocócico interfiere con el complejo antígeno-anticuerpo del ensayo produciendo resultados falsos negativos.

La sensibilidad de CrAg en sangre es $\geq 99\%$ cuando es positivo en LCR (Asawavichienjinda, et al., 1999), CrAg LFA se puede analizar en suero o plasma (Boulware, et al., 2014). La presencia de antigenemia sérica en cualquier infección por VIH en el paciente con síntomas del sistema nervioso central indica una punción lumbar con medición de la presión de apertura intracraneal (Meya, et al., 2010), (Jarvis, et al., 2009) En un estudio reciente, hubo perfecta concordancia entre sangre total por punción digital, suero, y plasma CrAg LFA, lo que sugiere que las pruebas de punción digital la sangre total es una opción viable para detectar el antígeno CrAg, particularmente en entornos donde la flebotomía no está disponible, o en pacientes con acceso venoso difícil (Williams, et al., 2014). El CrAg LFA también se ha evaluado tanto en orina como en saliva, pero la concordancia con los LFA séricos no fue suficiente para recomendar enrutamiento de detección con estos fluidos (Magambo, et al., 2014), (Kwizera, et al., 2014). Se ha demostrado que el uso de títulos semicuantitativos de CrAg LFA se correlaciona con cultivos cuantitativos previos al tratamiento, pero no se ha encontrado que sea útil para monitorear el tratamiento y respuesta. Los títulos de CrAg también se pueden utilizar como marcador de pronóstico. ya que los títulos $> 1: 1024$ se asocian con una mayor mortalidad a las 2 y 10 semanas (Kabanda, et al., 2012). Sin embargo, realizar títulos de CrAg puede ser laborioso, intensivo, requiriendo diluyente adicional y aumentando el costo.

Además de estas modalidades primarias disponibles para diagnosticar la meningitis criptocócica, los marcadores inespecíficos de infección por hongos deberían plantear una preocupación por la criptococosis en pacientes inmunodeprimidos y puede desempeñar un papel útil en pronóstico y clasificación. Se observaron altos niveles de (1-3) β -D-glucano (BDG), por ejemplo, en el LCR de una reciente cohorte de pacientes infectados por el VIH con meningitis criptocócica (Rhein, et al., 2014). En este estudio, el Fungitell se encontró que el ensayo BDG (Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, Massachusetts) tenía una sensibilidad del 89% y una especificidad del 85% en comparación con el CrAg LFA detectable se encontró que los niveles de BDG en LCR se correlacionan con cultivos cuantitativos de hongos, y los valores de $BDG > 500$ pg / mL fueron asociado con un aumento de la mortalidad. Se encontró que el BDG disminuyó rápidamente con el inicio de la terapia antifúngica, cayendo $\sim 50\%$ después de 4 días, a diferencia de los títulos de CrAg, que pueden continuar persistiendo mucho después de la finalización de la terapia antifúngica. Aunque BDG es inferior a CrAg LFA en lo que respecta al diagnóstico de meningitis criptocócica en el primer episodio, las aplicaciones potenciales incluyen su uso como indicador pronóstico de mortalidad, para monitorear respuesta al tratamiento, y para ayudar a diferenciar cultivos positivos recaída (es decir, BDG positivo) versus síndrome inflamatorio de reconstitución inmune paradójica (SIRI) con BDG negativo

En poblaciones, como las que presentan síntomas recurrentes o persistentes de meningitis, la prueba de PCR puede proporcionar un complemento clínicamente útil a las pruebas tradicionales. En un estudio reciente, 39 personas infectadas por el VIH con sospecha de meningitis criptocócica se evaluaron con el FilmArray System (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT) utilizando un panel de PCR para meningitis / encefalitis multiplex (Rhein, et al., 2014). El sistema FilmArray pudo detectar *Cryptococcus* con 100% de sensibilidad y especificidad, fue capaz de diferenciar entre *C. neoformans* y *Cryptococcus gattii*, y pudo distinguir entre recaída e IRIS paradójico.

Manejo de la meningitis criptocócica

El tratamiento de la meningitis criptocócica se divide en tres fases: (1) inducción, (2) consolidación y (3) terapia de mantenimiento. El objetivo de la terapia de inducción es la esterilización rápida del líquido cefalorraquídeo. Una medida cuantitativa de esto es la tasa de eliminación de levadura por mililitro de LCR por día. Este aclaramiento cuantitativo se denomina actividad fungicida temprano (EFA). Se han registrado tasas más lentas de eliminación de hongos, se ha demostrado que está asociado con un aumento de la mortalidad tanto en 2 y 10 semanas (Bicanic, et al., 2009).

