

Fiebre y desorientación en trasplante renal

Dr. Jesús Fortún Abete
Dra. Pilar Martín Dávila
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

- **Varón 37 años**

- Insuficiencia renal por nefropatía intersticial 2ª a reflujo vesico-ureteral

- 1º Trasplante renal (donante cadáver): 1991
Rechazo crónico en 2000
- 2º Trasplante renal (donante vivo, madre): 2001
Disfunción crónica en 2009
- 3º Trasplante (donante cadáver): julio, 2012
Inducción con Timoglobulina
(Hiperinmunización)

- **Oct 2012:**

Glomerulonefritis proliferativa (g3); IHQ para CD4: negativo
“Rechazo crónico humoral activo mediado por Ac donante específicos”

Rituximab y 6 sesiones de plasmaféresis (Cr basal: 2 mg/dl)

- **Nov 2012:**

Citometría de flujo: Linfocitos B, no detectables (CD19 ni CD20);
Linfocitos T y NK: normales

Biosia renal: Infiltrado intersticial ↓, proliferación celular glomerular ↑

Linfocitos en espesor de pared vascular IHQ para CD4:
negativo

“Rechazo crónico mediado por células T (activo de BANFF 2007)”

- **Tto:**

- Tacrólimus: 9,5 mg/d

- Micofenolato: 500 mg/d

- Prednisona: 10 mg/d

- Aranesp, Amlodipino, Tenormin, Losartan, Doxazosina, Mycostatin, Natecal, Bicarbonato, Resin calcio

Enfermedad actual (21 febrero 2015)

- 12 horas de evolución de:
 - Desorientación
 - Agitación
 - Incoordinación motora
 - Fiebre

- 5 días antes:
 - Infección respiratoria alta: otalgia y cefalea
 - Bacteriuria asintomática: *K. pneumoniae*
 - Tto: Amoxicilina-clavulánico

Exploración *(21 febrero 2015)*

- Agitación psicomotriz, desconexión con el medio
- TA: 180/90 FC: 110 FR: 24 pm t^a: 37,5° Sat O₂: 88%
- No rigidez de nuca, no signos meníngeos
- AC: rítmico, no soplos. AP: MVC
- Abdomen: blando, no megalias. No irritación peritoneal
- Extremidades: no edemas. Buena movilidad
- Glasgow 13, pupilas simétricas, reactivas
- Piel y mucosas: No lesiones, bien hidratado

Estudios complementarios *(21 febrero 2015)*

- Leuc: 3.940/uI (N: 79%) Hb: 10,3 Plaq: 150.000/uI
- Gluc: 111; Creat: 1,9; BUN: 61,2; Na/K: 139/5,5
GOT/GPT: 9/9; Br: 0,5
- INR: 1,2 Fibr: 439
- pH: 7,37; HCO₃: 12,7

- ECG: RS: 108 pm. No alteración de la repolarización
- Rx tórax:



- **PREGUNTA 1**

Sospecha clínica:

1. No causa infecciosa
2. Infección SNC por bacterias
3. Infección SNC por virus
4. Infección SNC por hongos

- Se obtienen hemocultivos

PREGUNTA 2

Procedimiento diagnóstico posterior:

1. TAC → Punción lumbar → Antibioterapia (empírica)
2. Punción lumbar → Antibioterapia (empírica) → TAC
3. Antibioterapia (empírica) → TAC → Punción lumbar

- Durante la realización de TAC:
 - Agitación y agresividad
 - Administración de midazolam/Propofol
 - Se decide suspender TAC
 - Pasa a UCI: Se intuba y estabiliza

- Se realiza Punción lumbar:
 - LCR claro; presión 18 cm H₂O
 - Leuc: 220/ μ l; gluc: 40 mg/dl; prot: 309 mg/dl; ADA: 4,9 U/l

- Se realiza TAC craneal:

TAC craneal y peñascos (sin contraste)



Parénquima cerebral sin alteraciones.
Sistema ventricular configuración normal
y simétrico.
No sangrado intracraneal
No ocupación de senos paranasales



No ocupación de oído medio ni
celdillas mastoideas
CAI sin alteraciones
Resto sin hallazgos

- Urocultivo (9/2): *E. coli*
- Urocultivo (19/2): *K. Pneumoniae*
- Antígeno neumococo y *Legionella* (orina): negativo
- LCR:
 - Tinción de gram: leucocitos, abundantes linfocitos

PREGUNTA 3

¿Qué prueba en el LCR solicitaría con más urgencia?

1. Antígeno neumocócico
2. PCR herpes
3. Tinta china/Antígeno criptocócico
4. PCR tuberculosis
5. PCR Listeria

- 1. Antígeno neumocócico:  **negativo**
- 2. PCR herpes:  pendiente
- 3. Tinta china:  **negativa**
- 4. PCR tuberculosis:  pendiente

- Antígeno criptocócico: POSITIVO

- LCR: 1/8

- Sangre: 1/32

PREGUNTA 4

¿Tratamiento recomendado?

1. Anfotericina
2. Anfotericina + 5 flucitosina
3. Anfotericina (+ 5 flucitosina) + ampicilina
4. Anfotericina (+ 5 flucitosina) + ampicilina + meropenem
5. Anfotericina (+ 5 flucitosina) + ampicilina + meropenem + aciclovir

