

Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento

Dr. Oscar Vázquez Tsuji,^{1,2} Dr. Ignacio Martínez Barbabosa,³ Dra. Teresita Campos Rivera⁴

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista grave causada por *Cryptococcus neoformans* un hongo levaduriforme y encapsulado. Sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. La infección ocurre por inhalación del microorganismo presente en el excremento principalmente de las palomas. Produce una infección pulmonar inicial desde donde se disemina a otros órganos sobre todo meninges y sistema nervioso central causando una meningoencefalitis; puede diseminarse a piel y vísceras.¹ La criptococosis afecta con mayor frecuencia a personas inmunosuprimidas, en especial pacientes con SIDA. En este trabajo se revisa el estado actual de la enfermedad, con atención especial a los cuadros clínicos, el abordaje diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave. Criptococosis, *Cryptococcus neoformans*, meningoencefalitis, micosis oportunista, palomas.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a severe opportunistic mycotic disease caused by *Cryptococcus neoformans*, an encapsulated, yeast-like fungus. The two varieties *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C) are responsible for human disease. It occurs by inhalation of the microorganism present mainly in pigeon's stools. It causes a pulmonary infection and disseminates to other organs, meninges and central nervous system causing meningoencephalitis; it can also affect skin and other viscera.¹ Cryptococcosis affects immunosuppressed patients, especially patients with AIDS. This paper reviews the present state of the disease with special attention to the clinical features, diagnostic approach and treatment.

Key words: Cryptococcosis, meningoencephalitis, mycosis, *Cryptococcus neoformans*, pigeons.

Los primeros informes de infección en humanos causada por *Cryptococcus neoformans* datan de 1894, Buschke¹ y Busee (citados por Rippon¹) notificaron por separado el aislamiento del hongo en la tibia (osteomielitis) de una paciente de 31 años. La

designación *neoformans* se refiere a que puede ser causante de cáncer o de tumor. Casi simultáneamente Sanfelice aisló una levadura encapsulada del jugo de un durazno, con la que provocó lesiones en animales. Vuillemin en 1901, lo denominó como *Cryptococcus hominis* y señaló que no formaba ascosporas. En 1970 Lodder y Kreger-Van Rij fueron quienes primero usaron el nombre *Cryptococcus neoformans*. Benham describió cuatro serotipos de *Cryptococcus neoformans*: A, B, C y D. Existen dos variedades: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C). Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección. Desde su descripción inicial la criptococcosis fue considerada como una infección mortal. La mayoría de los informes se refería a pacientes con cáncer, con enfermedades sistémicas o con infección meníngea. Antes del descubrimiento de la anfotericina B, la mortalidad era de 80 a 90%.^{1,2}

¹ Profesor-Investigador adscrito al Laboratorio de Biología Molecular y Microscopía Electrónica. Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. México.

² Jefe del Servicio Clínico de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría.

³ Jefe del Laboratorio de Parasitología y Micología. Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco.

⁴ Médico adscrito al Servicio Clínico de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Oscar Vázquez Tsuji. Departamento de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán, México, D F C.P. 04530. Tel: 10 84 09 00 Ext. 1336. E-mail dra_campos@hotmail.com

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

EPIDEMIOLOGIA

La criptococosis es infrecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos.¹ El CDC (Center for Disease Control) de Atlanta indica que sólo el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad.^{3,4}

El *Cryptococcus neoformans* se ha aislado de frutas cítricas, verduras, leche, excremento de palomas y otras aves. Las excretas de las palomas contienen los serotipos A o D (*C. neoformans* var. *neoformans*), mientras que el *C. neoformans* var. *gattii* se ha aislado de los desperdicios que rodean a los eucaliptos de las especies *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*; las cepas aisladas son del serotipo B.

Las palomas y otras aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que albergan en su organismo al *C. neoformans* sin desarrollar la enfermedad debido a que su elevada temperatura corporal es de aproximadamente 42° C. En estas condiciones el microorganismo sobrevive pero no se desarrolla.^{1,5,6} La viabilidad de las levaduras encapsuladas en las excretas de las aves se debe a factores como la humedad, la alcalinidad y presencia de productos nitrogenados, lo que les permite permanecer viables hasta más de dos años. Por ese motivo se ha aislado el *C. neoformans* var. *neoformans* de sitios donde se acumula el excremento de las palomas, como cornisas, cúpulas y áticos de edificios viejos, en pajares de establos y segadoras de heno.^{1,5,6}

A pesar de que el criptococo se ha aislado de la leche y sus productos, y de algunas frutas cítricas, su ingestión no representa un problema clínico; en el caso de la leche es destruido por el proceso de pasteurización.^{1,7}

En México, el hongo se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectados en áreas urbanas; en menor proporción de verduras, frutas y excremento de otras aves.¹

El *Cryptococcus neoformans* es responsable de la mayoría de las infecciones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En cambio el

Cryptococcus neoformans var. *gattii* se ha relacionado más con infecciones en individuos inmunocompetentes, y existe en zonas tropicales y subtropicales.^{6,8}

Entre los criadores de palomas, trabajadores de establos y gallineros no es más frecuente la enfermedad; sólo tienen títulos elevados de anticuerpos específicos.¹

Los individuos inmunocomprometidos que pueden desarrollar la infección padecen desnutrición, sarcoidosis, enfermedades de la colágena como lupus eritematoso sistémico, leucemia, linfoma, diabetes o han recibido trasplante. Sin embargo, también hay casos sin compromiso inmunológico. De nueve casos de criptococosis no asociada a SIDA, tratados en el Hospital de Infectología del C.M. La Raza (Méjico) de 1992 a 1997, cuatro procedían del Valle de México, y los restantes de los Estados de México, Querétaro, Puebla, Hidalgo y Tamaulipas. En siete pacientes no había patología de fondo que condicionara o predispusiera el desarrollo de la criptococosis; en dos pacientes existían patologías crónicas causantes de inmunosupresión; uno de ellos sufría lupus eritematoso generalizado tratado con prednisona; otro caso había recibido trasplante renal 14 años antes y recibía terapia inmunosupresora: azatioprima y prednisona.⁴

Actualmente, debido al VIH, el grupo más afectado es el de pacientes con SIDA: se infectan 5 a 10% de los adultos y el 90% de éstos desarrolla meningitis.