Terapia de Inducción antifúngica de las pautas actuales recomiendan 2 semanas de anfotericina B (0,7-1,0 mg / kg por día) por vía intravenosa en combinación con flucitosina 100 mg / kg / día como terapia de primera línea para el tratamiento de la meningitis criptocócica (Perfect, et al., 2010). La eficacia de anfotericina B y flucitosina para mejorar la supervivencia fue demostrado recientemente en un ensayo histórico que compara tres diferentes terapias de inducción: (1) anfotericina B en dosis altas monoterapia durante 4 semanas, (2) dosis alta de anfotericina B combinada con flucitosina durante 2 semanas y (3) dosis alta anfotericina B con fluconazol en dosis altas durante 2 semanas. Terapia combinada con anfotericina B y la flucitosina se asoció con un riesgo de mortalidad 40% menor a las 10 semanas. Este efecto persistió a los 6 meses y fue asociado con mayores tasas de eliminación de hongos en comparación con 4 semanas de monoterapia con anfotericina. A pesar de la superioridad de la terapia combinada con anfotericina B y un curso de 7 días de anfotericina B más fluconazol en dosis altas 1200 mg / día, se observó mayor EFA que con anfotericina y fluconazol o fluconazol y flucitosina combinaciones (Jackson, et al., 2012). La anfotericina de ciclo corto (5-7 días) combinada con dosis altas de fluconazol 1200 mg / día es una alternativa opción terapéutica cuando 14 días de anfotericina no es factible.

Durante la segunda semana se puede producir una hipocalcemia que pone en peligro la vida de forma considerable, si no se trata adecuadamente (Bahr, et al., 2014). El uso de voriconazol como sustituto del fluconazol se ha estudiado en la terapia de inducción y se ha encontrado que tiene efectos similares. EFA a anfotericina y fluconazol a 800 mg / día y Dosis de 1200 mg / día (Loise, et al., 2012). Aunque ningún beneficio del voriconazol sobre el fluconazol para las cepas susceptibles a fluconazol, un papel futuro de los antifúngicos más nuevos para la cual podría anticiparse el tratamiento de la meningitis criptocócica, particularmente en el contexto de tasas crecientes de resistencia a fluconazol, a medida que bajan los costos, y la disponibilidad mundial de estos fármacos aumentan (Govender, et al., 2012). Interferón-gamma adyuvante (INF- γ) también ha demostrado ser un componente eficaz de la terapia de inducción combinada. Jarvis y col. demostraron un 30% más de tasa de aclaramiento con 2 dosis de adyuvante interferón-gamma que con la terapia estándar de anfotericina y flucitosina (Jarvis, et al., 2012). Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y OMS las guías continúan recomendando fluconazol en dosis altas monoterapia a 1200 mg / día durante 10-12 semanas si anfotericina B y flucitosina no están disponibles (Debruyne, et al., 1997). Aunque claramente subóptimo en comparación con la combinación de terapia con anfotericina, fluconazol sigue siendo la única opción terapéutica para el tratamiento de la meningitis criptocócica en muchos del mundo, donde no se dispone de anfotericina o flucitosina. Un estudio reciente en Malawi demostró alta morbilidad (43% a las 4 semanas) y fracaso del tratamiento (77% a 1 año) con el uso de 800 mg / día de fluconazol en monoterapia para la terapia de inducción (Rothe, et al., 2013). Dosis de fluconazol de 1200 mg / día para las primeras 2 semanas de terapia de inducción se asociaron con un aumento de EFA en comparación con 800 mg / día, aunque no se observaron diferencias en la mortalidad a las 2 o 10 semanas (Longley, et al., 2008)

Terapia de consolidación y mantenimiento

La fase de consolidación de la terapia consiste actualmente en fluconazol 400-800 mg / día durante al menos 8 semanas (Perfect, et al., 2010). La mayoría de las pautas recomiendan comenzar la terapia de consolidación después de 2 semanas de la terapia de inducción, aunque el inicio de la terapia de consolidación debe individualizarse en función de la respuesta del paciente a la terapia de inducción. En un estudio en Uganda, el 56% de los pacientes tratados con terapia basada en anfotericina tuvo cultivos positivos en el final de 2 semanas (Kambugu, et al., 2008). Debido a que el fluconazol a 400 mg / día es fungistático (Longley, et al., 2008), se debe realizar una punción lumbar y un cultivo a las 2 semanas para demostrar la esterilidad del LCR. Cuando la esterilidad del LCR se ha documentado (a menudo después de 10 a 14 días de incubación del cultivo adicional), la dosis de fluconazol debe disminuirse de 800 mg / día a 400 mg / día. Soporte de pautas el uso de duraciones más prolongadas de fluconazol en dosis altas durante la fase de consolidación si se usa una terapia de inducción subóptima; principalmente, en monoterapia con fluconazol o cuando no se ha logrado la esterilidad del LCR (Perfect, et al., 2010).

Después de una terapia de inducción y consolidación exitosa, los pacientes con cultivo negativo deben recibir fluconazol 200 mg / día para la terapia de mantenimiento (Perfect, et

