

Criptococosis del sistema nervioso central

Estudio de 32 casos 1975 - 1991

Ignacio Vergara, Myriam Saavedra, Jaime Saravia, Guillermo González,
Pablo Lorenzana, Carlos Acosta, Sonia Cuervo, Gloria Pardo, Gabriel Toro

Este es el segundo estudio sobre criptococosis del sistema nervioso central (SNC) realizado en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá; corresponde al período 1975-1991 y comprende 32 casos. Llama la atención en este período el aumento de la frecuencia de esta enfermedad en esta institución en los últimos tres años y su asociación con el SIDA (cinco casos). Los principales síntomas y signos observados fueron: cefalea (26/32), alteraciones de conciencia (23/32), náuseas y vómito (19/32), signos meníngeos (18/32), fiebre (14/32) y papiledema (15/32). El diagnóstico se confirmó por uno o varios de los siguientes estudios: examen directo del LCR (tinta china) positivo en 75%, cultivo positivo del LCR en 96%, aglutinación de látex positiva en LCR en 90%, aglutinación de látex positiva en suero en 72% y hallazgos histopatológicos demostrativos de la criptococosis a nivel del SNC en nueve casos de autopsia. Se analizan la alta mortalidad (21/32 casos) y las dificultades del tratamiento.

INTRODUCCION

La criptococosis es una enfermedad sistémica producida por un hongo, el *Cryptococcus neoformans*. La infección inicial es de localización

pulmonar y a partir de ésta se disemina a otros órganos con especial preferencia por el cerebro, donde causa meningoencefalitis y muy rara vez lesiones focalizadas granulomatosas conocidas como criptocomas (1-7). En 1894 Busse y Buschke en 1896 informaron los primeros casos de infección humana en Europa (1) y Sanfelice en 1896 reconoció el hongo como una nueva especie de levadura que denominaron *Saccharomices hominis*; lo aisló del jugo de frutas fermentadas y además demostró que era patógeno para el cobayo (1,2). En 1901 Villemin estudió el microorganismo y lo denominó *Cryptococcus neoformans* (1,2). Emmos (1) en 1950 aisló la levadura del suelo y realizó estudios que demostraron la presencia del *C. neoformans* en las excretas de los canarios y palomas. En la actualidad se sabe que se encuentra en diferentes animales sanos y que también puede colonizar el intestino del hombre sano. En 1987 Swinne y De-Vroey (8) demostraron que los árboles o la madera son el hábitat natural del hongo y es a partir de ellos que se siembran o contaminan otros medios ambientes.

En Colombia no hay estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia de la criptococosis del sistema nervioso. En 1954 Lichtemberger y Fajardo (9) publicaron el primer caso de esta entidad en el país, luego Buitrago en 1960 (10) publicó otro caso y así en forma esporádica aparecieron en revistas médicas colombianas casos aislados de criptococosis del SNC (11-19); Peña (20), Pedraza (21) y Toro y col (22) presentaron estudios anatomopatológicos de esta entidad; este último es el primer informe de criptococosis del Centro Hospitalario San Juan de Dios (CHSJD) (22) de siete casos de autopsia. En 1977 Greer y Polanía (23) publicaron 12 casos diag-

Dr. Ignacio Vergara García: Profesor Asociado de Neurología; Dra. Myriam Saavedra Estupiñán: Instructora de Neurología y Neuro-Oftalmología; Dr. Jaime Saravia Gómez: Profesor Asociado de Medicina Interna; Dr. Guillermo González Manrique: Residente IV de Neurología; Dr. Pablo Lorenzana Pombo: Profesor Asociado de Neurología; Dr. Carlos Acosta Navarro: Especialista en Medicina Interna. Ibagué; Dra. Sonia Cuervo Maldonado: Instructora de Medicina Interna; Lic. Gloria Pardo: Microbióloga. Dr. Gabriel Toro González: Profesor Titular de Patología. Unidades de Neurología y Patología Infecciosa Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Centro Hospitalario San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, D.C.

Solicitud de separatas al Dr. Vergara.

nosticados en el Hospital Universitario del Valle y presentaron una revisión de los 53 casos publicados en Colombia hasta entonces. En 1981 y 1987 Castañeda y col (24-26) publicaron su experiencia en el diagnóstico de la criptococosis del SNC en el Instituto Nacional de Salud; resaltaron el aumento en la frecuencia de la enfermedad en los últimos años y demostraron los beneficios de los nuevos métodos diagnósticos; este grupo estudió la serotipificación del *C. neoformans* en el medio ambiente y su relación con los aislamientos clínicos (26).

El aumento del número de casos diagnosticados en los dos últimos años coincide con el aumento en la prevalencia del SIDA que de acuerdo con los datos de diciembre de 1991 del Ministerio de salud en el país suma un total de 1.274 infectados asintomáticos y 2.017 enfermos. De estos últimos, 1.070 se han presentado en Bogotá. Las autoridades de salud son conscientes de que existe un subregistro notorio de la enfermedad y de que el número de casos puede ser hasta diez veces mayor. La asociación registrada SIDA-criptococosis y el conocimiento del comportamiento del SIDA en nuestro país (27-29), nos hace prever el aumento en la frecuencia de ambas enfermedades.

El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo de los casos de criptococosis del SNC diagnosticados en el CHSJD de Bogotá entre 1975 y 1991, estudiados por los autores. La incidencia de la entidad y su asociación con el SIDA justifican esta revisión con el objetivo de aproximarnos al conocimiento del comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de criptococosis del SNC estudiados por las Unidades de Neurología y Patología infecciosa del CHSJD, desde 1975 a diciembre de 1991 (Tabla 1).

Se aceptó el diagnóstico de criptococosis del SNC, en el paciente que reunió más de uno o todos de los siguientes criterios: 1. Cuadro clínico compatible con meningitis linfocitaria. 2. Examen del LCR en fresco positivo para levaduras

Tabla 1. Características sociobiológicas en 32 casos de criptococosis del SNC (1975-1992).

Caso	Año	Sexo	Edad (años)	Profesión
1	1978	F	55	Hogar
2	1979	M	42	Agricultor
3	1980	F	27	Hogar
4	1981	F	34	Hogar
5	1981	M	18	Agricultor
6	1983	F	29	Hogar
7	1984	M	51	Alfarero
8	1986	F	15	Hogar
9	1986	F	36	O. Domésticos
10	1986	F	39	Hogar
11	1986	F	29	Hogar
12	1986	M	60	Agricultor
13	1986	M	76	Agricultor
14	1987	M	45	Albañil
15	1987	M	60	Agricultor
16	1987	F	33	Hogar
17	1988	M	53	Albañil
18	1988	M	60	Artista
19	1988	M	37	Médico
20	1989	F	35	Hogar
21	1989	M	43	Comerciante
22	1989	M	50	Comerciante
23	1989	M	26	Empleado
24	1990	F	30	Hogar
25	1991	M	27	Abogado
26	1990	M	24	Universitario
27	1991	M	26	Estilista
28	1991	M	56	Cesante
29	1991	M	54	Construcción
30	1991	M	52	Carpintero
31	1992	M	32	Músico.
32	1992	M	52	Cesante

(tinta china) con morfología sugestiva de *C. neoformans*. 3. Cultivo del LCR en medio de Sabouraud positivo para *Cryptococcus neoformans*. 4. Aglutinación de látex positiva para antígeno capsular del *Cryptococcus* en LCR, con un título igual o superior a 1/8. 5. Lesiones histopatológicas sugestivas y presencia del microorganismo en el estudio anatomopatológico del SNC.