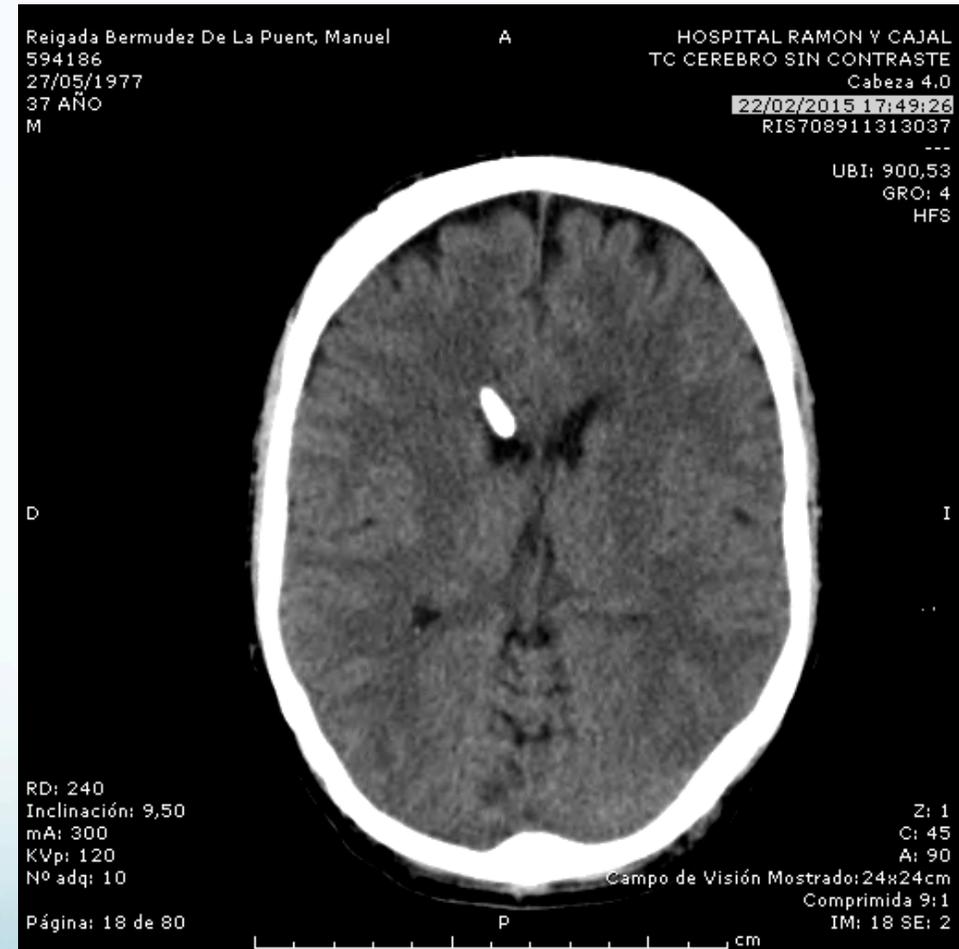
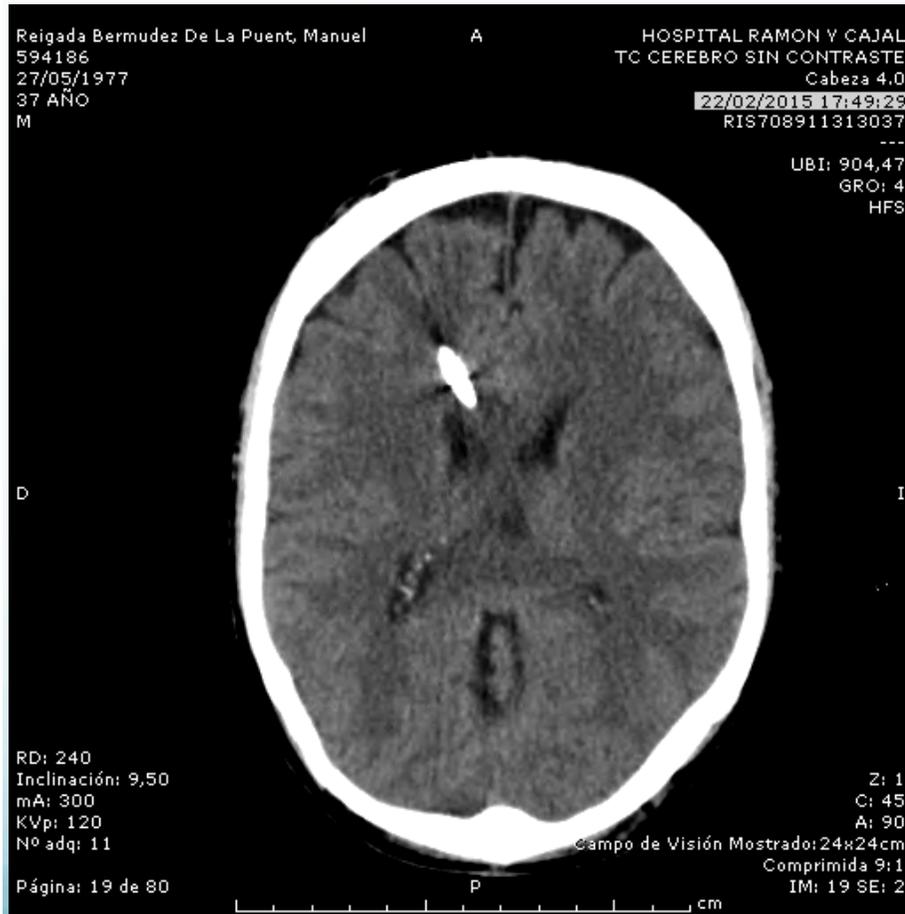
- Se inicia: Ambisome + 5 flucitosina + ampicilina + meropenem + aciclovir (nitropusiato, amlodipino, atenolol por HTA refractaria)(+ Keppra)
- Se mantiene tacrolimus. Se suspende MMF. Se reduce prednisona (5 mg/d)
- Se consulta a Neurocirugía:
 - Se coloca derivación ventricular (amígdala derecha descendida y riesgo de herniación)

PREGUNTA 5

¿Derivación ventricular?