al., 2010). Recomendaciones para el uso de fluconazol a largo plazo se deriva de observaciones realizado en la era anterior al TAR de altas tasas de recaída cuando la terapia fue descontinuada (Bozzette, et al., 1991). Se encontró que el fluconazol 200 mg / día ser superior en comparación con la administración intravenosa semanal de anfotericina B para prevenir la recaída de la meningitis criptocócica (Saag, et al., 1992). Comparación de fluconazol con itraconazol reprodujeron resultados similares (Saag, et al., 1999). Históricamente, este cambio a la profilaxis secundaria se realizó después de 8 semanas de terapia de consolidación (es decir, 10 semanas después del diagnóstico). Nuestra propia experiencia prefiere una terapia de consolidación más prolongada, cambiando a profilaxis secundaria después de 2-3 meses de TAR, lo que permite por tiempo para que ocurra la recuperación inmunológica con ART. La profilaxis secundaria se puede interrumpir de forma segura en pacientes en TAR y con niveles indetectables de ARN del VIH para más de 3 meses, con recuentos de células CD4 ≥ 100 células / μL (Perfect, et al., 2010). Cuando la prueba de carga viral del VIH no está disponible, la OMS recomienda la continuación de la terapia de mantenimiento durante 1 año y suspensión si el recuento de CD4 es > 200 células / μL . La terapia de mantenimiento con fluconazol debe reiniciarse en pacientes que muestran insuficiencia inmunológica, interrupciones del TAR o una disminución de los recuentos de CD4 por debajo de 100 células / μL (Perfect, et al., 2010). Manejo de las toxicidades relacionadas con la anfotericina B. Aunque las terapias basadas en anfotericina para la meningitis criptocócica siguen siendo fundamentales para el tratamiento de la meningitis criptocócica, los efectos secundarios, el costo de la monitorización, las necesidades de almacenamiento y personal de enfermería para la administración puede ser un impedimento para su uso en instalaciones de escasos recursos. Administración intravenosa (IV) de la anfotericina a través de una vía periférica a menudo causa tromboflebitis o trombosis venosa periférica. Las líneas intravenosas deben ser enjuagados y rotados de forma rutinaria cada 3 días para minimizar la flebitis. La anfotericina provoca con frecuencia reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo fiebre, rigores y náuseas. Acetaminofén adyuvante se puede administrar para el tratamiento sintomático de las reacciones a la infusión con hidrocortisona reservada para las reacciones graves (Khoo, et al., 1994).

La lesión renal aguda ocurre con dosis acumulativas de anfotericina y es reversible con la interrupción. Administración de grandes cantidades (1-2 L de solución salina normal o altas dosis de cloruro de sodio) de líquido intravenoso mientras recibe la anfotericina puede ayudar a prevenir la insuficiencia renal. Creciente administración de líquidos o dosificación de anfotericina en días alternos son opciones si hay un aumento de más del doble en el suero creatinina desde el inicio. La pérdida de potasio y magnesio ocurre universalmente con administración de anfotericina y requiere electrolitos cercanos monitoreo y suplementación para prevenir riesgos para la vida hipopotasemia. La pérdida de electrolitos comienza después de 5 días de terapia con anfotericina. Si la monitorización de electrolitos no está disponible, un protocolo estandarizado para la suplementación de electrolitos y se puede instituir el reemplazo. La implementación de un

El protocolo estandarizado de electrolitos reduce la incidencia de hipopotasemia grave que pone en peligro la vida y mejora la supervivencia (Bahr, et al., 2014). El manejo de electrolitos con anfotericina se reconoce como una parte esencial del paquete de atención en el mundo.

Directrices de la Organización de la Salud para el tratamiento de criptococos

Identificación de nuevos agentes antimicóticos para Meningitis por criptococos

Hay varias deficiencias en los medicamentos que se consideran actualmente. estándar de atención para el tratamiento de la meningitis criptocócica, como se describe arriba. El fluconazol es principalmente fungistático y aunque penetra bien en el SNC, incluso en dosis altas, tiene una eliminación de hongos relativamente pobre. El fluconazol es tanto dependiente de la dosis y dependiente del inóculo (Sudan, et al., 2013). Anfotericina B tiene mejor eficacia, pero toxicidad sustancial (Boulware, et al., 2014), necesita ser administrado por vía intravenosa, y no está fácilmente disponible en países de bajos recursos, a pesar de que la anfotericina está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Actualmente, la flucitosina no disponible en los países asiáticos y africanos que tienen la mayor carga de meningitis criptocócica y se ha asociado con toxicidad hematológica. Por tanto, ha habido un impulso para el desarrollo de nuevas terapias que son (1) biodisponibles por vía oral, (2) de bajo costo, (3) asociadas con baja toxicidad y (4) fungicida. Si bien actualmente se está examinando la actividad antifúngica de muchos compuestos nuevos, la necesidad inmediata y

crítica ha llevado a algunos investigadores a evaluar compuestos conocidos con la esperanza de identificar agentes que puedan ser reutilizados como nuevos antifúngicos. Se ha descubierto que el antidepresivo sertralina tiene una potente actividad fungicida contra *Cryptococcus* tanto in vitro como modelos animales in vivo. La sertralina alcanza una concentración más alta en el cerebro, así como 65 veces más alta concentraciones en el pulmón que en la sangre (Lewis, et al., 2013), y sertralina tiene un efecto sinérgico bidireccional con el fluconazol. Actualmente hay un ensayo clínico aleatorizado de fase III en curso para investigar la supervivencia de 18 semanas de sertralina adyuvante para terapia estándar para el tratamiento de la meningitis criptocócica (ASTRO-CM, Clinicaltrials.gov. NCT01802385). Otras drogas que han demostrado tener actividad anticriptocócica incluyen astemizol, polimixina B, miltefosina, tamoxifeno, amiodarona y tioridazina, aunque su función clínica para el tratamiento de la criptococosis humana aún no se ha probado.