RESULTADOS.

Se encontraron 32 casos, 21 hombres y 11 mujeres, con una edad promedio de 40 años y un rango entre los 18 y 60 años. Su profesión fue variada, la más frecuente fue el hogar 10/32 y la

agricultura 5/32. De los 14 pacientes observados en los últimos tres años, cinco fueron homosexuales masculinos y tenían SIDA.

Los factores de riesgo o predisponentes que se identificaron en 13 pacientes fueron los siguientes: cinco tenían SIDA, cinco uso crónico de glucocorticoides, tres con LES y glucocorticoides, dos pacientes con TBC pulmonar, un paciente con diabetes mellitus, asma y uso crónico de glucocorticoides, uno con cáncer y un paciente con artritis reumatoide y tratamiento con glucocorticoides. En 19 pacientes no se logró identificar ningún factor predisponente, ni alteración inmunológica demostrable mediante las diferentes pruebas disponibles en nuestro medio (Figura 1).

Los síntomas observados con más frecuencia fueron la cefalalgia (27/32) y cambios en el estado mental (23/32) que variaron desde estados disfóricos (11/23) y alteraciones de la memoria (5/23), hasta compromiso importante de la conciencia, estupor o coma (6/23) (Figura 2).

Los signos más frecuentes fueron: signos meníngeos (18/32), fiebre (14/32), papiledema (14/32), hiperreflexia generalizada (9/32), parálisis de los pares craneanos (10/32) con mayor frecuencia del séptimo par. Seis pacientes presentaron ataxia y convulsiones generalizadas, uno presentó afasia y otro lesiones ulceradas en la piel (Figura 2).

El cuadro hemático mostró anemia leve y VSG elevada; la radiografía del tórax fue normal en 26/

32, dos casos mostraron cisuritis y adenomegalia derecha, dos infiltrado apical, uno infiltrado intersticial difuso y otro una neoplasia mediastinal (seminoma).

El LCR en la punción lumbar diagnóstica inicial mostró las siguientes características: la presión estuvo por encima de 300 mm H₂O en tres de siete pacientes en los cuales se cuantificó y en cuatro estaba normal. La glucorraquia fue menor de 30 mg en 20 pacientes, estuvo entre 30 y 60 mg en nueve y entre 60 y 100 mg en uno. Las proteínas fueron mayores de 100 mg en 22 pacientes, entre 45 y 100 mg en cuatro y menores de 45 mg en dos.

La celularidad del LCR mostró la siguiente distribución; un paciente menos de cinco células, entre 5 y 50 células seis y mayor de 50 células 22 casos. El porcentaje de linfocitos fue generalmente mayor de 80% y en dos pacientes en que fue mayor el número de neutrófilos, el viraje a predominio de linfocitos se observó en forma rápida en las siguientes punciones lumbares. El aspecto del LCR fue turbio o xantocrómico en 18 pacientes y transparente en siete.

En el estudio microbiológico e inmunológico los principales hallazgos fueron: el examen directo con tinta china se practicó en 31 pacientes, 24 fueron positivos y siete negativos. No se utilizó como criterio de respuesta al tratamiento y en cinco permanece positivo a pesar de la mejoría clínica y del LCR

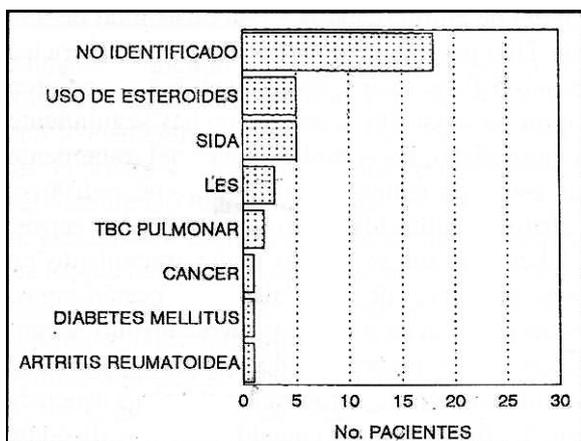


Figura 1. Enfermedades predisponentes en 32 pacientes con criptococosis del SNC (1975-1992).

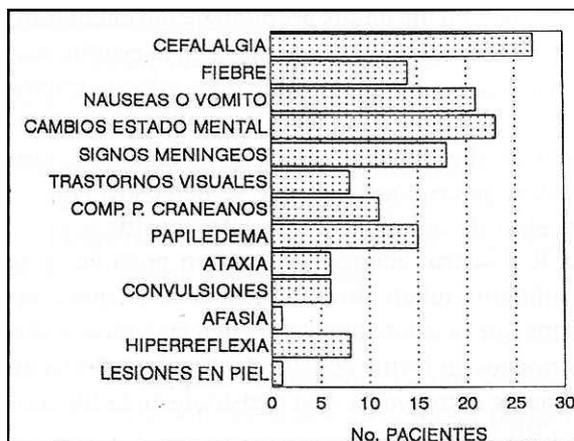


Figura 2. Signos y síntomas en 32 pacientes con criptococosis del SNC (1975-1992).

El cultivo en medio de Sabourad se realizó en 29 pacientes, siendo positivo en 27, negativo en uno y otro no se informó. Los 10 pacientes que mejoraron mostraron negatividad del cultivo entre 15 y 30 días después de iniciado el tratamiento.

La aglutinación de látex en el suero para antígeno de *Cryptococcus* se realizó en 17 pacientes. Tres fueron positivos con títulos menores de 1/8, 11 tuvieron títulos entre 1/8 y 1/1024, tres fueron negativos. Se observó disminución de los títulos con el tratamiento.

La aglutinación de látex en el LCR se realizó en 17 casos; dos fueron positivos pero no diagnósticos, 15 presentaron títulos entre 1/8 y 1/4096. Con el tratamiento se observó disminución paulatina de los títulos hasta obtener negatividad en cinco de los casos curados.