La infección ocurrió en 6.2% de 274,150 casos con SIDA informados al CDC hasta septiembre de 1993. Es más frecuente en hombres y en pacientes con SIDA, con relación de 4:1, tal vez debido a la mayor exposición de los hombres a este microorganismo.^{6,9,10}

En niños el CDC señala que sólo el 1 % de la población menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad.^{11,12}

MECANISMO DE INFECCION

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas que existen en la naturaleza y llegan fácilmente a los espacios alveolares. La transmisión de persona a persona no existe, pero sí ocurre a través de órganos trasplantados. No se conocen casos de transmisión directa de los animales al hombre¹

AGENTE CAUSAL

El género *Cryptococcus* incluye varias especies de las que sólo *C. neoformans* es patógeno para el humano. El *Cryptococcus laurentii* y el *Cryptococcus albidus* producen enfermedad únicamente en pacientes inmunodeprimidos.

Los criptococos son levaduras esféricas, redondas u ovales, de 3 a 8 μm de diámetro; con la cápsula, llegan a medir hasta 20 μm . Se reproducen por gemación única; se caracterizan por tener un cuello estrecho entre la célula madre y la hija. Excepcionalmente se observa gemación múltiple, con formas alargadas y seudohifas. La cápsula, de naturaleza polisacárida, es responsable de la virulencia del hongo ya que lo protege contra la fagocitosis. El tamaño de la levadura varía dependiendo de la cepa y del medio de cultivo que se utilice para su aislamiento.^{1,12}

En la composición de la cápsula del *C. neoformans*, existen cuatro serotipos: A, B, C y D. Los serotipos A y D se identifican como *C. neoformans* var. *neoformans* y los B y C como *C. neoformans* var. *gattii*. Hay marcadas diferencias entre las dos variedades, tanto desde el punto de vista patogénico como de distribución geográfica, de tal manera que *C. neoformans* var. *neoformans* se ha relacionado con la infección en pacientes inmunodeprimidos y su distribución es mundial. El *C. neoformans* var. *gattii* se ha descrito en infecciones de pacientes inmunocompetentes y su distribución se limita a países tropicales y subtropicales. La fase sexual de *C. neoformans* corresponde a *Filobasidiella neoformans*.^{8,13}

También hay diferencias bioquímicas entre los serotipos: los B y C, asimilan los ácidos málico, fumárico y succínico; producen un pigmento verde cuando se cultivan en agar Níger y en agar con L-cavanina-glicina-azul de bromotimol; utilizan la glicina como fuente de carbono. Los serotipos A y D, no presentan estas reacciones. También existen diferencias genéticas demostradas mediante hibridación de DNA. Por último, la distribución en la naturaleza es diferente: los serotipos A y D se encuentran en las deyecciones de palomas y otros pájaros, mientras que los otros dos serotipos se han encontrado en distintas especies de eucaliptos (*Eucaliptus calmadulensis*, *Eucaliptus rufa*) y en los koalas de Australia.¹³

PATOGENIA

El curso de la criptococosis en un paciente depende de la cantidad del inóculo, de su estado inmunológico y de la virulencia de la cepa infectante.

La patogenicidad está determinada por la cápsula que impide la fagocitosis por la activación del sistema del complemento y por la enzima fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo del hongo. La presencia del criptococo en los alvéolos pulmonares desencadena una respuesta de la inmunidad celular y humoral del huésped, que en condiciones normales es suficiente para controlar la infección. La resistencia a la infección depende principalmente de la activación de los macrófagos y los neutrófilos por los linfocitos sensibilizados; además es necesaria una buena respuesta humoral con participación de anticuerpos opsonizantes de la clase IgG e IgM. La infección se resuelve por sí sola en el 90% de los casos.

Los pacientes más susceptibles a la infección por criptococo tienen alteraciones de la inmunidad celular o humoral, razón por la que el microorganismo no es eliminado por los mecanismos de defensa apropiados cuando penetra en las vías respiratorias; de tal manera, la infección progresiva, invade el pulmón, se disemina por vía hematogena y llega al sistema nervioso central (SNC). No se conoce bien el tropismo. Para explicar este fenómeno se han planteado las siguientes hipótesis: a) El LCR facilita el crecimiento del hongo, ya que carece de los efectos inhibidores que tiene la sangre. b) El alto nivel de dopamina en el SNC puede promover la virulencia del hongo pues sirve como sustrato para la producción de melanina por el microorganismo. c) La producción local de manitol por el hongo puede contribuir al edema cerebral e inhibir la fagocitosis.¹⁴⁻¹⁶