1. A favor
2. En contra

TAC craneal (tras colocación drenaje)



DÍA + 3

- Mejoría neurológica. Extubación
- Ag Criptocócico (LCR): 1/2 ↓
- Ag Criptocócico (sangre): 1/64 ↑
- Resto Microbiología:
 - PCR herpes y TBC (LCR): Negativo
 - Cultivo aerobiosis (LCR): Estéril
 - PCR CMV (sangre y LCR). Negativo
 - PCR VEB (LCR): Positivo
 - HEMOCULTIVOS: estériles
- Analítica (sangre):

Leucocitos:	2000	↓
Neutrófilos:	1800	↓
Linfocitos:	180	↓
- Se mantiene ambisome y meropenem
- Se suspende: 5 flucitosina, ampicilina, meropenem y aciclovir
- Se solicita PCR VEB en sangre
- Se retira derivación ventricular. Pasa a planta

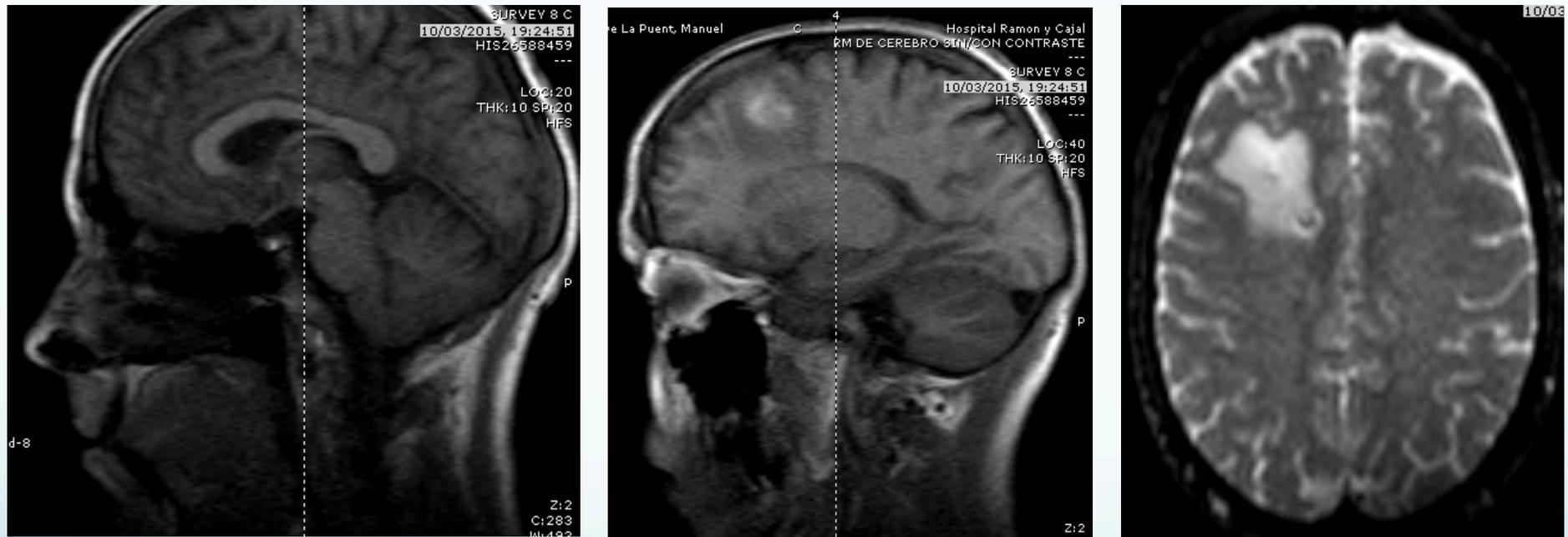
DÍA + 14

- DA Ambisome: 2200 mg
- Neurológico:
 - Falta de concentración y lentitud
- Analítica:
 - Creat: 3,2 CCr: 18 uREA: 179
 - Leuc: 2400 (N: 1300) Pla: 208.000 Niveles Tacrolimus: 4,

	Día 0 (21/2/15)	Día 3 (24/2/2015)	Día +14 (6/3/15)
Leucocitos	221	15	38
Proteinas	309	46	60
Glucosa	40	73	43
Tinta china	-	-	-
Ag criptoc LCR	1/8	1/4	1/2
Ag cripto suero	1/32	1/64	1/64
Cultivo LCR	C. neoformans	C. neoformans	estéril
Hemocultivo	estéril		

- Se difiere el cambio a fluconazol. Se solicita RM

Resonancia Magnética (10/3/15)



Hematoma parenquimatoso en en localización del catéter de drenaje retirado

Día +30 (23/3)

- Sensibilidad *Criptococcus neoformans*:

	CMI (mg/l)
Fluconazol	8,0
Anfotericina B	0,12
Posaconazol	0,06
5 Flucitosina	8,0

Pregunta 6

Actitud terapéutica

1. Se mantiene Ambisome
2. Se cambia a fluconazol
3. Se cambia a posaconazol
4. Se mantiene Ambisome y se inicia fluconazol
5. Se mantiene Ambisome y se inicia posaconazol

Día +30 (23/3/2015)

- Función renal deteriorada (Cr 3,2, Urea: 207)
 - Riesgo de rechazo humoral (+ toxicidad Ambisome).
 - Niveles Tacrolimus: 10,5 ug/ml
 - No se modifica inmunosupresión.
-
- Se inicia POSA 800 mg/d (se mantiene Ambisome)

Día +39 (1/4/15)

- Niveles posaconazol (suero): 1,3 μ g/ml
- No fiebre, no cefalea
- Se mantiene posaconazol (se cambia a tabletas)
- Se suspende Ambisome

Día + 45 (5/4/2015)

POSACONAZOL tabletas 300 mg/d

	Día 0 (21/2/15)	Día 3 (24/2/2015)	Día +14 (6/3/15)	Día +45 (5/4/2015)
Leucocitos	221	15	38	
Proteínas	309	46	60	
Glucosa	40	73	43	
Tinta china	-			
Ag criptoc LCR	1/8	1/4	1/2	
Ag cripto suero	1/32	1/64	1/64	Negativo
Cultivo LCR	C. neoformans	C. neoformans	estéril	
Hemocultivo	Éstéril	Estéril	NR	NR

Alta hospitalaria Hemodiálisis 2 veces/semana

Mes +5 (8/7/2015)