La tomografía computadorizada (TC) se realizó en 20 pacientes, en 11 fue normal, en cinco se observó atrofia cortical, en tres hidrocefalia, uno presentó un granuloma por *Cryptococcus* y otro tenía múltiples hipodensidades parenquimatosas.

Patología

De los 20 pacientes que fallecieron nueve tuvieron estudio anatomopatológico. El caso número 15 que tenía un LCR compatible con meningitis crónica, pruebas de aglutinación de látex para criptococosis en suero y LCR positivas con títulos de 1/32 y cultivo de LCR positivo para *C. neoformans*, no recibió tratamiento específico y falleció al octavo día de sus hospitalización encontrándose una meningitis tuberculosa en el estudio histopatológico. No fue posible demostrar la criptococosis; este paciente tenía en realidad la asociación de dos infecciones en el sistema nervioso central, la criptococosis que se demostró con las pruebas de aglutinación de látex positivas en el LCR y suero, además del cultivo positivo, y la meningitis tuberculosa evidenciada, lo que confirma que ocasionalmente pueden encontrarse dos gérmenes en forma concomitante infectando a un paciente como ya ha sido registrado en la literatura (30).

Los casos restantes mostraron extensos infiltrados linfoplasmocitario en las leptomeninges,

ventriculitis edema cerebral y acúmulos de *C. neoformans* especialmente en las cisternas basales. El paciente número 5, un agricultor de 18 años de edad, sin enfermedad predisponente, dos años antes había recibido tratamiento con anfotericina B por criptococosis meníngea con negativización del cultivo en el LCR: reingresó con diseminación hematógena de la criptococosis y con múltiples lesiones cutáneas de las cuales se aisló el microorganismo en forma abundante; la autopsia confirmó el compromiso sistémico, con evidencia de lesiones en hígado, bazo, suprarrenales, médula ósea, pulmón, riñón y ventrículos cerebrales. No se observó meningitis.

Tratamiento

De los 32 casos, 27 recibieron tratamiento específico; en la actualidad 11 pacientes sobreviven, 16 fallecieron, cinco no alcanzaron a recibir ningún tratamiento específico y fallecieron en forma rápida (Tabla 2). A 15 pacientes se les administró como tratamiento anfotericina B, en dosis que variaron entre 100 mg y 2 g; dentro de este grupo hay cinco pacientes que evolucionaron en forma satisfactoria y nueve murieron; las complicaciones que se presentaron en todos fueron: proteinuria 4/15, síndrome nefrótico 3/15, sepsis 7/15, hipocalcemia 4/15, uno de los cuales tuvo fibrilación ventricular que fue la causa directa de muerte. Era una paciente cuyo cuadro clínico evolucionaba en forma satisfactoria, recibía 0.3 mg/kg día de anfotericina B y una dosis total de 900 mg. Diez pacientes fueron tratados con anfotericina B más 5-fluocitocina, cinco de ellos respondieron en forma satisfactoria aunque no hay seguimiento a largo plazo; las complicaciones del tratamiento en estos pacientes fueron: síndrome nefrótico, nefritis, hepatitis tóxica, trombocitopenia y sepsis. El ketoconazol se utilizó como tratamiento en ocho pacientes, de los cuales cuatro están vivos; es necesario aclarar que este medicamento se consideró como tratamiento de sostén después de la administración de anfotericina B sola o asociada con 5-fluocitocina y cuando aún no se disponía de otros imidazoles. El fluconazol se utilizó como droga única en tres casos, no se obtuvo mejoría

Tabla 2 Tratamiento y complicaciones en 32 casos de criptococosis del SNC (1975-1992).

Caso	Anfoter- ricina	Anfotericina + 5 fluocitosina	Ketoco- nazol	Fluco- nazol	Dosis Total (g) Anfotericina	Complicaciones	Resultado Final
1	-	-	-	-	-	-	Murió Autopsia
2	+	-	-	-	1.5	S. nefrótico, sepsis	Murió 1.5 meses
3	+	-	-	-	1.8	I. renal, sepsis	Murió dos meses
4	+	-	-	-	2.5	S.nefrótico	Murió 2.5 meses
5	+	+	-	-	-	Tratamiento previo	Murió autopsia
6	+	-	+	-	1.9	S.nefrótico. I. respiratoria	Murió 1.5 meses
7	+	-	+	-	0.517	-	Mejoría 5 años, control
8	-	+	-	-	2.5	Proteinuria	Mejoría 3 meses
9	-	+	-	-	2.4	Proteinuria, sepsis	Murió 3 meses
10	-	+	-	-	1.2	Proteinuria, sepsis	Murió 2 meses
11	+	-	-	-	-	Sepsis, endocarditis	Murió autopsia
12	-	-	-	-	-	-	Murió autopsia
13	-	+	-	-	-	-	Murió autopsia
14	-	+	+	-	2	S.nefrótico	Mejoría 4 meses
15	-	-	-	-	-	-	Murió 8 días
16	-	+	+	-	2.4	Trombocitopenia, s.nefrótico, sepsis	Mejoría tres meses
17	-	+	+	-	3	Nefritis, sepsis, hepatitis tóxica	Mejoría 3 meses
18	+	-	-	-	0.1	-	Murió 6 días
19	-	+	-	-	-	Necrosis tumoral, sepsis	Murió 32 días
20	+	-	-	-	0.925	Muerte súbita, Fv, hipokalemia	Murió 2 meses
21	+	-	+	+	2	TBC pulmonar, tto.	Vivo sin secuelas
22	-	+	-	-	0.850	No	Vivo sin secuelas
23	-	-	-	-	-	-	Murió 3 días
24	+	-	-	+	0.4	Hipokalemia, sepsis	Murió autopsia
25	+	-	-	-	0.1	No	Murió 6 días
26	+	-	-	-	2	Sepsis	Mejoría control LES
27	+	-	-	+	1	Neumotórax	Salida voluntaria, murió 1 mes
28	+	-	-	-	0.1	Neumonía por pneumocitis	Murió 10 días
29	+	-	-	-	1.5	No	Vivo en control
30	+	-	-	-	1.5	Hipokalemia	Vivo en control, hidrocefalia
31	+	-	-	-	1.8	Hipokalemia, sepsis, pneumotórax	Vivo secuelas ojos, oídos
32	-	-	-	-	-	-	Murió 3 días

clínica en ninguno y los pacientes debieron ser tratados luego con anfotericina B, de éstos sólo uno se encuentra vivo. En total, de los 32 pacientes 11 viven y 21 murieron; las complicaciones del tratamiento fueron frecuentes, en 11 pacientes se presentaron complicaciones renales y sepsis. De los pacientes que respondieron en forma favorable al tratamiento solamente dos no presentaron complicaciones inherentes a él. El seguimiento durante tres años se ha hecho a tres pacientes, uno de los cuales recibió anfotericina B semanal durante un año. Dos pacientes tienen un seguimiento menor a un año, están trabajando y tienen un déficit neurológico mínimo. Los otros, por vivir

en áreas muy distantes de Bogotá, se han perdido para el seguimiento. Los pacientes 29 y 30 observados en diciembre de 1991 han terminado el tratamiento recientemente y están en observación. El paciente 31 presentó como secuelas disminución importante de la agudeza visual y auditiva y tiene dos meses de observación.