Manejo de la presión intracraneal

La presión intracraneal elevada (PIC) se define como una presión del LCR ≥ 25 cm H₂O y es una complicación común de la meningitis criptocócica. El mecanismo de la PIC elevada se debe principalmente a una falla en la reabsorción del LCR a través de la villa aracnoidea debido a la obstrucción física por la cápsula de polisacárido criptocócico. El grado de PIC elevada se correlaciona con la cantidad de organismos que se encuentran en las granulaciones aracnoideas y el tamaño de la cápsula. El edema cerebral puede ser un mecanismo de aumento de la PIC en personas VIH negativas que puede tener un grado mucho mayor de inflamación del LCR. La PIC elevada se caracteriza con mayor frecuencia por dolores de cabeza, vómitos, papiledema, reducción de la agudeza visual, ceguera, parálisis de pares craneales (más comúnmente par craneal VI), confusión, estado mental alterado y coma. La PIC significativamente elevada que no se aborda provoca un aumento de Mortalidad a los 14 días. Directrices actuales fuertemente recomiendan el manejo agresivo de la PIC. El manejo debe consistir en una punción lumbar basal, medición de la PIC elevada, drenaje de LCR si las presiones son ≥ 25 cm H₂O o en casos en los que los síntomas son compatibles con la PIC elevada y punciones lumbares diarias hasta que las presiones hayan desaparecido, disminuido o los síntomas se han resuelto. Estas directrices para países de ingresos altos no son muy realistas en configuraciones con recursos limitados y generalmente ignoradas. Rolfes y col. demostró la importancia de un manejo agresivo de la PIC con un beneficio relativo de supervivencia del 69% con al menos una punción lumbar terapéutica (PL), y este beneficio de supervivencia fue independientemente del PCI inicial. Específicamente, se observó la asociación independientemente de la presión de apertura en la línea de base. Aquellos con presiones de apertura normales al inicio del estudio que lo hicieron no recibieron una PL terapéutico a la repetición (que sería según las pautas) tuvieron una mortalidad de 10 días más alta que aquellos que recibieron un PL terapéutico adicional. Se observaron resultados similares en, donde un protocolo estricto para punciones lumbares seriadas con disminución de la mortalidad a los 30 días del 75 al 46%. En entornos con recursos limitados donde los manómetros no están disponibles, tubos intravenosos o métodos no invasivos como tonómetros de mano o el ultrasonido para medir la presión intraocular se puede utilizar como sustituto para medir la PIC. Con la PIC persistentemente elevada, se pueden utilizar derivaciones ventriculoperitoneales cuando han fracasado las medidas conservadoras. Otros métodos de disminución de la PIC como la acetazolamida, el manitol o los corticosteroides no deben utilizarse de forma rutinaria. Si no se pueden medir las presiones de apertura, recomendamos (1) Cribado CrAg LFA por punción digital antes de la punción lumbar; (2) para personas CRAG +, remoción presunta de 20 mL de LCR en el momento del diagnóstico; (3) repetir la PL en 48 a 72 h con medición de la PIC con un tubo intravenoso o extracción de 20 ml; y (4) consideración de punciones lumbares a los 7 y 14 días.

Momento óptimo para el inicio del TAR

El momento del inicio del TAR es una consideración importante para personas con meningitis criptocócica como con inmunosupresión avanzada, las personas tienen un alto riesgo de progresión del SIDA y muerte. Sin embargo, el inicio del TAR debe equilibrarse contra el riesgo de desarrollo de inmunodeficiencia paradójica síndrome inflamatorio de reconstitución (SIRI). Un consenso de la definición de caso de IRIS criptocócico paradójico define el síndrome clínico como el que ocurre después del tratamiento de la primera meningitis criptocócica seguida de inicio de TAR con posterior deterioro clínico que se manifiesta como uno de los siguientes: meningitis aséptica, lesiones intracraneales, linfadenopatía, neumonitis

o nódulos pulmonares o lesiones cutáneas de tejidos blandos. La incidencia reportada de IRIS criptocócico paradójico es muy variable en incidencia, oscilando entre 8 y 49%, presentándose tan pronto como 4 días y hasta 6 años después de Iniciación de la TAR y con una tasa de mortalidad del 0 al 36%.