La respuesta inflamatoria cerebral es de magnitud variable pero de menor intensidad a la que ocurre en la meningitis bacteriana. En el infiltrado inflamatorio predominan los mononucleares, mientras que los polimorfonucleares son escasos. Las alteraciones patológicas son las de una meningitis granulomatosa. Pueden formarse granulomas pequeños y quistes en la corteza cerebral; ocasionalmente los granulomas y los nódulos quísticos son de gran tamaño. Los quistes están constituidos por un material gelatinoso con gran

número de levaduras encapsuladas en su interior. También pueden aparecer nódulos sólidos formados por fibroblastos, células gigantes, agregados de levaduras y zonas de necrosis.¹⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la criptococosis es diferente en pacientes con SIDA y en los no infectados con el VIH. En individuos inmunocompetentes la infección es autolimitada y poco sintomática. La enfermedad diseminada ocurre en huéspedes con alteraciones inmunológicas o con enfermedades debilitantes como linfomas, leucemias, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus descompensada y especialmente en pacientes con SIDA. Se presenta en forma aguda en pacientes con VIH, en pacientes bajo tratamiento con corticoides o en pacientes con neoplasias hematológicas. En otro tipo de enfermos la infección puede tener una evolución crónica. La mayoría de los pacientes tiene síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre y malestar general. Los hallazgos físicos son escasos y no orientan el diagnóstico; los signos meníngeos, los signos neurológicos focales o las convulsiones son infrecuentes. Es importante que el médico mantenga una alta sospecha de esta enfermedad para llegar al diagnóstico. De acuerdo al órgano afectado la enfermedad puede ser pulmonar, cerebral, cutánea, ósea o diseminada.

Criptococosis pulmonar

En pacientes inmunocompetentes la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente o permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar desde asintomática a grave. Las infecciones asintomáticas sólo se descubren por rayos X. En estos casos las lesiones son pequeñas y pueden pasar inadvertidas; además, algunas lesiones curan sin formar granulomas.

Sólo 5 a 25% de los pacientes con SIDA padecen tos y disnea. Algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas. En estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%. Solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos, y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural,

malestar general y pérdida de peso. Más tarde la fiebre se vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso, y tos productiva con expectoración mucoide, rara vez hemoptoica.

En la criptococosis pulmonar fulminante hay fiebre continua elevada, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Las lesiones pulmonares pueden afectar un solo lóbulo o ser bilaterales.

Al examen físico se detecta hipoventilación, disminución de los movimientos de amplexión y amplexación, disminución del ruido respiratorio alveolar, submatidez o matidez a la percusión y en algunos casos, roce pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar. En la criptococosis miliar se pueden detectar estertores crepitantes en el ápice y en la base del pulmón.^{1,6,9}

Radiografía de tórax. Se observan infiltrados intersticiales con tendencia a la organización; también puede observarse linfadenopatía hilar. Si curan, estas lesiones desaparecen o forman un pequeño granuloma que a veces se calcifica.¹

Al progresar la enfermedad, aparece un infiltrado más amplio y difuso que afecta las áreas apicales y basales pulmonares. Se observan claramente los vasos y sombras nodulares. En enfermos con SIDA o inmunocomprometidos, la infección se exacerba; se extiende a todo el pulmón y puede causar una neumonía intersticial bilateral. Otros pacientes tienden hacia la consolidación segmentaria o cavitaria, o bien a la producción de derrame pleural. Los infiltrados peribronquiales son extensos; la producción de fibrosis es mínima; la necrosis por caseificación y las calcificaciones son excepcionales. En los enfermos con linfomas y leucemia la criptococosis miliar se asemeja a la tuberculosis. Las lesiones están formadas por pequeños gránulos gelatinosos en todo el campo pulmonar. Posteriormente pueden formar granulomas.^{1,6,9}

En los enfermos de SIDA la criptococosis puede cursar concomitantemente con neumonía producida por *Pneumocystis carinii*.¹⁷

Criptococosis del Sistema Nervioso Central (SNC)

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta usualmente como

meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica; en ocasiones con lesiones granulomatosas (criptococoma) o seudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos; la meningoencefalitis en el 2% y los cryptococomas en el 1%.¹⁷⁻²⁰

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis del SNC difieren entre los pacientes con VIH y los que no lo tienen. Los pacientes sin SIDA generalmente tienen sintomatología crónica, incluso varios meses antes de que se realice el diagnóstico. En el 70 a 90% de los pacientes, la criptococosis se presenta como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis. El paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular; puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa; fiebre intermitente de 38°C acompañada de escalofrío y sudación que dura el mismo tiempo que la cefalea; síndrome de hipertensión intracraneana con cefalea, papiledema, diplopía, náusea y vómito. También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Datos neurológicos al evolucionar la enfermedad: rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello; signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos.

Los cambios de personalidad, pérdida de la memoria, letargia y coma se desarrollan en promedio en cuatro a seis semanas.^{17,21} Hay casos sin cefalea, náusea, vómito, ni datos de irritación meníngea; rara vez ocurre parálisis de los nervios craneales. Ocasionalmente la lesión meningovascular se manifiesta en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales muy semejantes a los de la sífilis meningoangular.

La afectación ocular se expresa por neurorretinitis: fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. En algunos pacientes la sintomatología de hipertensión intracraneana se acompaña de depresión de conciencia, que no responde al tratamiento médico y que rápidamente lleva a la muerte. Si los pacientes logran recuperarse, generalmente quedan con secuelas de diverso grado de severidad. Por eso es importante realizar el diagnóstico lo antes posible.

El examen de LCR muestra hiperproteinorraquia; pleocitosis de más de 100 leucocitos/mL con predominio de monocucleares; el promedio de proteínas puede ser de 160 mg/dL.