DISCUSION

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura con reproducción sexual y cuya forma perfecta pertenece al género *Filobasidiella*. (30) Tiene dos variedades: *neoformans* y *gattii* con cuatro serotipos A, B, C y D; los serotipos A y D pertenecen

a la variedad *neoformans* y los serotipos B y C a la variedad *gattii* (23,31). Esta última es más agresiva y resistente al tratamiento (25,25). El caso 22 procedente de Tame (Arauca) es uno de los pocos informados en nuestro país de infección por la variedad *gattii*, según la tipificación hecha en los laboratorios del Instituto Nacional de Salud; clínicamente presentó especiales dificultades para el tratamiento. La levadura tiene entre cuatro y diez micras de diámetro y está rodeada de una gruesa cápsula de polisacáridos de 5 a 30 micras de ancho, con actividad antigénica y considerada como el principal factor de virulencia del hongo identificado hasta la fecha (1,2). Su temperatura óptima de crecimiento es de 30° centígrados, aunque crece bien a 37°. El medio de cultivo más usado es el de Sabouraud (2,3); las variedades pueden ser separadas por la serotipificación de sus patrones de crecimiento en agar azul de canavanina-glicinabromotimol. (7)

Epidemiología

La criptococosis tiene distribución mundial (1). Los casos de criptococosis cerebral han sido informados en todas partes del mundo, considerándose la infección micótica más frecuente del SNC (2, 3); la principal forma de transmisión aceptada es la inhalación por aerosol, no se ha documentado transmisión hombre a hombre, ni se han demostrado reservorios animales (3). La criptococosis es considerada como una infección oportunista, cuya frecuencia se ha incrementado en forma muy importante con el aumento de pacientes inmunosuprimidos tales como los afectados por SIDA, LES, trasplantes renales, cardíacos y uso de diferentes agentes inmunosupresores, entre otros (32-34); en nuestros casos hubo 13 pacientes (43%) con un factor predisponente identificado, cinco de ellos con SIDA. Sin embargo, la criptococosis puede presentarse en pacientes en los cuales no es posible demostrar otro tipo de patología previa o asociada, aunque se insiste en que debe existir una alteración en la inmunidad celular aún no identificada (7). En 19 de nuestros casos (59%) no fue posible encontrar un factor predisponente. Esta entidad afecta a personas de

todas las edades, aunque su frecuencia en los niños es menor (7) y se presenta con más frecuencia entre 30 y 60 años y con preferencia por el sexo masculino (6).

Patogenia y Patología

La infección por el *C. neoformans* se adquiere por inhalación del microorganismo desde las fuentes ambientales; la mayoría de los pacientes inmunocompetentes pueden limitar la infección en el pulmón o en los ganglios del hilio, lo cual se ha demostrado en casos de infecciones pulmonares asintomáticas, en el hallazgo casual de nódulos criptocócicos subpleurales en la autopsia de pacientes muertos por otras enfermedades, y en los informes relativos a granulomas criptocócicos de ganglios hiliares junto con lesiones criptocócicas subpleurales. En realidad, la mayoría de los pacientes inmunocompetentes controlarán la infección criptocócica pulmonar primaria de la misma manera que la tuberculosis primaria. Estos pacientes suelen evolucionar bien sin ninguna terapéutica antimicótica. (1, 3, 7). La infección puede producir lesiones en diferentes órganos: pulmón, piel, bazo, hígado, suprarrenales, ojos, huesos y articulaciones, riñón y genitales. Sin embargo, es a nivel del SNC donde existe mayor e inexplicable predisposición para la localización de la infección, constituyendo una de las causas más comunes de meningitis crónica. La lesión fundamental es una meningoencefalitis de predominio basal con aspecto macroscópico mucinoso o gelatinoso, que se asocia a una meningitis subaguda o crónica. Es frecuente la lesión simétrica que afecta a los ganglios basales, cuyo aspecto recuerda el de panal de abejas (22, 34). El paciente 15 presentó cultivo positivo y títulos de aglutinación de látex en LCR y suero de 1/32, aunque en la autopsia no fue posible encontrar cambios compatibles con criptococosis, pero sí con TBC del SNC, asociación ya informada por otros autores (30). Este paciente estuvo ocho días hospitalizado y falleció sin recibir tratamiento específico.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la criptococosis tiene tres formas: a) Pulmonar, b) Meningoencefali-

tica, c) Diseminada. La forma pulmonar es la más común, es asintomática en una tercera parte de los pacientes y puede manifestarse por tos y escasa cantidad de esputo, en ocasiones hemoptoico. Además puede presentar dolor torácico, disnea, fiebre, sudoración nocturna y signos sugestivos de pleuritis tales como frote pleural (7); los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar neumonía intersticial (7); en estos casos es útil la determinación del antígeno en el suero (34). La evolución de las lesiones pulmonares es variable, pudiendo progresar, permanecer estables y desaparecer espontáneamente; el diagnóstico se hace por examen del esputo (1-3) y determinación del antígeno en el suero. La criptococosis del sistema nervioso puede tener un curso asintomático, por lo cual es fundamental examinar el LCR de pacientes inmunosuprimidos o en los que se haya aislado, el *C. neoformans* en cualquier localización. Uno de los cuadros clínicos que estamos acostumbrados a observar es el de un paciente con cefalea intensa global que no cede a los analgésicos comunes, con examen clínico y neurológico normal y TC cerebral normal. El LCR sugiere una meningitis crónica y luego el cuadro se acompaña de papiledema, compromiso del sexto par, náusea y vómito. En forma tardía desarrollan signos meníngeos, convulsiones y estado confusional, secundarios a hidrocefalia o ventriculitis. La fiebre prolongada en pacientes inmunosuprimidos debe hacer pensar al médico en la criptococosis. En los pacientes con SIDA hemos observado tres casos de meningoencefalitis fulminante. En otros pacientes la enfermedad progresa mientras se inicia el tratamiento y pueden observarse sobreinfecciones a nivel pulmonar o por bacteremias originadas a partir del catéter central o presentar sepsis u otra complicación de la terapia y fallecen, como ocurrió en ocho de nuestros casos. Los grandes granulomas (criptococomas) son muy raros (34). Sin embargo, cuando se presentan lo hacen como una masa que ocupa espacio, algunas veces puede localizarse a nivel de la médula espinal y de los espacios subdural o epidural raquídeos, con aracnoiditis espinal (34-36). Comparando los síntomas y signos de la serie publicada por Sabbeta

(6) con los encontrados por nosotros se puede observar que la diferencia principal es el mayor número de pacientes con papiledema y el menor número de pacientes febriles en nuestros casos (Tabla 3).