Una mejor terapia microbiológica y lograr la esterilidad del LCR es un principio clave para reducir el riesgo de IRIS. En un estudio, reportaron disminución la incidencia de eventos del SNC del 30 al 13% al añadir 800 mg / día de fluconazol a la terapia de inducción y continuando durante 4-6 semanas hasta el inicio del TAR. Un ensayo encontró un 15% más de mortalidad a las 26 semanas en las personas que iniciaron el TAR entre 1 y 2 semanas después del diagnóstico en comparación con las que iniciaron el TAR 4 a 6 semanas después del diagnóstico de la meningitis (Boulware, et al., 2014). Otros tres ensayos más pequeños mostraron un aumento riesgo de muerte con TAR anterior, mayor riesgo de SIRI y sin diferencias. El momento del TAR sigue siendo algo controvertido ya que tres ensayos africanos mostraron un mayor daño con el TAR anterior, mientras que un ensayo con sede en EUA no mostró ninguna diferencia. Ningún ensayo ha demostrado ningún beneficio del TAR anterior con meningitis criptocócica. Basado en datos de ensayos clínicos aleatorizado, recomendamos completar la terapia de inducción, una verificación de que el cultivo de LCR a los 14 días es estéril, con el objetivo de iniciar el TAR aproximadamente a las 4 semanas. Las personas que carecen de pleocitosis en LCR tienen un alto riesgo de SIRI, y estas personas en particular tienen un mayor riesgo de muerte cuando iniciar el TAR en <2 semanas (Boulware, et al., 2014). Por último, el aumento de la disponibilidad de TAR en entornos con recursos limitados, junto con la falta de detección de CrAg previa a la TAR, ha llevado a una mayor proporción de pacientes que desarrollan meningitis por criptococos después de iniciar el TAR. En lugares donde La meningitis por criptococo una vez se manifestó principalmente como una enfermedad que define a la enfermedad por SIDA en personas que no habían recibido TAR, la aparición de meningitis criptocócica después de iniciar el TAR se ha vuelto común.

En dos cohortes, los individuos que ya recibían TAR en el momento del diagnóstico tenían CD4 más altos recuentos y menores cargas fúngicas, pero los resultados no mejoraron. Además, las personas de un estudio que desarrolló meningitis criptocócica en 14 días de iniciar el TAR tuvo una mortalidad a las 2 semanas significativamente mayor (43% en comparación con los que recibieron TAR durante 15 días a 4 meses (16%), > 4 meses (10%) o sin tratamiento previo (25%); $p = .05$). Este estudio subraya el efecto perjudicial de la recuperación inmunológica en el contexto de una infección del SNC no tratada y la importancia del cribado de antígenos criptocócicos antes del TAR para prevenir meningitis criptocócica que aparece poco después del inicio del TAR.

Recaída de meningitis criptocócica o recaída microbiológica, es la recurrencia de síntomas meníngeos con recuperación de organismo en cultivo de LCR. La recaída microbiológica debe distinguirse del síndrome de reconstitución inmune paradójico en el que los síntomas reaparecen, pero se encuentra que los cultivos de LCR ser estéril. En un estudio, se descubrió que la falta de adherencia al fluconazol es la causa principal de recaída. La terapia para la recaída de la meningitis criptocócica consiste en reiniciar terapia de inducción con anfotericina (1 mg / kg / día) y fluconazol en dosis más altas (800 a 1200 mg / día) (Perfect, et al., 2010). Se han utilizado voriconazol e INF- γ en informes de casos de terapia de rescate en casos de meningitis criptocócica refractaria a la terapia estándar.

Debe diferenciarse la recaída de la meningitis criptocócica debido a una infección persistente o al fracaso del tratamiento. Mientras que la recaída ocurre después de la documentación de cultivos estériles, una persona con la infección persistente seguirá teniendo cultivos positivos después de 4 semanas de tratamiento estándar, a dosis eficaces. Se deben realizar pruebas de susceptibilidad en aislamientos para evaluar las resistencias al fluconazol si se sospecha una infección persistente, y se deben considerar las imágenes cerebrales para descartar el criptococoma. Se debe considerar la resistencia al fluconazol siempre que la concentración mínima inhibitoria (CMI) es $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$.

Diagnóstico y tratamiento del SIRI /IRIS

La presentación de meningitis sintomática recurrente después del tratamiento del primer episodio de meningitis criptocócica y post al inicio del TARV debe generar preocupación por la recaída de la enfermedad, el fracaso del tratamiento o el desarrollo de IRIS paradójico. La recaída sintomática puede ser secundaria a una infección persistente debido a la resistencia al fluconazol, la terapia primaria ineficaz o la presencia de un criptococoma, mientras que la recaída microbiológica ha

Se ha demostrado que se debe principalmente a la falta de adherencia de profilaxis con

fluconazol. Distinguir del tratamiento el fracaso / recaída y el IRIS paradójico pueden ser difíciles, y las dos entidades no siempre son mutuamente excluyentes. Un cultivo positivo criptocócico, el fracaso virológico y el perfil inflamatorio del LCR más bajo apoyan el diagnóstico de recaída de la meningitis criptocócica, mientras que un cultivo estéril y un leucocito en el LCR apoyan el diagnóstico de IRIS paradójico.

Manejo del SIRI, una vez realizado el diagnóstico, incluye el manejo de presiones intracraneales elevadas con punción lumbar y drenaje de gran volumen de LCR. Las recomendaciones de modalidades terapéuticas se basan principalmente en opinión experta y experiencia clínica. Para casos severos de IRIS con complicaciones del SNC, que incluyen aumento de la presión intracraneal o deterioro neurológico, la IDSA Las guías actuales recomiendan que se reduzca gradualmente de 0,5 a 1 mg / kg de prednisona o dexametasona durante un período de 2 a 6 semanas, aunque la duración de la reducción gradual se puede individualizar en función del estado clínico (Perfect, et al., 2010). Ha habido varios informes de casos que documentan mejoría neurológica con el uso de talidomida, un Inhibidor de TNF- α , en casos de esteroides dependientes o refractarios C-IRIS. Adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une al TNF- α , bloqueando sus acciones antiinflamatorias, demostró una mejoría neurológica en un paciente con criptococcoma asociado a IRIS. Tanto la talidomida como se utilizaron adalimumab después de la esterilidad documentada del LCR.