Niveles posaconazol: 1,20 µg/ml

Eco prostática: Próstata homogénea, 17 mm, no abscesos

POSACONAZOL tabletas, 300 mg/d

	Día 0 (21/2/15)	Día 3 (24/2/2015)	Día +14 (6/3/15)	Día +45 (5/4/2015)	Día +135 (8/7/2015)
Leucocitos	221	15	38	NR	4
Proteínas	309	46	60	NR	69
Glucosa	40	73	43	NR	46
Tinta china	-			NR	Negativa
Ag criptoc LCR	1/8	1/4	1/2	NR	Negativo
Ag cripto suero	1/32	1/64	1/64	Negativo	Negativo
Cultivo LCR	C. neoformans	C. neoformans	Estéril	NR	Estéril
Hemocultivo	Éstéril	Estéril	NR	NR	

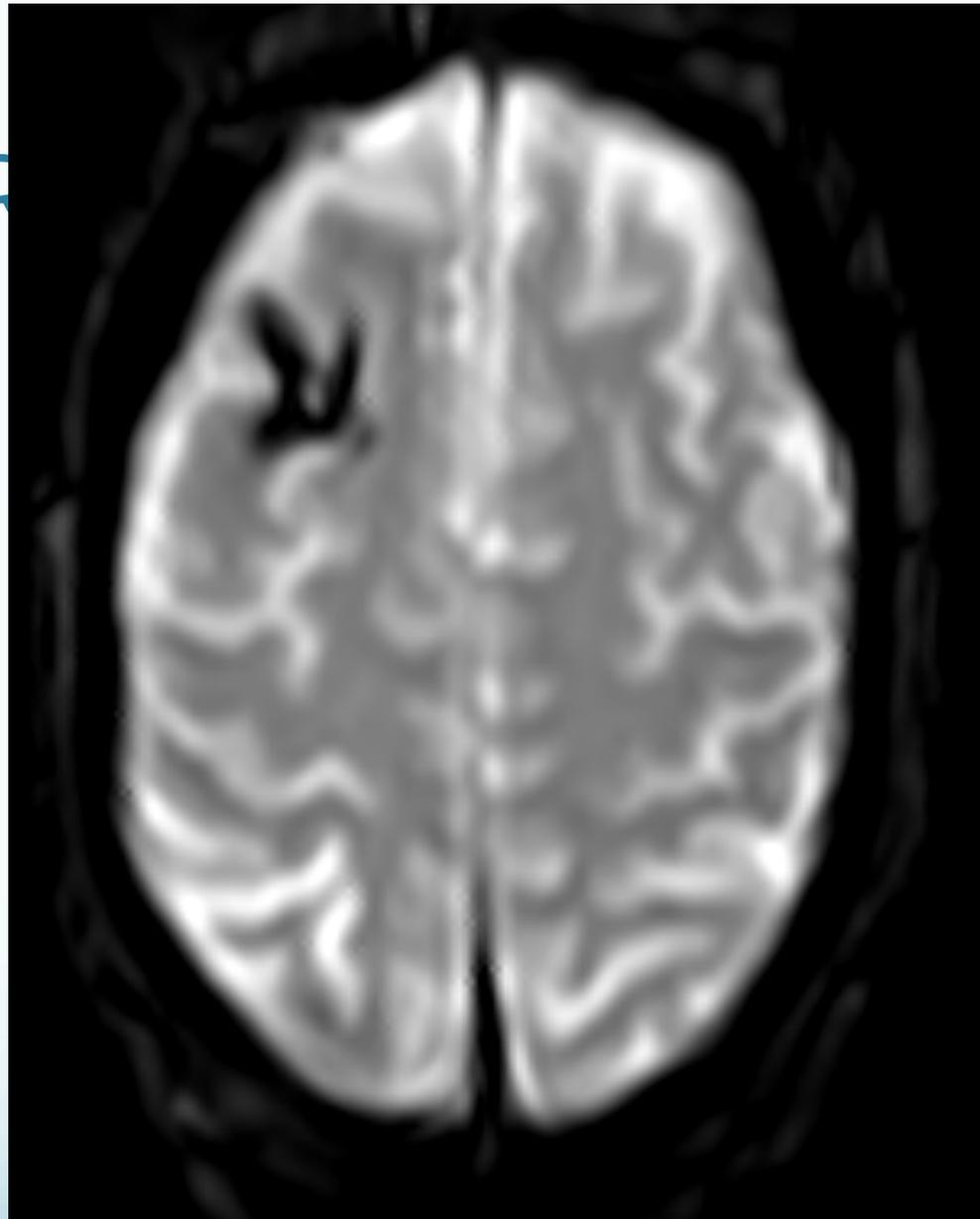
Mes +7 (8/9/2015)

Niveles posaconazol: 0,87 µg/ml

Crisis comicial generalizada (mientras conducía)

	Día 0 (21/2/15)	Día 3 (2/2015)	Día +14 (3/15)	Mes 1,5 (4/2015)	Mes 5 (7/2015)	Mes 7 (9/2015)
Leucocitos	221	15	38	NR	4	
Proteínas	309	46	60	NR	69	
Glucosa	40	73	43	NR	46	
Tinta china	-			NR	Negativa	
Ag criptoc LCR	1/8	1/4	1/2	NR	Negativo	
Ag cripto suero	1/32	1/64	1/64	Negativo	Negativo	1/32
Cultivo LCR	+	+	Estéril	NR	Estéril	
Hemocultivo	Éstéril	Estéril	NR	NR		
Niveles PCZ (ug/ml)				1,3	1,2	0,87

Se añade Valproato. Se mantiene posaconazol



Malacia frontal cortical derecha. Restos de hemosiderina. Siderosis pial leve

Última revisión (19 feb 2016)

Posaconazol 300 mg/d Valproato:

Asintomático. Diálisis

Pendiente de valorar nuevo trasplante renal (4º)