El diagnóstico diferencial debe plantearse con las entidades que producen meningitis linfocitarias, principalmente TBC, sífilis, neurocisticercosis y con otras micosis como paracoccidiodomicosis, histoplasmosis y coccidiodomicosis. Dentro de las causas no infecciosas están la sarcoidosis, la carcinomatosis y las denominadas meningitis asépticas (1, 3, 7, 32).

Formas diseminadas

La criptococemia se ha encontrado asociada principalmente al uso de esteroides en dosis elevadas y con estados de inmunosupresión (34). A partir del pulmón se disemina a la piel, los huesos, las suprarrenales (casos de Toro y col) (22) e inclusive a los ojos donde puede producir coroidoretinitis y endoftalmitis, entre otros (7). Los pacientes 5 y 32 de nuestra serie presentaron esta forma de enfermedad.

Tabla 3. Comparación de los signos y síntomas en dos series de criptococosis del SNC.

Signos y síntomas	Sabbeta (6)	CHSID (1975-1992)
Cefalalgia	84/97 87%	27/32 84%
Fiebre	58/97 60%	14/32 44%
Náuseas, vómito	51/97 53%	20/32 63%
Alteración del Estado Mental	50/97 52%	23/32 72%
Signos Meníngeos	48/97 50%	18/32 56%
Alteraciones visuales	32/97 33%	8/32 25%
Compromiso Nervios Craneales	18/57 32%	10/32 31%
Papiledema	16/57 28%	14/32 44%
Ataxia	25/97 26%	6/32 19%
Convulsiones	4/26 15%	6/32 19%
Afasia	7/71 10%	1/32 4%
Normales	7/71 10%	0/32 0%

Criptococosis y SIDA

La criptococosis es una de las infecciones oportunistas más comunes que se observan en los pacientes con SIDA y su frecuencia varía en las diferentes regiones del mundo, desde 35% en Africa central hasta 7% en los Estados Unidos (7). En nuestro país hay un informe de frecuencia de 8% de criptococosis del SNC en los pacientes afectados por el SIDA (27-29). Los síntomas y signos de la criptococosis con frecuencia pasan desapercibidos y salvo una moderada cefalea, la meningitis puede ser asintomática. De hecho, en todo paciente con SIDA y cefalea persistente debe descartarse la criptococosis. La criptococemia, rara en otros grupos, es frecuente en los pacientes con SIDA (37) y los títulos de antígeno polisacárido son elevados. Se han descrito formas meningoencefálicas agudas fulminantes (7), como se observó en uno de nuestros pacientes. De las dos variedades de *Criptococcus* la *neoformans* es la más frecuente; durante un tiempo se consideró que la variedad *gattii* no infectaba a pacientes con VIH, pero esto ha sido reevaluado en varias publicaciones (7). Los niveles de antígeno en estos pacientes se comportan de manera diferente; en el SIDA permanecen estables o se elevan, mientras que en otros grupos de pacientes su título disminuye con el tratamiento (7). La recurrencia de la criptococosis en este síndrome es muy alta (37, 38), lo cual obliga al tratamiento permanente con alguno de los esquemas utilizados en la actualidad (37-40). En los últimos años, cinco de nuestros pacientes presentaron criptococosis del SNC; la enfermedad fue fatal en todos y la evolución varió entre cuatro días y 10 meses. Uno de estos pacientes presentó mielopatía progresiva por aracnoiditis espinal.

Merece destacarse un cuadro clínico similar al del pseudotumor cerebral (hipertensión endocraneana benigna) encontrado en cinco pacientes los cuales son objeto de otra publicación (41).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y en el estudio del LCR, el cual se comporta como el de una meningitis crónica: la glucosa se en-

cuentra muy disminuida, las proteínas elevadas, la celularidad aumentada a expensas de los linfocitos (1-4, 22, 32, 42) y la presión puede estar moderada a severamente aumentada (7). Debe tenerse en cuenta que el *C. neoformans* puede encontrarse en el LCR aun con un examen citoquímico normal (43) y puede ser necesario recurrir al examen del LCR obtenido por punción lumbar (42). El estudio del LCR en la mayoría de nuestros pacientes permitió orientar el diagnóstico; lo más característico fue encontrar glucorraquia menor de 30 mg, proteínas mayores de 100 mg y celularidad mayor de 50 células por mm³ con predominio de 80% de linfocitos; el aspecto es generalmente xantocrómico. La evolución del LCR durante el tratamiento es hacia una mejoría lenta; sin embargo, las proteínas pueden permanecer por encima de los 100 mg hasta después de un año. En pacientes con papiledema severo, cuando la TC descarta la presencia de una lesión expansiva, se puede realizar la punción lumbar sin ninguna complicación. Se pueden encontrar presiones muy elevadas, aun mayores de 520 mm de H₂O. La punción lumbar puede ser útil además de valorar la respuesta al tratamiento, para disminuir la presión del LCR y aliviar la cefalalgia que no cede con los analgésicos.

El diagnóstico micológico se establece con pruebas como: a) examen directo con tinta china con positividad de 75%, b) cultivo con positividad de 96%. Estos son los principales medios diagnósticos en nuestro hospital en donde 24 de 31 pacientes tuvieron el examen de tinta china positivo y en 28 de 29 los cultivos fueron positivos. En el cultivo se observan colonias mucoides, características, ureasa positiva que crecen en uno a cinco días (2).

Diagnóstico inmunológico. La prueba más útil para el diagnóstico de la criptococosis es la aglutinación de látex para el antígeno polisacárido capsular (24, 25). En el LCR su sensibilidad está entre 90% y 100%, cifra que fué alcanzada en este estudio (18 pruebas positivas en 18 pacientes en que se practicó). Esta prueba descubre de 2.5 a 60 nanogramos de antígeno por ml de líquido corporal e incluso puede ser positiva cuando el cultivo y

las preparaciones en fresco aún son negativas (6), es decir sería positiva antes de que ocurra la respuesta inflamatoria. El estudio de la aglutinación de látex en el suero tiene una positividad informada de 50%; sin embargo, en nuestro estudio, la investigamos en 18 pacientes y fué positiva en 15 (83%). La prueba de aglutinación de látex debe practicarse siempre en LCR y suero. Los títulos de 1/8 o más se consideran positivos (6); en nuestros pacientes hubo títulos hasta de 1/4096. Se debe tener en cuenta que la prueba de aglutinación de látex para el *C. neoformans* puede dar falsos positivos debido al factor reumatoideo (44,45) o a factores inespecíficos, los cuales pueden evitarse por calentamiento del suero a 56° durante tres minutos y de las muestras de LCR a 100° durante 10 minutos, métodos ya estandarizados en casi todos los laboratorios. Cuando sea necesario, puede eliminarse la actividad del factor reumatoide por tratamiento previo de la muestra con 0.003 M ditiotretal, pronasa o 0.1 M Edeta con ebullición (6). La prueba de fijación de complemento aunque tiene alta especificidad es muy poco sensible y ya no se usa. El método de Elisa se encuentra en estudio y es posible que se utilice en el futuro (6).