En la TAC de cráneo se puede observar atrofia subcortical, edema cerebral y dilatación moderada del sistema ventricular.

El cryptococoma o granuloma coccídoidal es infrecuente. Se localiza en el cerebro y puede causar cefalea, náusea, vómito, somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, nistagmo, vértigo, deterioro mental variable, desde irritabilidad hasta psicosis, estado de coma y hemiparesia.^{1,17,19,20,22-25}

El diagnóstico clínico es difícil debido a lo inespecífico de la sintomatología. Debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos que presenten cefalea, fiebre y signos y síntomas neurológicos. En pacientes inmunocompetentes debe sospecharse cuando tengan un cuadro clínico sugestivo de meningitis subaguda o crónica y el antecedente de tener contacto con aves, principalmente palomas.²⁶ Se debe realizar una punción lumbar para el diagnóstico definitivo por la presencia de criptococos. La medición de presión de apertura y el examen minucioso del LCR con tinta china permite establecer el diagnóstico en el 50% de los pacientes. En los pacientes con SIDA la sensibilidad de la prueba aumenta al 75%.²⁶ La presión de apertura en la mayoría de los casos se encuentra marcadamente elevada. En los pacientes con VIH es superior a 200 mm de agua. Las células del LCR en pacientes con SIDA son muy escasas: 0 a 50 células/mm³ y en pacientes sin SIDA se elevan de 20 hasta 200 células /mm³, con predominio de mononucleares.²⁶

La glucosa en el LCR se encuentra en límites normales o ligeramente disminuida. La hipertensión endocraneana puede evidenciarse de manera indirecta en la TAC por el borramiento de surcos y cisternas, que son signos de los mecanismos de compensación, es decir, salida de LCR hacia el espacio subaracnoideo espinal.²⁶

El diagnóstico concluyente se basa en el cultivo del microorganismo en el LCR. El resultado es positivo en 90% de pacientes sin SIDA. El cultivo se realiza con unos 5 mm³ de LCR. Las levaduras tardan tres a cuatro días en desarrollarse en el medio de cultivo.^{2,14,26}

Si se hacen varias pruebas de laboratorio, aumenta la sensibilidad diagnóstica. Así sucedió en 380 pacientes con SIDA del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS de México, atendidos

entre el 1 de enero de 1984 y el 30 de noviembre de 1988: se diagnosticaron 23 casos de criptococosis, 22 (95.6%) mediante cultivo y tinción con tinta china, y en uno se demostró criptococemia mediante hemocultivo.⁴

La detección de antígeno capsular de criptococo en LCR tiene una sensibilidad de 90% en pacientes con SIDA y es discretamente menor en los pacientes sin SIDA. La prueba debe realizarse cuantitativamente con diluciones seriadas. Los títulos de dilución son directamente proporcionales a la cantidad de hongos en el organismo. La prueba es útil para valorar el resultado del tratamiento y para predecir recaídas en pacientes sin SIDA, pero no en pacientes con SIDA.

Los pacientes con SIDA con hemocultivos positivos para *C. neoformans* deben ser sometidos a una punción lumbar para descartar infección en el SNC.

Imagenología. La TAC y la RM deben realizarse antes de la punción lumbar. Puede detectarse hidrocefalia que requiere la colocación de una derivación aurículoventricular. También se pueden detectar granulomas en el parénquima cerebral.

Criptococosis cutánea primaria

Este padecimiento ocurre en forma regular en pacientes inmunosuprimidos. Suele ser una manifestación de la enfermedad diseminada y sucede en 10 a 15% de los casos. En algunos pacientes la vía de entrada del microorganismo es por una solución de continuidad en la piel.¹

Las lesiones se desarrollan alrededor de una herida de donde el criptococo puede diseminarse internamente. Tienen forma de pápulas, pústulas acneiformes o abscesos que con el tiempo se ulceran. En pacientes inmunocompetentes las lesiones son chancriformes y limitadas; generalmente involucionan espontáneamente; en otros casos dejan lesiones nódulo-granulomatosas.¹

En pacientes con SIDA, esta forma se ve en el 10% de los que cursan con criptococosis diseminada. Las lesiones se desarrollan especialmente en el cuello y en la cabeza; pueden ser similares a las producidas por el virus del *Molluscum contagiosum*.

La criptococosis mucocutánea es menos frecuente que la cutánea. Las lesiones se presentan en forma de nódulos, granulomas o úlceras profundas o super-

ficiales, y son focos secundarios de otros focos de infección.¹

Criptococosis cutánea secundaria

Es más común que la primaria; se presenta por diseminación hematogena a partir de un foco meníngeo o pulmonar.

Afecta principalmente cara, cuello y miembros. Las lesiones son ulceraciones superficiales con necrosis y formación de escaras, o bien lesiones trombóticas profundas muy destructivas; se inician como un absceso frío que se desarrolla en un área amplia y profunda de necrosis con formación de costras y esfacelo. Las lesiones deben diferenciarse de la celulitis bacteriana y de las lesiones herpéticas. En los pacientes con SIDA las lesiones aparecen en la cara y el cuello; tienen el aspecto de molusco contagioso.^{1,6,24,25-29}

Criptococosis ósea

Esta forma clínica, es secundaria a la diseminación de un foco pulmonar, un foco meníngeo o de ambos. Como en otras enfermedades micóticas, los criptococos tienen predilección por las prominencias óseas, los huesos del cráneo y las vértebras. En la radiología se detectan lesiones múltiples, discretas, ampliamente diseminadas, destructivas, de evolución crónica.³⁰

Los síntomas más frecuentes son inflamación y dolor de la zona afectada. Una lesión ósea aislada puede ser la única manifestación de la enfermedad. Puede haber periostitis, osteofibrosis y osteolisis. Ocasionalmente se ven fistulas que drenan material mucoide o seropurulento hacia la piel.^{1,29}

Examen histopatológico. Si no se demuestra la presencia de levaduras encapsuladas mediante tinciones especiales, la infección puede confundirse con un sarcoma osteogénico o con enfermedad de Hodgkin debido a lo similar de la imagen histológica.