Reporte y discusión del caso

Se trata de paciente masculino de 23 años con antecedentes de importancia positivo a VIH 3 C con síndrome de desgaste, candidiasis oral, dermatosis seborreica de reciente aparición, así como coinfección por sífilis ya resuelta. Actualmente con Terapia a retroviral con RAL/TDF/FTC. Así mismo el diagnóstico de infección por *Cryptococo Neuformans* demostrada por cultivos positivos, en tratamiento actual con Anfoterisina desoxicolato liposomal/fluconazol. En el contexto actual del paciente con PCR MTB negativo, tinta china positiva, carga viral indetectable al momento, con conteo de células CD4 de 47/mcl. LCR leu 622, PMN 45%, MON 55%, PROT 422, GLUC: 6, LDH: 117.

El paciente inicia padecimiento actual en septiembre del 2018 con antecedente de homosexualidad con preferencia sexual a tener sexo con otros hombres con más de 30 parejas sexuales, todos hombres. Debutando con síntomas de candidiasis orofaríngea y confección por sífilis, sin datos de sarcoma de Kaposi, así como enfermedades definitivas. Se realiza diagnóstico con una carga viral de 100000 copias / ml (5LOG), y CD4 de 80Cel/mcl, con escrutinio de hepatitis B y C negativos. Se realizan estudios de extensión a tórax, abdomen y pelvis para descartar adenopatías. Se da terapia antirretroviral con RAI/TDF/FTC el 06.09.2019. Posteriormente se continuo manejo con TDF/ FTC/ RAL, así como profilaxis con TMP/ SMX y fluconazol a diciembre del 2019. El paciente regresa en enero 2020 con síntomas de cefalea, así como datos de irritación meníngea por lo cual se realiza PL encontrándose cultivo positivo con tinta china positiva a *Cryptococo N*, por lo cual se inicia terapia de inducción con Anfoterisina desoxicolato liposomal, hasta terminar por 4 semanas, posteriormente el esquema consolidación y mantenimiento y por 8 semanas con fluconazol. Posteriormente el paciente es egresado y se reingresa en septiembre 2020 con síntomas oftalmológicos, consistentes de acuerdo con la valoración de neurooftalmología de nuestro hospital con el diagnóstico de retinopatía por VIH, así como oftalmoplegia intranuclear bilateral probablemente infecciosa. Se corrobora a la exploración física: parálisis facial periférica derecha, así como síndrome de irritación meníngea. Se realiza una punción lumbar obteniéndose una presión de apertura de 140cmH₂O, mejorando los síntomas y signos meníngeos. Del cultivo derivado de dicha punción se obtiene como dato relevante cultivo positivo a tinta china y positividad a *Cryptococo Laurentii*. El paciente confirma el mal apego a la terapia antirretroviral en ese momento consistente en Raltegravir, emtricitabina, y tenofovir. Se da tratamiento con Anfoterisina con una dosis acumulada de 70mg. Tras la negativización de los cultivos por PL se egresa nuevamente con Tenofovir, Emtricitabina, Raltegravir, TMSMS, valganciclovir, ácido valproico y fluconazol, con disosmias, así como mejoría de la retinopatía salvo con residual hemianopsia bilateral en campo retinal, resto de exploración neurológica normal. El paciente egresa y a la revisión y valoración en octubre 2020 se encuentra con datos de hipertensión endocraneana así como datos de signos meníngeos positivos, por lo cual se realiza nuevamente PL y se obtiene una presión de apertura de 160cm H₂O, tras la cual los síntomas mencionados del paciente mejoran, resultado de esa punción lumbar se obtiene nuevamente cultivo positivo y tinta china a C. N. Se da nuevamente esquema de tratamiento con anfoterisina liposomal en dosis fraccionada

ambulatoria. En la valoración del paciente en abril 2021 el paciente nuevamente presenta cuadro de hipertensión endocraneana, así como datos meníngeos por lo cual se realiza nuevamente PL obteniendo presión de apertura de 154cmH₂O y con mejoría posterior de los síntomas. Posteriormente el paciente es estudiado por el servicio de neurocirugía y se decide la colocación de catéter de reservorio Omayo lumboperitoneal para manejo de la presión intracraneal. Cabe mencionar que durante toda la evolución del paciente se realizaron Tac de cráneo, RM contrastadas ambas sin objetivarse lesión evidente, empiemas, abscesos, meningitis o algún dato de neuroinfección imagenológica (imagen 1 y 2), en todo el neuroeje. Actualmente el paciente evoluciona de manera adecuada, aun con cultivos positivos por tinta china a *Criptococo N*.

Así mismo el paciente se encuentra actualmente en terapia coadyuvante con corticoesteroides para el tratamiento del IRIS presentado probablemente como sintoma definitorio y exacerbante del padecimiento.