Es necesario mencionar que en algunos casos comprobados, los cultivos del LCR obtenido por punción cisternal demostraron la presencia de *C. neoformans* mientras que resultaron negativos los cultivos de grandes volúmenes de LCR obtenidos por punción lumbar, lo mismo que las preparaciones en tinta china y las pruebas para antígeno criptocócico (42). Si en los pacientes con meningitis crónica hay sospecha de criptococosis y es imposible confirmar el diagnóstico con exámenes repetidos de LCR se puede apoyar el diagnóstico cultivando el *Cryptococcus* de la orina en la cual se puede obtener una positividad del 35% (6). La positividad de los cultivos en muestras de sangre, médula ósea, esputo, piel y líquido prostático es menor (7),

Tomografía computadorizada (TC) cerebral.

La TC cerebral fue normal en la mitad de los pacientes; las alteraciones más comunes fueron: hidrocefalia y pseudoquistes que son lesiones múltiples, redondeadas que no toman el contraste

y que se localizan de preferencia en los ganglios basales, tálamo o hemisferios cerebrales. La atrofia cortical no es un hallazgo muy frecuente; sin embargo, cinco de nuestros pacientes presentaron esta alteración. El criptococoma tiene características de granuloma (35,36).

Tratamiento

Antes del descubrimiento de la anfotericina B (1953), 75% de los pacientes con criptococosis del SNC fallecían durante el primer año de enfermedad (1). El tratamiento se basa en la administración de anfotericina B más 5-fluocitosina durante cuatro a seis semanas. El fluconazol es activo contra el *C. neoformans*, pero los estudios comparativos no han demostrado mayor eficacia que la asociación anfotericina B, 5-fluocitosina. El fluconazol puede usarse como medicación de mantenimiento para evitar recaídas en casos especiales (46,47). En la actualidad se utilizan con éxito relativo los siguientes medicamentos: anfotericina B, 5-fluocitosina, fluconazol e itraconazol. Presentamos tres esquemas de tratamiento, que son los usados con más frecuencia indistintamente según las circunstancias del paciente y la disponibilidad de las drogas; 1) anfotericina B 0.3 mg/kg/día, sin aumentar la dosis, más 5-fluocitosina 150 mg/kg/día durante seis semanas (48, 49). Las cuatro últimas muestras de LCR obtenidas con intervalos semanales deben revelar disminución de los títulos de antígeno y los cultivos deben ser estériles (50). 2) anfotericina B 0.3 mg/kg/día como dosis inicial y con aumentos interdiarios de 0,1 mg/kg hasta alcanzar 1,0 mg/kg/día siempre y cuando la creatinina no aumente de 3.2 mg/dL, en cuyo caso se debe esperar su retorno a nivel normal y reiniciar (50-52); la dosis total es de 2.0 a 3.0 g (52,53), 3) fluconazol, 200 a 400 mg/día durante 10 semanas. Se puede usar por vía oral o intravenosa (53-60). El itraconazol y el SCH 39304 se encuentran en fase de estudio (37). Para conocer los efectos colaterales y la utilización de cada medicamento véase el *addendum*.

El control de la infección se verifica con la disminución de los títulos del antígeno y la ne-

Addendum											
<p>Uso de la Anfotericina B vía venosa central:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Premedicación del paciente: <ol style="list-style-type: none"> a. Aspirina 60 mg por cada año de edad -máx. 600 mg- v.o. o acetaminofen en igual dosis. b. Un antihistamínico o fenotiazínico como antiemético, vía oral o parenteral. c. Esteroides: 25 a 50 mg de hidrocortisona i.v. d. Se debe mantener una adecuada hidratación del paciente, pasar 1500 mL de solución salina normal ocho horas antes de la infusión de anfotericina B. 2. Preparación de la solución: <ol style="list-style-type: none"> a. Cubrir de la luz . b. Diluir en dextrosa en agua destilada al 5% para impedir la precipitación. c. Heparina 1.000 U en la solución, ayuda a prevenir la flebitis. d. La concentración final de la solución no debe ser mayor de 0.1 mg/mL. 3. Dosificación: <ol style="list-style-type: none"> a. Dosis de prueba: 1mg. b. Dosis diaria: 0.3 mg/kg c. Dosis total: 2 a 3 g. d. En pacientes con SIDA usar 50 mg semanales permanentemente. 4. Controles de laboratorio: <ol style="list-style-type: none"> a. Función renal y hematológica dos veces por semana. Suspender cuando la creatinina sérica sea mayor de 3.2 mg/dL. b. Electrolitos séricos tres veces por semana. 											
<p>5-Fluocitosina</p> <ol style="list-style-type: none"> a- Uso por vía oral (bien absorbida). No debe usarse como droga única. b. Dosis de 100 a 150 mg/kg/día dividida en cuatro cada seis horas. c. Ajustar la dosis a la función renal así: <table style="margin-left: 40px; border: none;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Depuración</th> <th style="text-align: left;">Intervalo entre dosis 25-40 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>40-25</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>25-12</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table> d. Toxicidad: gastrointestinal, hepática, hematológica. e. Controles de laboratorio: cuadro hemático y perfil hepático semanal. 		Depuración	Intervalo entre dosis 25-40 mg/kg	100	6	40-25	12	25-12	24	12	48
Depuración	Intervalo entre dosis 25-40 mg/kg										
100	6										
40-25	12										
25-12	24										
12	48										
<p>Fluconazol</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Uso por vía oral o intravenoso. b. Dosis de 400 mg iniciales y continuar con 200 mg/día v.o. c. Toxicidad: gastrointestinal y hepática. d. Uso permanente en pacientes con SIDA. 											

gatividad de los cultivos. Las levaduras en el examen directo (tinta china) pueden permanecer positivas por muchos años (7). En los pacientes con SIDA para evitar recurrencias se debe mantener un tratamiento permanente bien sea con 50 mg semanales de anfotericina B o con 100 mg/día de fluconazol (57-60). Es fundamental tener en cuenta la sobreinfección bacteriana que se pueda presentar durante el tratamiento, identificarla y tratarla con los antibióticos adecuados. La mortalidad de la criptococosis meníngea según las diferentes series es aproximadamente de 60%. En casos muy seleccionados de criptococosis el tratamiento debe ser médico y quirúrgico. De nuestros 32 pacientes, 11 sobrevivieron (mortalidad de 75%); los pacientes 21, 22 y 23 se han controlado durante dos años encontrándose asintomáticos en la actualidad. El tratamiento que da mejores resultados es la asociación de anfotericina B con la 5-fluocitosina. El porcentaje de complicaciones fue muy alto; sólo dos pacientes no tuvieron complicaciones inherentes al tratamiento. Sepsis, proteinuria y trombocitopenia fueron las más frecuentes; en 12 pacientes encontramos hipocalcemia siendo esta la causa directa de la muerte de una paciente que había recibido 900 mg de anfotericina B y cuya evolución era favorable desde el punto de vista de la infección; el cuadro fue súbito, caracterizado por arritmia cardíaca y fibrilación ventricular.