Criptococosis diseminada

Es una forma infrecuente que generalmente es secundaria a un foco infeccioso pulmonar. Los sitios que más afecta son los ojos, el corazón, la próstata y los testículos; menos frecuentemente el hígado, donde el dolor puede simular un abdomen agudo. La infección masiva de las suprarrenales puede dar signos de enfermedad de Addison. La coriorretinitis

criptococósica puede ocurrir por diseminación hematogena o por extensión directa a partir del espacio subaracnoideo.^{1,28,29,31,32}

La próstata puede ser un reservorio de *C. neoformans* y ser causa de recidivas en pacientes tratados aparentemente con éxito con anfotericina B. Menos del 10% de los enfermos con SIDA presenta fungemias aisladas. Hay pacientes con cultivos negativos y con antígeno positivo. Rara vez, ciertas lesiones extra-neurales pueden deberse a la inoculación directa de esta levadura, incluyendo la linfadenitis esporotri-cólica, la queratitis o la peritonitis como complicación de una diálisis peritoneal.

El diagnóstico clínico es difícil porque las formas de presentación son inespecíficas; en consecuencia, el diagnóstico definitivo es el microbiológico. Esto es especialmente cierto en casos de meningitis en pacientes con SIDA, cuyo líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele mostrar alteraciones o si las hay, son mínimas. La muestra adecuada debe seleccionarse de acuerdo a la localización de la criptococosis: LCR, sangre, secreciones de la vía respiratoria, piel, orina, etcétera.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china: en LCR, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina. En el caso de LCR la prueba debe hacerse con el sedimento centrifugado cuando se sospeche meningitis. La prueba con tinta china es positiva en más de la mitad de los casos en una sola muestra; puede ser mayor en los pacientes con SIDA.

En algunos laboratorios se agrega a la laminilla una gota de fucsina básica, durante un minuto y después la tinta china; se observa la levadura de color rosa, rodeada de un halo blanco que corresponde a la cápsula y el fondo de la preparación se ve negro.³³⁻³⁵

Puede haber resultados falsos positivos en levaduras de los géneros *Rhodotorula* y *Candida*; de otras especies de criptococos; de *Klebsiella pneumoniae*, así como por artefactos. La técnica requiere personal entrenado. El diagnóstico inicial debe confirmarse con el cultivo para un dictamen definitivo.

El medio de cultivo habitual es el agar Sabouraud. También puede utilizarse el de extracto de levadura y el medio de infusión cerebro-corazón (BHI). En estos medios, las colonias se desarrollan en 48 a 72 horas; tienen aspecto mucoso brillante, convexo, color blanco amarillento que recuerda la «leche condensada». Otras veces pueden tener color rosado o marrón muy pálido; se ven poco elevadas y con borde continuo. El examen microscópico de la colonia muestra levaduras encapsuladas redondeadas con diámetro de 7 a 15 micrómetros, algunas en gemación.³³⁻³⁵

El medio de alpiste negro es selectivo para *C. neoformans*. Las colonias que se desarrollan son de color café marrón. No debe sembrarse en medio de micosel debido a que la cicloheximida inhibe el desarrollo de *C. neoformans*.^{8,33,34}

El cultivo de LCR en serie es el estándar de oro para afirmar que se ha logrado la curación micológica de una criptococosis cerebral

El *C. neoformans* crece muy bien en todos los medios de cultivo, en los que forma colonias mucosas, de color variable: crema, ocre, rosa, amarillo, que viran a tonos más oscuros conforme envejecen. Las cepas con una cápsula muy pequeña, forman colonias similares a las del género *Candida*. El hongo posee un metabolismo aerobio, por lo que no son organismos fermentadores; producen ureasa y utilizan varios hidratos de carbono. Las especies de criptococos se diferencian por una o varias características: crecimiento a 37°C, asimilación de la sacarosa, lactosa, galactosa, melobiosa, celobiosa, rafinosa, trealosa, dulcitol, utilización de KNO₃ y producción de ureasa y fenil-oxidasa.^{1,12} El estudio histopatológico se hace con tinciones de hematoxilina-eosina o mucicarmín de Mayer para observar las levaduras.

La reacción inflamatoria es mínima. En la fase aguda se observan lesiones gelatinosas (mucilaginosas) que semejan espuma de mar, debido a la presencia de un gran acúmulo de cápsulas. En la enfermedad crónica las lesiones son granulomatosas, con linfocitos y células epiteliales.^{8,33}

Otras tinciones como la de metenamina-plata o la del ácido peryódico de Schiff (PAS), permiten identificar el *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha.