Figura 1

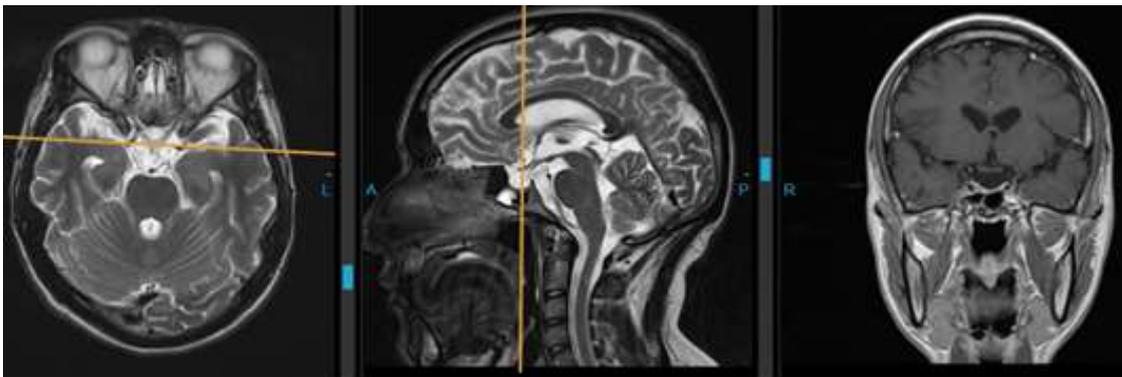


Figura 2



Se trata de un caso de paciente con mal apego al manejo médico, así como probables malos hábitos higienodietéticos, así como con conductas de riesgo para la enfermedad padecida por lo cual la presencia de resistencia del antibiótico ante los distintos esquemas. Actualmente el paciente se maneja en tratamiento de la hipertensión endocraneana con el reservorio Omayo lumboperitoneal, algo bien documentado en la literatura médica.

Conclusiones

La Criptococosis multirresistente es de difícil manejo dada la edad y temprana resistencia. El síntoma predominante en nuestro caso era la hipertensión endocraneana, así como la elevada presión de apertura a la presión lumbar. Por lo cual la derivación lumboperitoneal es el tratamiento, así como la derivación ventrículo peritoneal para la hipertensión intracraneana secundaria al proceso infeccioso en ausencia de hidrocefalia, o de algún proceso precipitante. Así mismo es de considerar la patología y la influencia de la hipertensión intracraneana en el espacio subaracnoideo ya que como en este caso puede llegar a provocar cuadros de retinopatía o neuropatía, así como focalizaciones neurológicas basales, aun en ausencia de patologías específicas o bien documentadas de infecciones basales. Por lo cual el manejo de seguimiento de estos pacientes es enfocado a la ausencia de síntomas y mantener en control la enfermedad de base.

Declaración de conflicto de intereses:

No hay conflicto de intereses.

Autorización de publicación de artículo:

Se realiza el presente artículo con la autorización del paciente en cuestión, y sus familiares responsables. Para fines de divulgación médica.

Referencias bibliográficas

- Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C, Tanyanont V. (1999). Serum cryptococcal antigen: diagnostic value in the diagnosis of AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Med Assoc Thailand=Chotmaihet Thangphaet*; 82(1):65–71.
- Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J, et al. (2014). Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis*, 1(2), ofu070-ofu.
- Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, et al. (2007). Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 45(1):76–80.
- Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, Meintjes G, Longley N, Taseera K, et al. (2009). Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 49(5):702–9.
- Boulware D, Rhein. (2012). Prognosis and management of cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurobehav HIV Med*; 45.
- Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. (2014). Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 370(26), 2487–98. Deferred initiation of ART is associated with improved survival compared to early initiation of ART.
- Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. (2014). Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*; 20(1): 45–53.
- Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, et al. (1991). A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *New England J Med*, 324(9), 580–4.
- Carlson RD, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Nakasujja N, Rajasingham R, Meya DB, et al. (2014). Predictors of neurocognitive outcomes on antiretroviral therapy after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *Metab Brain Dis*; 29(2):269–79.
- Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. (2013). Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*; 368(14):1291–302.
- Debruyne D. (1997). Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin Pharmacokinet*, 33(1), 52–77.
- Govender NP, Patel J, van Wyk M, Chiller TM, Lockhart SR. (2012). Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates obtained through population-based surveillance in South Africa in 2002–2003 and 2007–2008. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(6), 2606–11.
- Jackson AT, Nussbaum JC, Phulusa J, Namarika D, Chikasema M, Kanyemba C, et al. (2012). A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis. *Aids*, 26(11), 1363–70.
- Jarvis JN, Boule A, Loyse A, Bicanic T, Rebe K, Williams A, et al. (2009). High ongoing burden of cryptococcal disease in Africa despite antiretroviral roll out. *Aids*; 23(9): 1182–3.
- Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. (2009). Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis*; 48(7):856–62.
- Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, et al. (2012). Adjunctive interferon-gamma immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *Aids*, 26(9), 1105–13.
- Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN, et al. (2011). Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 53(10):1019–23.
- Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, Muzoora C, Boulware DR. (2014). Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*; 58(1); 113–6.
- Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. (2008). Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 46(11):1694–701.