	Día 0 (21/2/15)	Día 3 (2/2015)	Día +14 (3/15)	Mes 1,5 (4/2015)	Mes 5 (7/2015)	Mes 7 (9/2015)	Mes 8 (10/2015)	Mes 9 (nov 2015)	Mes 12 (feb 2016)
Leucocitos	221	15	38	NR	4				
Proteínas	309	46	60	NR	69				
Glucosa	40	73	43	NR	46				
Tinta china	-			NR	Negativa				
Ag criptoc LCR	1/8	1/4	1/2	NR	Negativo				
Ag cripto suero	1/32	1/64	1/64	Negativo	Negativo	1/32	1/16	1/16	Negativo
Cultivo LCR	+	+	Estéril	NR	Estéril				
Hemocultivo	Éstéril	Estéril	NR	NR					
Niveles PCZ (ug/ml)				1,3	1,2	0,87	1,2	1,1	

Criptococo y TOS

- Recomendaciones generales
- Derivación ventricular
- Posaconazol

Cryptococcus (19 especies)

- Especie: neoformans
- 3 variedades:
 - *neoformans neoformans* → Suelo y guano de pájaros
 - *neoformans grubii* → Suelo y guano de pájaros
 - *Neoformans gattii* → Vegetación, eucalipto
- 5 serotipos (A, B, C, D, AD) según estructura capsula

IFI en TOS. TRANSNET. Pappas et al. CID 2010

Tipo IFI	Renal (n=332)	Hepatico (n=378)	Pancreas (n=128)	Pulmonar (n=248)	Cardiaco (n=99)	Intestino (n=22)	Tot 1207
Candidiasis	164 (49%)	255(68%)	97 (76%)	56 (23%)	48 (49%)	19 (85%)	639
Aspergilosis	47 (14)	41 (11%)	6 (5%)	109 (44%)	23 (23%)	0	226
Criptococosis	49 (15%)	24 (6%)	6 (5%)	6 (2%)	10 (10%)	1 (5%)	96
Otros hongos filamentosos	10 (3%)	9 (2,4%)	4 (3,1%)	49 (20%)	7 (7%)	0	79
Micosis endemicas	33 (10%)	17 (5%)	8 (6%)	3 (1%)	3 (3%)	0	64
Zigomicosis	8(2)	9(2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)	28
Otras levaduras	6 1,8%)	9 (2,4%)	5 (3,9%)	0	0	1 (5%)	22
Levaduras no identificadas	3 (0,9)	5 (1,3)	1 (0,8)	6 (2,4)	0	1(5%)	16
Pneumocystis	5 (1%)	0	1 (1%)	4 (2%)	3 (3%)	0	13

CRIPTOCOCOSIS: Aparición tardía (mediana: 575 días)

CRIPTOCOCOISIS en TOS: Factores de riesgo de afectación SNC
Osawa et al. Transplantation 2010

Variable	OR	IC95%	Valor de p
Infección tardía (> 24 m tras tx)	5,0	1,5-17	0,009
Alteración nivel conciencia	7,1	1,2-43	0,033
Antígeno criptocócico en suero > 1:64	8,7	2,5-30	0,001
Funguemia	7,2	1,3-40	0,024

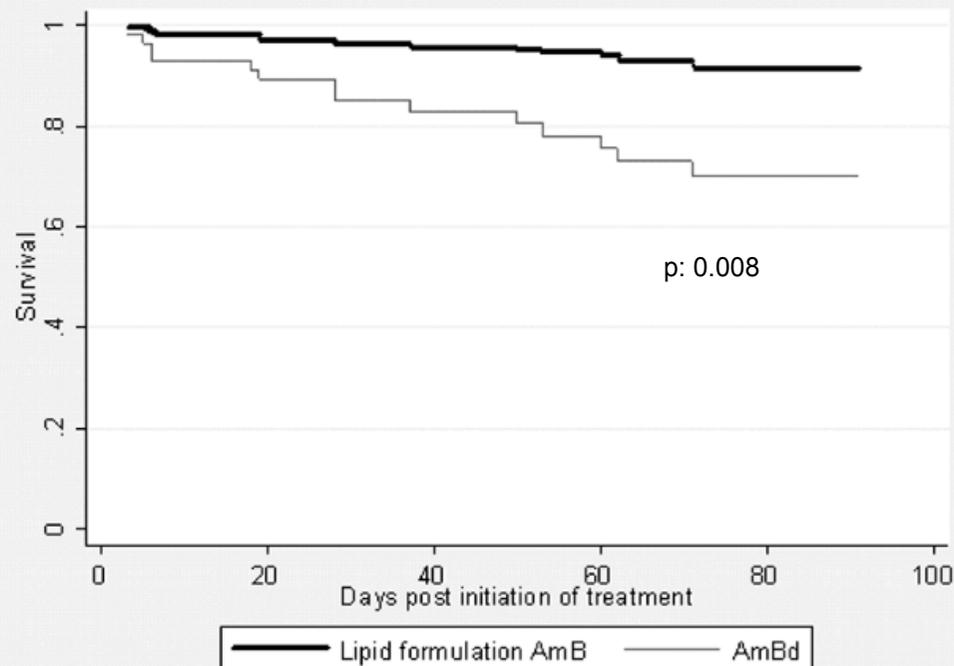
Riesgo según inmunosupresión

Sun et al. Clin Infect Dis 2009

Tipo de inmunosupresión	Incidencia (%)			Valor de p
	Mediana	Rango	Rango intercuartiles	
Regímenes basados en tacrolimus	1,67	0,52-4,6	1.1-4,1	0,6
Regímenes basados en ciclosporina	1,31	0,65-2,8	0,75-2,5	
Pautas con inhibidores de calcineurina	1,49	0,52-4,6	0,75-2,7	0.063
Pautas sin inhibidores de calcineurina	3,2	1,5-5,3	2,0-4,6	
Agentes depleccionadores de linfocitos	2,0	0,64-2,48	0,64-2,48	

Lipid Formulations of Amphotericin B Significantly Improve Outcome in Solid Organ Transplant Recipients with Central Nervous System Cryptococcosis