La prueba de elección para diagnosticar criptococosis es la que permite detección del antígeno

capsular de *C. neoformans*. Puede realizarse en LCR, suero, orina y exudado de las vías respiratorias. La especificidad es alta y la sensibilidad es de 90 a 95%. Aproximadamente el 5% de las pruebas darán resultado falso positivo debido a la presencia del factor reumatoide, o en casos de infección por *Trychosphoron beigelii*, *Capnocytophaga canimorsus*. Lo mismo ocurre en el suero de enfermos con septicemia o neoplasias. La determinación cuantitativa de antígeno del *C. neoformans* es útil para vigilar la evolución de la enfermedad; el título desciende si la respuesta terapéutica es buena y aumenta días antes de una recaída, especialmente en el LCR.

La inmunofluorescencia indirecta (IFA) y la prueba de fijación del complemento detectan anticuerpos anticryptococo en el suero. Debido a que hay falsos positivos o falsos negativos es muy importante la correlación clínica con el resultado de laboratorio.^{34,35}

La intradermorreacción (IDR) sólo tiene valor para fines epidemiológicos.

Entre las pruebas diagnósticas especiales para la criptococosis está la de ureasa (medio de Christensen), que es positiva cuando el color original vira a rosa o rojo, debido a la alcalinización del medio. Esta prueba también es positiva en *Proteus* y *Rhodotorula spp.*

La prueba de asimilación de inositol debe incubarse durante 5 a 7 días. Es positiva cuando hay abundante crecimiento sobre la superficie del medio. El *Trichosporon cutaneum* también asimila el inositol, pero la diferenciación se realiza con la caracterización morfológica de las levaduras.

Para identificar la especie, se usa el auxonograma, que evalúa la capacidad del germen de asimilar determinados azúcares. Se evidencia por la turbidez que aparece en el medio líquido o por el crecimiento del hongo alrededor de los discos impregnados con diferentes azúcares. En el zimograma que evalúa la capacidad de fermentar azúcares, la prueba es negativa debido a que el *Cryptococcus* no fermenta los azúcares.^{1,8,33,35}

Otra forma de identificar la especie es con los métodos convencionales de asimilación y fermentación de azúcares, que requieren hasta 14 días de incubación. También pueden utilizarse sistemas comerciales automáticos o semiautomáticos que identifican la mayor parte de las levaduras patógenas

en 24-48 h. Entre los semiautomáticos hay: el *Microscan Yeast Identification Panel* (Microscan-Dade), *Vitek AMS-Yeast Biochemical Card* (bioMérieux), *RapID Yeast Plus* (Innovative Diagnostic System), etc.

En la mitad de los pacientes sin SIDA la concentración de glucosa en LCR es baja. Los niveles de proteínas suelen ser altos y frecuentemente existe pleocitosis linfocitaria. Las alteraciones en el LCR son menos notorias en pacientes con SIDA, aunque el examen con tinta china es positivo con más frecuencia. Aproximadamente el 90% de los pacientes con meningoencefalitis criptococólica, incluidos los que tienen un examen de LCR con tinta china positivo, tienen antígenos capsulares en el LCR o en el suero, detectables con la técnica de aglutinación en látex. Los resultados falsos positivos requieren un cultivo para que la prueba sea concluyente. El *C. neoformans* también puede cultivarse en la orina de pacientes con criptococosis del SNC.

El hongo existe en la sangre periférica del 10 al 30% de los casos y en los pacientes con criptococemia, lo que es más frecuente en pacientes con SIDA.

El cultivo de la expectoración es positivo en el 10% de los casos y la detección de antígeno en suero, en una tercera parte de los casos.

En el citoquímico de LCR se encuentra un líquido claro; la cuenta celular no pasa de 800 células/mL; linfocitosis; proteínas elevadas; cloruros y glucosa disminuidos.

TRATAMIENTO

Meningitis criptococósica en pacientes inmunocompetentes

La meningitis por *Cryptococcus spp.* no tratada siempre es fatal. Todos los pacientes con meningitis deben recibir tratamiento antifúngico. Entre 60 y 70% de los pacientes sin SIDA responden favorablemente. Antes de la aparición del SIDA, la anfotericina B a dosis de 0.4 mg/kg/día, durante 10 semanas eran eficaces en 68% de los pacientes.³⁶⁻³⁸

El mejor tratamiento es con anfotericina B sola o combinada con fluocitosina. La anfotericina B sola se administra a dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg/día. Cuando la anfotericina B se combina con fluocitosina, se administran 0.3 a 0.5 mg/kg/día de la primera y 150 mg/kg/día de la segunda. Con este esquema el tiempo

de tratamiento es de seis semanas y con menos efectos tóxicos de ambos fármacos.

Un estudio del National Institute of Allergy and Infectious Disease-Sponsored Mycosis Study Group (MSG) concluyó que el tratamiento más adecuado es la combinación de anfotericina B a dosis de 0.3 mg/kg/día más fluocitosina durante cuatro semanas. Este esquema se acepta en pacientes sin factores de riesgo con alta frecuencia de recaídas. La fluocitosina se administra inicialmente, de 100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis, durante seis a diez semanas en pacientes con función renal normal. Existen normogramas para corregir la dosis de fluocitosina si hay insuficiencia renal, pero la mejor manera de evitar los efectos tóxicos es medir con frecuencia los niveles séricos del fármaco para mantenerlos entre 50 y 100 mg/mL.^{37,38}

Los pacientes sensibles a la anfotericina B pueden tener reacciones secundarias como mialgias, insuficiencia renal e hipokaliemia severa que no mejora con suplementos de potasio parenteral. Estas alteraciones desaparecen al suspender el medicamento.