- Khoo SH, Bond J, Denning DW. (1994). Administering amphotericin B—a practical approach. *J Antimicrob Chemother*, 33(2):203–13.
- Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, McHele JP, Swai NS, Mueller A, et al. (2007). Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. *BMC Infect Dis*; 7(1):39.
- Krysan DJ. (2014). Toward improved anti-cryptococcal drugs: novel molecules and repurposed drugs. *Fungal Genet Biol* FG & B.
- Kwizera R, Nguna J, Kiragga A, Nakavuma J, Rajasingham R, Boulware DR, et al. (2014). Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay using saliva in Ugandans with CD4 <100. *PLoS One*; 9(7): e103156.
- Lewis RJ, Angier MK, Williamson KS, Johnson RD. (2013). Analysis of sertraline in postmortem fluids and tissues in 11 aviation accident victims. *J Anal Toxicol*, 37(4), 208–16.
- Longley N, Muzoora C, Taseera K, Mwesigye J, Rwebembera J, Chakera A, et al. (2008). Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 47(12):1556–61.
- Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, et al. (2006). Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*; 20(17): 2183–91.
- Lourens A, Jarvis JN, Meintjes G, Samuel CM. (2014). Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by use of lateral flow assay on cerebrospinal fluid samples: influence of the high dose "hook" effect. *J Clin Microbiol*; 52(12):4172–5.
- Loyse A, Bicanic T, Jarvis JN. (2013). Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*; 368(26):2522.
- Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T, et al. (2013). Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis*; 13(7):629–37.
- Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L, et al. (2012). Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 54(1), 121–8.
- Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, et al. (2010). Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *Aids*. 2010;24(3):405–10. B, et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *Aids*. 2012;26(16):2110–2.
- Magambo KA, Kalluvya SE, Kapoor SW, Seni J, Chofle AA, Fitzgerald DW, et al. (2014). Utility of urine and serum lateral flow assays to determine the prevalence and predictors of cryptococcal antigenemia in HIV-positive outpatients beginning antiretroviral therapy in Mwanza, Tanzania. *J Int AIDS Soc*; 17:19040.
- Mdodo R, Moser SA, Jaoko W, Baddley J, Pappas P, Kempf MC, et al. (2011). Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates from AIDS patients in Kenya. *Mycoses*, 54(5), e438–42.
- Meya DB, Manabe YC, Castelnovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. (2010). Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 51(4):448–55.
- Muzoora CK, Kabanda T, Ortu G, Ssentamu J, Hearn P, Mwesigye J, et al. (2012). Short course amphotericin B with high dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. *J Infect*, 64(1), 76–81.
- Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. (2009). A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 48(12), 1775–83.
- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. (2009). Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids*; 23(4):525–30.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. (2010). Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious disease society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 50(3):291–322.
- Rajasingham R, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Meya DB, Boulware DR. (2012). Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*; 9(9): e1001316.
- Rhein J, Bahr NC, Morawski BM, Schutz C, Zhang Y, Finkelman M, et al. (2014). Detection of high cerebrospinal fluid levels of (1->3)-D-glucan in cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis*; 1(3): ofu105-ofu.
- Rhein J, Cloud JL, Hemmert AC, Bahr NC, Bellamkonda S, Oswald C, et al. (2014). Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda poster abstract session. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 84(3), 268-273.

- Rhein J, Huppler Hullsiek K, Morawski BM, Smith KD, Al-Hadab A, Musubire A, et al. (2015). Adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Feb. 26; Seattle, WA 2015.
- Rothe C, Sloan DJ, Goodson P, Chikafa J, Mukaka M, Denis B, et al. (2013). A prospective longitudinal study of the clinical outcomes from cryptococcal meningitis following treatment induction with 800 mg oral fluconazole in Blantyre, Malawi. *PLoS One*, 8(6): e67311.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. (1999). A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*, 28(2), 291–6.
- Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. (1992). Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 26(2):83–9.
- Sitapati AM, Kao CL, Cachay ER, Masoumi H, Wallis RS, Mathews WC. (2010). Treatment of HIV-related inflammatory cerebral cryptococcoma with adalimumab. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 50(2): e7–10.
- Sudan A, Livermore J, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, Sharp A, Goodwin J, et al. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole for cryptococcal meningoencephalitis: implications for antifungal therapy and in vitro susceptibility breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(6), 2793–800.
- Temstet A, Roux P, Poirot JL, Ronin O, Dromer F. (1992). Evaluation of a monoclonal antibody-based latex agglutination test for diagnosis of cryptococcosis: comparison with two tests using polyclonal antibodies. *J Clin Microbiol*; 30(10):2544–50.
- Williams DA, Tadeo K, Velamakkani S, Kiggundu R, Meya DB, Rhein J, et al. (2014). Evaluating cryptococcal antigen lateral flow assay by fingerstick whole blood in HIV-infected persons with meningitis. IDweek; Oct. 11, 2014; Philadelphia, PA. *Open Forum Infect Dis*, 1(1) 2014.
- World Health Organization. (2012). Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children 2011 May 31. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011.
- Zhai B, Wu C, Wang L, Sachs MS, Lin X. (2012). The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 56(7), 3758–66.