Hsin-Yun Sun,^{1,21} Barbara D. Alexander,³ Olivier Lortholary,²² Françoise Dromer,²³ Graeme N. Forrest,^{4,a} G. Marshall Lyon,⁵ Jyoti Somani,⁵ Krishan L. Gupta,²⁴ Ramon del Busto,⁶ Timothy L. Pruett,⁸ Costi D. Sifri,⁸ Ajit P. Limaye,⁹ George T. John,²⁵ Goran B. Klintmalm,¹⁰ Kenneth Pursell,¹¹ Valentina Stosor,¹² Michelle I. Morris,¹³ Lorraine A. Dowdy,¹³ Patricia Munoz,²⁶ Andre C. Kalil,¹⁵ Julia Garcia-Diaz,¹⁶ Susan Orloff,¹⁷ Andrew A. House,²⁷ Sally Houston,¹⁴ Dannah Wray,¹⁸ Shirish Huprikar,¹⁹ Leonard B. Johnson,⁷ Atul Humar,^{28,a} Raymund R. Razonable,²⁰ Shahid Husain,^{2,a} and Nina Singh^{1,2}



Factores independientes de mortalidad:

	OR (IC95%)	p
Insuficiencia renal	4,6 (1,02-20,08)	0,04
Funguemia	10,6 (2,1-54,5)	0,004
Anf. lipídica	0,11 (0,02-0,57)	0,008

Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

John R. Perfect,¹ William E. Dismukes,² Françoise Dromer,¹¹ David L. Goldman,³ John R. Graybill,⁴ Richard J. Hamill,⁵ Thomas S. Harrison,¹⁴ Robert A. Larsen,^{6,7} Olivier Lortholary,^{11,12} Minh-Hong Nguyen,⁸ Peter G. Pappas,² William G. Powderly,¹³ Nina Singh,¹⁰ Jack D. Sobel,¹⁰ and Tania C. Sorrell¹⁵

Organ Transplant Recipients

14. For central nervous system (CNS) disease, liposomal AmB (3–4 mg/kg per day IV) or ABLC (5 mg/kg per day IV) plus flucytosine (100 mg/kg per day in 4 divided doses) for at least 2 weeks for the induction regimen, followed by fluconazole (400–800 mg [6–12 mg/kg] per day orally) for 8 weeks and by fluconazole (200–400 mg per day orally) for 6–12 months (B-II). If induction therapy does not include flucytosine, consider LFAmB for at least 4–6 weeks of induction therapy, and liposomal AmB (6 mg/kg per day) might be considered in high-fungal burden disease or relapse (B-III).

Recomendaciones de manejo de criptococosis en TOS. Consenso SEIMC

Tabla 4
Resumen de recomendaciones de tratamiento de la criptococosis en el trasplante de órgano sólido

Tipo de infección	Fármacos	Duración	Evidencia
Infecciones de SNC, o bien	AmB-L (3-4 mg/kg/día) o ABDC (5 mg/kg/d)	≥ 2 semanas ^a (inducción)	B-II B-II
Infección moderadamente grave o grave sin afectación de SNC o infección diseminada (afectación > 1 localización no contigua) sin afectación de SNC	Más Flucitosina (100 mg/kg/día) dividido en 4 tomas ^b Seguido de Fluconazol 400-800 mg/día	8 semanas (consolidación)	B-II
Enfermedad grave pulmonar, en ausencia de cualquier evidencia clínica de infección extrapulmonar o criptococosis diseminada	Seguido de Fluconazol 200- 400 mg/día	6-12 meses (mantenimiento)	B-III
Infección leve-moderada sin afectación de SNC	Fluconazol 400 mg al día	6-12 meses	

Recomendaciones de manejo de criptococosis en TOS. Consenso SEIMC

Tabla 5
Recomendaciones para el manejo de las complicaciones de la criptococosis

Estrategias	Comentarios	Evidencia
PERSISTENCIA		
Prolongar inducción	Cultivos positivos tras 4 semanas de tratamiento Reinstaurar fase de inducción de tratamiento primario durante un tiempo más prolongado (4-10 semanas)	B-III
Usar dosis altas de anfotericina B	Aumentar la dosis de anfotericina B convencional si era < 0,7 mg/kg a 1 mg/kg/día iv; o de anfotericina B liposomal si era < 3 mg/kg/día a 6 mg/kg/día, Considerar el tratamiento de combinación	B-III
Usar combinación con flucitosina Usar dosis altas de fluconazol	Si es intolerante a polienos, usar dosis altas de fluconazol (800 mg/día) combinado con flucitosina (100 mg/kg/día, dividido en 4 dosis)	B-III
Combinar anfotericina B + fluconazol	Si es intolerante a flucitosina, combinar anfotericina B convencional (0,7 mg/kg/d) con fluconazol (800 mg (12 mg/kg/día)	B-III
Monitorizar CMI	Monitorizar cambios en la CMI de la cepa aislada en la persistencia o recaída respecto a la basal. <u>El aumento de tres o más diluciones debe hacer sospechar resistencia. Una CMI fluconazol >16 µg/ml o CMI flucitosina >32 deben ser consideradas resistentes y deben usarse fármacos alternativos</u>	B-III
Inmunoterapia	Usar interferón-gamma recombinante a dosis de 100 µg/m ² para adultos > 50 kg 3 veces a la semana, durante 10 semanas y con tratamiento antifúngico concomitante	B-III
Poco eficaz- no recomendado	Usar anfotericina B intratecal Aumentar las dosis de azoles si es resistente	

Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis

John R. Graybill,¹ Jack Sobel,³ Michael Saag,⁴
Charles van der Horst,⁵ William Powderly,⁶
Gretchen Cloud,⁴ Laura Riser,⁴ Richard Hamill,²
William Dismukes,⁴ and the NIAID Mycoses Study
Group and AIDS Cooperative Treatment Groups

Clinical Infectious Diseases 2000;30:47–54

From the ¹Infectious Diseases Section, South Texas Veterans Health Care System, Audie L. Murphy Memorial Veterans Hospital Division, San Antonio; ²Houston Veterans Administration Hospital, Houston, Texas; ³Wayne State University, Detroit, Michigan; ⁴University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; ⁵University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ⁶Washington University, St. Louis, Missouri; ⁷Texas; and National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