Pronóstico

El factor más importante que permite la supervivencia es la ausencia de una enfermedad grave predisponente (61). Se han establecido parámetros pronósticos, los cuales mencionaremos a continuación (7, 61-63), haciendo la anotación de que en algunos de nuestros pacientes de evolución fatal estos parámetros no se cumplieron. Dentro de los parámetros asociados a un curso fatal, están: a) presencia de levaduras en fresco en el LCR, b) presión de apertura del LCR elevada, c) hipoglucorraquia, d) celularidad de menos de 20 leucocitos mm³ de LCR, e) cultivo para *C. neoformans* positivo en más de un sitio extraneural, f) ausencia de anticuerpo criptocócico, g) título mayor o

igual a 1/32 de antígeno criptocócico en LCR o suero. Dentro de los parámetros asociados a recaídas están: a) recuento de leucocitos inferior a 20 células por mm³ de LCR, b) cultivos extraneurales positivos, c) ausencia de antígeno criptocócico, d) niveles bajos de glucosa en el LCR, después de cuatro semanas de tratamiento, e) título de antígeno en LCR o suero después del tratamiento de 1/8 o más, f) persistencia de los niveles de antígeno en el suero o LCR durante el tratamiento, g) necesidad de mantener 20 mg ó más de prednisona en forma permanente después de terminado el tratamiento. Del 60% de pacientes curados, sólo la mitad son normales desde el punto de vista neurológico ya que en el resto se observa pérdida de visión, parálisis de nervios craneales, disfunción motora y trastornos del estado mental. Las recaídas se observan después de uno a tres años (7),

Por último podemos concluir que la criptococosis continúa siendo una enfermedad con alta mortalidad y que plantea frecuentes dificultades de tratamiento que es necesario conocer. El hallazgo de medicamentos menos tóxicos, menos costosos y más eficaces, contribuirá en el futuro a mejorar la forma de enfrentar de manera más racional esta enfermedad. Sin embargo, el conocer las alteraciones o secuencia de alteraciones en la inmunidad celular y la posibilidad de intervenir sobre ellas, contribuirá en forma importante a encontrar la verdadera solución a esta grave enfermedad (7-61),

SUMMARY

This is the second study performed at the Hospital San Juan de Dios of Bogotá, Colombia, on cryptococcal infection of the central nervous system; it involves 32 patients seen between 1975 and 1991. Among the findings it should be underlined the increased incidence during the last three years and its association with AIDS (five cases). The main symptoms and signs were: headache (26/32), abnormal mental status (23/32), nausea and vomiting (19/32), meningeal signs (18/32), fever (14/32), and edema of the optic disk (15/32). The diagnosis was confirmed by one or several of

the following tests: direct examination of the spinal fluid (75%), positive culture of the spinal fluid (96%), positive latex agglutination of the spinal fluid (90%), positive latex agglutination in serum (72%), and histopathological findings of cryptococcal infection in nine cases with post mortem examination. The mortality was high: 21 cases.

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Elizabeth Catañeda, Jefe de la Sección de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, por su colaboración con las pruebas inmunológicas de los pacientes de este estudio y por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. **Fetter BF, Klintworth GK, Hendry WS.** Mycoses of the central nervous system. Baltimore: Williwms and Wilkins, 1967: 89-123.
2. **Guzman M.** Micología médica. Bogotá: Imprenta del Instituto Nacional de Salud, 1977: 305-319.
3. **Littman ML, Walter IE.** Cryptococcosis current status. *Am J Med* 1968; **45**: 922-932.
4. **Toro G, Román G, Navarro L.** Neurología tropical. Bogotá: Ed. Printer Colombiana, Ltda., 1983: 91-92.
5. **Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM.** Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano. 1978: 231-235.
6. **Sabetta JZ, Andriole VT.** Cryptococcal infection of the central nervous system. *Med Clin NA* 1985; **69**: 333-344.
7. **Perfect JR.** Cryptococcosis. *Infect Dis Clin of NA* 1989; **3**: 77- 102.
8. **Swinne D, De Vroey CH.** Epidemiologie de la criptococosis. *Revista Ibérica de Micología* 1987; **4**: 77-83.
9. **Lichtenberger E, Fajardo LF.** Un caso de criptococosis. *Instantáneas Médicas* 1956; **21**: 31-33.
10. **Buitrago GE, Gómez AS.** Comprobación de un caso de criptococosis. *Caldas Medico* 1960; **1**: 5-16.
11. **López BH, Hurtado ChH, Correa GE.** Las micosis profundas en el Hospital San Juan de Dios. *El Médico* 1965; **10**: 20-26.
12. **López F, Bedoya V, Criptococosis.** Presentación de un caso. *Crit Med* 1966; **16**: 867.
13. **Tobón D.** Torulosis, Presentación de un caso de autopsia. *Rev HSJD (Armenia)* 1966; **4**: 10-14.
14. **Jaramillo J.** Torulosis meningoencefálica en la infancia- Presentación de un caso tratado exitosamente con anfotericina B. *Rev HSJD (Armenia)* 1966; **4**: 15-23.
15. **Pérez J.** Criptococosis y lupus eritematoso. Presentación de un caso. *Acta Med Valle* 1972; **3**: 115-117.
16. **Uribe PH, Restrepo MA, Díaz GF.** Estudio prospectivo clínico y microbiológico de la meningitis subagudas y crónicas- *Ant Med* 1973; **23**: 153-164.
17. **Molina J, Restrepo A, Pineda D, Mondragón H.** Criptococosis sistémica asociada a lupus eritematoso diseminado. *Ant Med* 1975; **25**: 165 - 172.
18. **Martínez MA, Díaz GO.** Criptococosis diseminada con glomerulonefritis. *Trib Med* 1975; **A**: 27-32.
19. **Vergara I, Saravia J, Toro G, Román G, Navarro L.** Meningitis del adulto. Revisión clínica y patológica de 400 casos. *Rev Fac Med UN* 1971;**37**: 321-379.
20. **Peña CE.** Deep mycotic infections in Colombia. A clinicopathologic study of 162 cases. *Am J Clin Path* 1967; **47**: 505-520.
21. **Pedraza MD.** Mycotic infections at autopsy. A comparative study in two university hospitals. *Am J Clin Path* 1269; **51**: 470- 476.