Los pacientes que no toleran la anfotericina B, pueden tratarse con fluconazol más fluocitosina durante seis semanas.^{14,26,27} Debe realizarse punción lumbar de control a las dos semanas del tratamiento. La anfotericina B intratecal se emplea en pacientes que no responden a su administración intravenosa y que no toleran los azoles. Quienes tienen lesión del parénquima responden bien al tratamiento; rara vez requieren resección quirúrgica. Se pueden agregar esteroides si existe marcado edema perilesional.^{14,26,27}

La anfotericina a dosis altas se utiliza en preparaciones de tipo lipídico. La mayor experiencia es con Ambisome a dosis de 4 mg/kg/día. Hay estudios comparativos que han demostrado eficacia similar a la de la anfotericina B.³⁹

La eficacia del fluconazol se ha probado en estudios comparativos con anfotericina B de pacientes con SIDA; tienen eficacia similar. Sin embargo, la esterilización del líquido cefalorraquídeo tarda más tiempo con el fluconazol que con anfotericina B.⁴⁰

Pese a la pobre penetración del itraconazol en el líquido cefalorraquídeo, se ha utilizado con buenos resultados en meningitis criptococólica.⁴¹

Los pacientes inmunocompetentes no requieren tratamiento supresivo crónico.^{14,26} Los factores que sugieren recaídas son la inmunosupresión, anormalidades clínicas neurológicas, cuenta de leucocitos en el LCR inferior a 20 células/mL y títulos de antígenos en LCR mayor de 1:32. Después de cuatro semanas de tratamiento, un LCR con tinta china positivo y un antígeno positivo con títulos mayores de 1:8 también son sugestivos de recaída. La MSG sugiere que estos pacientes requieren tratamiento prolongado. Los pacientes sin factores de riesgo responden con esquemas de cuatro semanas.⁴

Infección criptococólica en pacientes con SIDA

El esquema más adecuado es la anfotericina B a la dosis de 0.7 mg/kg/día por dos a tres semanas para una dosis total de 750 a 1000 mg con o sin fluocitosina, 100 mg/kg/día, seguidos de manejo de consolidación con fluconazol 400 mg diarios en adultos o 6 a 12 mg/kg/día en niños durante 6 a 12 meses.³⁶

En los pacientes con SIDA el tratamiento no erradica la infección; la meta es lograr la remisión clínica y administrar tratamiento supresivo crónico para prevenir recaídas.

El tratamiento crónico de mantenimiento en pacientes con SIDA que recaen debido a su estado grave de inmunosupresión, se realiza con fluconazol a dosis de 3 mg/kg/día

El tratamiento de consolidación puede ser con itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día en adultos y de 2 a 5 mg/kg/día/dosis en niños con un primer episodio o recurrencia de criptococosis cada 12 a 24 h. El tratamiento de consolidación con itraconazol no es el más recomendable, ya que permite un gran número de recaídas a diferencia del fluconazol.³⁶

El fluconazol y el itraconazol pueden utilizarse en enfermedad no meníngea con sintomatología moderada; la anfotericina se reserva para casos severos.

Para terapia supresiva de mantenimiento de por vida, el fluconazol es la droga de elección a dosis de 200 mg diarios, en pacientes con SIDA y criptococosis.

El tratamiento supresivo de mantenimiento está indicado en pacientes con SIDA y meningitis criptococólica. El riesgo de recaídas puede reducirse de 25% hasta 3% con fluconazol administrado diariamente.³⁶

En adultos con SIDA que no toleran la anfotericina B, se pueden usar dosis elevadas de fluconazol, de 400 a 800 mg diarios, por diez semanas combinado con 100 mg/kg/día de fluocitosina por cuatro semanas. Debe continuarse con terapia supresiva crónica de anfotericina B liposomal a 4 mg/kg/día. En niños se dan 6 a 10 mg/kg/día de fluconazol.³⁶

La duración del tratamiento en cualquiera de los casos, depende de la evolución de cada paciente.

La duración óptima del tratamiento en pacientes con SIDA se basa en el resultado negativo del cultivo de LCR obtenido cada semana. Un tratamiento de seis semanas puede bastar en pacientes cuyo cultivo de LCR con tinta china (2 a 4 mL) sea estéril al menos cuatro semanas y cuyas cifras de glucosa hayan vuelto a la normalidad.

Para determinar la curación micológica en casos de meningitis y valorar la suspensión del tratamiento, se debe tomar en cuenta la negativización de los cultivos de LCR y nunca únicamente la negativización de la prueba de tinta china, ya que ésta puede seguir siendo positiva por semanas o meses después de la curación.

El descenso en los títulos de antígeno en LCR también ofrece cierta garantía sobre el éxito; en cambio, los títulos de antígeno en el suero no son de utilidad para evaluar respuesta al tratamiento.

En todos los pacientes se debe medir la presión intracraneal diariamente. Si la presión de apertura es >240 mm/H₂O, se deberán extraer 30 mL de LCR. Si la presión intracraneal permanece elevada durante tres días, se recurre al drenaje lumbar o un drenaje de derivación.

La mortalidad en pacientes con SIDA tratados es de 10 a 25%. Factores como el estado mental al momento de la presentación, cultivos extraneurales positivos, títulos elevados de antígeno en LCR, cuenta baja de leucocitos en LCR y juventud, permiten predecir una pobre respuesta al tratamiento. La magnitud de la presión intracraneal es directamente proporcional a la mortalidad.

Los porcentajes más bajos de respuesta al tratamiento como de 40%, con anfotericina B se han observado en estudios prospectivos a largo plazo. Estos estudios han sido cuestionados debido a que se utilizaron dosis relativamente bajas de anfotericina B.