This study was undertaken to characterize the laboratory and clinical course of patients with AIDS and cryptococcal meningitis who had normal or elevated cerebrospinal fluid (CSF) pressure. Data were obtained retrospectively from a randomized multicenter quasifactorial phase III study comparing amphotericin B with or without flucytosine in primary treatment of cryptococcal meningitis. CSF pressure was measured before treatment and at 2 weeks. Repeated lumbar punctures were done to drain CSF and to reduce pressure. Patients with the highest baseline opening pressures (≥ 250 mm H₂O) were distinguished by higher titers of cryptococcal capsular polysaccharide antigen in CSF; more frequently positive India ink smears of CSF; and more frequent headache, meningismus, papilledema, hearing loss, and pathological reflexes. After receiving antifungal therapy, those patients whose CSF pressure was reduced by >10 mm or did not change had more frequent clinical response at 2 weeks than did those whose pressure increased >10 mm ($P < .001$). Patients with pretreatment opening pressure <250 mm H₂O had increased short-term survival compared with those with higher pressure. We recommend that opening pressures ≥ 250 mm H₂O be treated with large-volume CSF drainage.

Original Article

DOI: 10.5582/bst.2014.01070

The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalusLi Liu¹, Renfang Zhang¹, Yang Tang¹, Hongzhou Lu^{1,2,3,*}

All patients had signs and symptoms of increased ICP, including headaches, nausea, and vomiting. Seven patients (77.78%) had visual loss due to persistent papilledema. The median time from diagnosis of cryptococcal meningitis to VP shunting in the 9 patients was 5 months (range 0.5-12.5 months). Seven patients (77.78%) had good outcomes, with recovery from 1 month to 48 months. Two patients had poor outcomes; one died six months after shunting due to severe adverse reactions to antiretroviral drugs, and the other died two weeks after surgery. Patients with intracranial hypertension and HIV-associated cryptococcal meningitis who cannot tolerate cessation of external lumbar CSF drainage or frequent lumbar punctures may be eligible for VP shunt placement, despite severe immunosuppression and persistent CSF cryptococcal infection.

Recomendaciones de manejo de criptococosis en TOS. Consenso SEIMC

Aguado et al. EIMC 2011

Medición de presión LCR al diagnóstico	Al diagnóstico se recomienda tener PL de control, aunque si hay signos o síntomas focales debe ser retrasada dependiendo de TC o RMN	B-II
Fase de inducción	Drenaje mediante punciones lumbares repetidas para conseguir reducir al 50% la presión de apertura si es muy alta; o conseguir presión normal ≤ 20 cm	B-II
Persistencia de presión elevada	Drenajes lumbares diarios hasta conseguir estabilización de presión LCR y síntomas durante ≥ 2 días; si persiste considerar drenaje lumbar o ventriculostomía	B-III
Elevación prolongada de presión LCR	Si está recibiendo tratamiento apropiado y fracasan medidas más conservadoras- colocación de derivación ventriculoperitoneal	B-III
Otras medidas no eficaces	La utilización de manitol, acetazolamida o corticoides para disminuir la PIC	

Presión intracraneal elevada	Presión de apertura LCR ≥ 25 cm H₂O
Estrategias	Comentarios
MEDICION DE PRESION LCR AL DIAGNOSTICO	Al diagnóstico se recomienda tener PL de control, aunque si hay signos o síntomas focales debe ser retrasada dependiendo de TC o RMN
FASE DE INDUCCION	Drenaje mediante punciones lumbares repetidas para conseguir reducir al 50% la presión de apertura si es muy alta; o conseguir presión normal ≤ 20 cm
PERSISTENCIA DE PRESION ELEVADA	Drenajes lumbares diarios hasta conseguir estabilización de <u>presión</u> LCR y síntomas durante ≥ 2 días, si persiste considerar drenaje lumbar o <u>ventriculostomia</u>
ELEVACION PROLONGADA DE PRESION LCR	Si está recibiendo tratamiento apropiado y fracasan medidas más conservadoras- colocación de derivación <u>ventriculoperitoneal</u>
OTRAS MEDIDAS NO EFICACES	La utilización de manitol, <u>acetazolamida</u> o corticoides para disminuir la PIC

Tabla basada en las recomendaciones de Perfect CID 2010

***Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole**

A. Espinel-Ingroff,^a A. I. Aller,^b E. Canton,^c L. R. Castañón-Olivares,^d A. Chowdhary,^e S. Cordoba,^f M. Cuenca-Estrella,^g A. Fothergill,^h J. Fuller,ⁱ N. Govender,^j F. Hagen,^k M. T. Illnait-Zaragozi,^l E. Johnson,^m S. Kidd,ⁿ C. Lass-Flörl,^o S. R. Lockhart,^p M. A. Martins,^q J. F. Meis,^r M. S. C. Melhem,^q L. Ostrosky-Zeichner,^s T. Pelaez,^t M. A. Pfaller,^u W. A. Schell,^v G. St-Germain,^w L. Trilles,^x and J. Turnidge^y

TABLE 6 ECVs and percentages of isolates of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex above each triazole WT distribution obtained in 3 to 18 laboratories by the CLSI M27-A3 broth microdilution method