22. **Toro G, Saravia J, Vergara I, Sanín LH, Rodríguez G.** Criptococosis del SNC. *Rev Fac Med UN* 1973; **39**: 1-13.
23. **Greer DL, De Polanía LA.** Criptococosis en Colombia: Resumen de la literatura y presentación de doce casos en el Valle del Cauca. *Acta Med Valle* 1977; **8**: 160-166.
24. **Ordóñez N, Castañeda E, Guzmán M.** Criptococosis. Estudio de catorce casos con diagnóstico comprobado por el laboratorio. *Biomédica* 1981; **1**: 81-93.
25. **Ordóñez N, Castillo J, Moreno GS.** Criptococosis: Diagnóstico por el laboratorio. *Biomédica* 1987; **7**: 37-41.
26. **Ordóñez N, Castañeda E.** Serotipificación de cepas colombianas de *Cryptococcus neoformans* aisladas de pacientes. *Acta Med Colomb* 1990; **15**: (supl 4): 261.
27. **Prada G, De Merino N, Muñoz R y col.** SIDA y sus síndromes relacionados. Experiencia clínico epidemiológica en un hospital colombiano. *Acta Med Colomb* 1988; **12**: 493-503.
28. **Arango A, De Bedout C, Restrepo A.** Incremento de criptococosis en asociación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Med Colomb* 1990; **15**: (supl 4): 260.
29. **López-Viñas C, Zarama MJ, Sánchez C y col.** Compromiso renal en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Acta Med Colomb* 1991; **16**: 265-271.
30. **Stockstill MT, Kaufman CA.** Comparison of Cryptococcal and Tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1983; **40**: 81-86.
31. **Acosta C, Saavedra M.** Criptococosis del SNC. En: Chalem F. ed. Actas VIII Curso Anual Departamento de Medicina Interna. UN Bogotá 1989; 124-128.
32. Editorial. "Chronic Meningitis" -Many causes to consider-. *N Engl J Med* 1987; **317**: 957-959.
33. **Dismukes WE.** Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; **157**: 624-628.
34. **Perfet JR, Durack DT, Gallis HA.** Criptococcemia. *Medicine* 1983; **62**: 98-109.
35. **García CA, Weisberg LA, Lacorte WJ.** Cryptococcal intracerebral mass lesions: CT-pathologic considerations. *Neurology* 1985; **35**: 731-734.
36. **Fujita NK, Reynard M, Sapico FL et al.** Cryptococcal intracerebral mass lesions. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 382-388.
37. **Sugar AM, Saunders C.** Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated Cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; **85**: 481-489.
38. **Viviani MA, Tortorano AM, Grani PC et al.** Itraconazole for Cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 166-170.
39. **Sugar AM, Stern J, Dupont B.** Overview: Treatment of Cryptococcal meningitis. *Rev Infect Dis* 1990; **12**(supl 3): 338-348.
40. **Leeming M.** Fluconazole in Cryptococcal meningitis: results of current treatment. Royal Society of Medicine Sendeas International Congress and Symposium No. 153. Published by Royal Society of Medicine Services Ltd. 1989; **153**: 61-64.
41. **Saavedra M, Vergara I.** Alteraciones neuro-oftalmológicas en la criptococosis del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb* 1992; **8**: 134-141.
42. **Gonyea EF.** Cisternal puncture and Cryptococcal meningitis. *Arch Neurol* 1973; **28**: 200-201.
43. **Hay RJ, MacKenzie DWR.** False positive látex for Cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1982; **35**: 244-247.
44. **Kornfeld SL, Worthington M.** False-positive CSF Cryptococcal antigen test. *Arch Neurol* 1980; **37**: 603-607.
45. **Larsen RA, Leal MA, Chan LS.** Fluconazole compared with amphotericin B plus fluocytosine for Cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 183-87.
46. **Saravia J.** Infección por hongos. En: Chalem F. ed. Actas IX Curso Anual Departamento de Medicina Interna UN. Bogotá 1990: 168-175.
47. **Saravia J.** Antimicóticos. En: Chalem F. ed. Actas X Curso Anual Departamento de Medicina Interna UN. Bogotá 1991: 126-134.
48. **Sagar SM.** Fungal infections of the CNS. In: Manual of Neurologic Therapeutics. 3rd Edition. Edited by MA Samuels. Boston: Little, Brown and Co. 1986: 166-175.
49. **Gallis HA, Drew RH, Pickard WW.** Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; **12**: 308-326.
50. **Dismukes WE, Cluodd G, Gallis HA et al.** Treatment of Cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and fluocytosin for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; **317**: 334-341.
51. **Fisher MA, Talbot GH, Marslin G et al.** Risk factors for amphotericin B associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989; **87**: 547-552.
52. **Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE et al.** Toxicity of amphotericin B plus fluocytosine in 194 patients with Cryptococcal meningitis. *Am J Med* 1987; **83**: 236-242.
53. **Marriot D.** Fluconazole in Cryptococcal Meningitis: The Australian Experience. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium No. 153. Published by Royal Society of Medicine Services Limited. 1989; **153**: 65-71.
54. **Foulds G, Breenan DR, Wajszczuk CH et al.** Fluconazole. Penetration into cerebrospinal fluid in humans. *J Clin Pharm* 1988; **28**: 363-366.
55. **Dupon B, Crohet E.** Fluconazole for the treatment of fungal diseases in immunosuppressed patients. *Ann NY Acad Sci* 1989; **544**: 564-610.
56. **Ardut CA, Walsh TJ, MC Cull CL et al.** Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid. Implication for treating fungal infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 1988; **157**: 178-180.
57. **Tozzi V, Bordi E, Galgani S et al.** Fluconazole treatment of Cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; **87**: 353-360.
58. **Stern JJ, Hartwan BJ, Sharkey P et al.** Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; **85**: 477-480.
59. **Galgiani JN.** Fluconazole, a new antifungal agent. Editorial. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 177-179.
60. **Tucker RM, Williams PL, Arathoom EG et al.** Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human Coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; **32**: 369-73.
61. **Perfect JR, Durack DT.** Pathogenesis and pathophysiology of fungal infections of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of The Central Nervous System*. New York: Raven Press. Ltd. 1991: 693-702.
62. **Tucker T, Ellner JJ.** Chronic meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of The Central Nervous System*. New York: Raven Press, Ltd. 1991: 703-728.
63. **Perfect JR.** Diagnosis and treatment of fungal meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of The Central Nervous System*. New York: Raven Press, Ltd. 1991: 729-739.