Species	Genotype ^a	Antifungal Agent	Mode (μg/ml) ^b	ECV (μg/ml) (% of observations above each statistical ECV or non-WT) ^c		
				Statistical ECV >95%	Statistical ECV >97.5%	Statistical ECV >99%
<i>C. neoformans</i>	Nontyped isolates	Fluconazole	4	16 (1.7)	16 (1.7)	32 (0.5)
		Itraconazole	0.12	0.5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
		Posaconazole	0.12	0.25 (5.7)	0.5 (1.3)	0.5 (1.3)
		Voriconazole	0.06	0.25 (3.5)	0.25 (3.5)	0.5 (0.9)
	VNI	Fluconazole	4	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (1.1)
		Itraconazole	0.12	0.25 (1.1)	0.5 (0)	0.5 (0)
		Posaconazole	0.06	0.25 (0.3)	0.25 (0.3)	0.25 (0.3)
		Voriconazole	0.06	0.25 (2.4)	0.25 (2.4)	0.5 (0.6)
	VNIII	Fluconazole	4	16 (1.9)	16 (1.9)	32 (0)
		Voriconazole	0.06	0.25 (2)	0.25 (2)	0.5 (0)
	VNIV	Voriconazole	0.03	0.12 (5.7)	0.12 (5.7)	0.12 (5.7)
	<i>C. gattii</i>	Nontyped isolates	Fluconazole	4	8 (9.5)	8 (9.5)
Itraconazole			0.12	0.5 (0)	0.5 (0)	1 (0)
Posaconazole			0.12	0.5 (1.5)	0.5 (1.5)	1 (0)
Voriconazole			0.06	0.25 (5.1)	0.5 (0)	0.5 (0)
VGI		Fluconazole	4	8 (1.2)	16 (0)	16 (0)
		Itraconazole	0.25	0.5 (0.4)	0.5 (0.4)	1 (0)
		Posaconazole	0.12	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	1 (0)
		Voriconazole	0.12	0.5 (0)	0.5 (0)	1 (0)
VGII		Fluconazole	8	32 (6.9)	32 (6.9)	64 (1)
		Itraconazole	0.12	0.5 (2.1)	0.5 (2.1)	1 (0)
		Voriconazole	0.12	0.25 (4.1)	0.5 (0)	0.5 (0)
VGIIa		Fluconazole	4	8 (4)	16 (1)	16 (1)
		Voriconazole	0.12	0.25 (2.5)	0.25 (2.5)	0.25 (2.5)
VGIII		Fluconazole	4	8 (2.3)	8 (2.3)	16 (0)
		Itraconazole	0.25	0.5 (4.5)	1 (0)	1 (0)
VGIV		Fluconazole	8	16 (4.7)	32 (0)	32 (0)
		Itraconazole	0.5	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (0)



***Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Amphotericin B and Flucytosine**

A. Espinel-Ingroff,^a A. Chowdhary,^b M. Cuenca-Estrella,^c A. Fothergill,^d J. Fuller,^e F. Hagen,^f N. Govender,^g J. Guarro,^h E. Johnson,ⁱ C. Lass-Flörl,^j S. R. Lockhart,^k M. A. Martins,^l J. F. Meis,^{f,m} M. S. C. Melhem,^l L. Ostrosky-Zeichner,ⁿ T. Pelaez,^o M. A. Pfaller,^p W. A. Schell,^q L. Trilles,^r S. Kidd,^s and J. Turnidge^{s,t}

TABLE 3 ECVs for amphotericin B and flucytosine against the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex obtained in 3 to 16 laboratories by the CLSI M27-A3 broth microdilution method

Species ^a	Antifungal agent ^b	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Calculated ECV ($\mu\text{g/ml}$) comprising the following proportion of the statistically modeled population for each MIC distribution ^d :		
		Range	Mode ^c	$\geq 95\%$	$\geq 97.5\%$	$\geq 99\%$
<i>C. neoformans</i> Nontyped VNI	AMB	≤ 0.03 –4	0.25	1	1	2
		≤ 0.03 –2	0.25	0.5	1	1
<i>C. neoformans</i> Nontyped VNI	FCT	0.125– ≥ 64	4	16	16	32
		0.06– ≥ 64	4	8	8	16
<i>C. gattii</i> (nontyped)	AMB	0.06–1	0.5	1	1	2
		0.03–1	0.25	0.5	0.5	0.5
		0.125–2	0.5	1	1	2
		0.06–1	0.25	0.5	1	1
<i>C. gattii</i> (nontyped)	FCT	0.25–8	1	4	8	8
		0.125– > 64	2	4	4	4
		0.25– ≥ 64	2	16	16	16

Meningitis Due to *Cryptococcus neoformans*: Treatment with Posaconazole^S

Veronica G. Flores^{*}, Rosa M. Cervantes Tovar, Patricia G. Zaldivar and Enrique A. Martínez

Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., Mexico

Successful Treatment of Cryptococcal Meningitis with a Combination of Liposomal Amphotericin B, Flucytosine and Posaconazole: Two Case Reports

V. ESPOSITO, R. VIGLIETTI, M. GARGIULO, R. PARRELLA,
M. ONOFRIO, V. SANGIOVANNI, D. AMBROSINO and A. CHIRIANNI

III U.O. di Malattie Infettive A.O. “Cotugno”, Napoli, Italy

Q J Med 2013; **106**:361–362
doi:10.1093/qjmed/hcs133 Advance Access Publication 28 July 2012

Case report

QJM

Posaconazole as successful treatment for fungemia due to *Cryptococcus albidus* in a liver transplant recipient

K.O. CLEVELAND¹, M.S. GELFAND¹ and V. RAO²

*From the*¹*Department of Medicine, 1325 Eastmoreland Avenue, Suite 460, Memphis, TN 38104 and*
*2**Department of Surgery, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA*

Address correspondence to K.O. Cleveland, 1325 Eastmoreland Avenue, Suite 460, Memphis, TN 38104, USA.
email: kcleveland@uthsc.edu

Posaconazole for Chronic Refractory Coccidioidal Meningitis

Rebecca Schein,¹ James Homans,¹ Robert A. Larsen,² and Michael Neely¹

¹Maternal Child and Adolescent Center for Infectious Diseases and Virology, Department of Pediatrics, and ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles

Clinical Infectious Diseases 2011;53(12):1252–4

Coccidioidal meningitis is a potentially lethal infection. Disease progression while taking fluconazole is a common complication and safe, effective, alternative treatments are limited. Posaconazole therapy resulted in symptomatic and laboratory improvement in 2 patients and clinical improvement in a third patient with chronic, previously unresponsive coccidioidal meningitis.