Por esto muchos clínicos recomiendan 0.7 mg/kg/día como terapia inicial.³⁶

Los casos de SIDA, con antígeno positivo en suero que se haya realizado en búsqueda de enfermedad diseminada, deben recibir 200 mg diarios de fluconazol como terapia supresiva crónica.

Actualmente se llevan a cabo estudios para definir los parámetros que permitan descontinuar la terapia supresiva de por vida en pacientes con SIDA, quienes hayan conseguido la restauración de su estado inmunológico gracias a la potente terapia antirretroviral.

El fluconazol o el itraconazol reducen la frecuencia de criptococosis sistémica; sin embargo, no se recomiendan como profilaxis primaria para la criptococosis por los efectos adversos de las drogas y la potencial resistencia de *C. neoformans* a éstos; además, no mejora la supervivencia.

El voriconazol es más activo que el fluconazol contra *C. neoformans* y atraviesa la barrera hematoencefálica. No se han realizado estudios aleatorizados en meningitis con este fármaco.

PRONÓSTICO

Los pacientes inmunocompetentes generalmente tienen buen pronóstico. No lo tienen los que padecen cáncer o SIDA. El riesgo de mortalidad aumenta en pacientes inmunocomprometidos.^{14,28}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rippon JW. Criptococosis en: Micología Médica. 3^a ed. Interamericana McGraw-Hill 1990;pp629-9.
2. Perfect J. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 1989;3:77-102
3. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. Clin Infect Dis 1993;17:837-42.
4. Figueroa DR. Criptococosis meníngea no asociada con VIH. Rev Med IMSS 1999;37:127-32.
5. Littman ML, Borok R. Relation of the pigeon to cryptococcosis: natural carrier state, heat resistance and survival of *Cryptococcus neoformans*. Mycopathologia 1968;35:329-45.
6. Pickering LK, Peter G, Baker C, Gerber MA, MacDonald MD. Infecciones por *Cryptococcus neoformans*. En: Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics 25^a ed. Medica Panamericana 2001;pp210-1.
7. López MR, Castaño OLR. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans* from bird droppings, fruits and vegetables in Mexico City. Mycopathology 1995;129:25-8.

8. López MR, Méndez TLJ, Hernández HF, Castaño OR. Criptococosis. En: Micología Médica. Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio. Ed. Trillas México 1995;pp107-12.
9. Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. Criptococosis. En: Enfermedades Infecciosas. Bases Clínicas y Biológicas. 5^a ed. McGraw-Hill Interamericana 1999;pp200-1.
10. Closets F, Barabés A, Cotté F. Mycoses et parasitoses opportunistes au cours du SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol Med 1989;18:97.
11. Alvarez LI, Velásquez AC, Ponce BJ, Gaya JA. Criptococosis infantil. Presentación de 3 casos. Rev Cubana Pediatr 2001;73:54-9.
12. Baró T, Torres-Rodríguez JM, Morena Y, Alia C, López O, Méndez R. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. J Clin Microbiol 1999;37:1170-2.
13. Agüero E, Garza D, Flor V. Aislamiento y caracterización de *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii* a partir de muestras de *Eucalyptus camaldulensis* en la ciudad de México. Rev Iberoam Micol 1999;16:40-2.
14. Chaskes S, Tyndall RL. Pigment production by *Cryptococcus neoformans* and other *Cryptococcus* species from amino-phenols and diaminobenzenes. J Clin Microbiol 1978;7: 146-52.
15. Kwon CHRJC. Encapsulated and melanin formation as indicator of virulence in *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1989;51:218-23.
16. Wong B, Perfect JR, Beegs S. Production of the hexitol D-mannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and rabbit with experimental meningitis. Infect Immun 1990;58:1664-7.
17. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Rev Infect Dis 1991;13:64-7.
18. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson. Tratado de Pediatría. 15^a ed. Madrid. McGraw-Hill, Internamericana, 1999; pp1196-7.
19. Farreras P. Medicina Interna. 13^a ed. Barcelona. Mosby-Doyma 1996;pp2359-61.
20. Yoshikawa TT, Fijita N. Management of central nervous system criptococcosis. West J Med 1980;132:123-33.
21. Coria LJJ, Cano GGE, Gómez BD, Reséndiz J, Castaño OR. Criptococosis meníngea en un paciente inmuno-competente, presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Enferm Infec Pediatr 2003;65:23-9.
22. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskowitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997;337:15-21.
23. Malessa R, Kram M, Hengge U, et al. Elevation of intracranial pressure in acute AIDS-related cryptococcal meningitis. Clin Infect 1994;72:1020-6.
24. Megson N, Stevens D, Hamilton J. D-mannitol in cerebrospinal fluid of patients with AIDS and cryptococcal meningitis. J Clin Microbiol 1996;34:218-21.
25. Niehaus W, Flynn T. Regulation of mannitol biosynthesis and degradation by *Cryptococcus neoformans*. J Bacteriol 1994;176:651-5.
26. López FPR. Criptococosis del sistema nervioso central. Rev Mex Neurociencias 2002;3:35-6
27. Victor M, Ropper A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th Ed. International, 2001;pp771-1.
28. Saeton RA, Fisher DA, Curie BJ. Criptococosis in VIH negative patients: findings on chest radiography. Thorax 1998;53:554-7.
29. Cano DC, Villarreal C, Estrada JL, Gómez G, Ramírez F. Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aspectos clínicos, paraclinicos y terapéuticos. Rev Med IMSS 1989;27:175-80
30. Bryan CS. Vertebral osteomielitis due to *Cryptococcus neoformans*. J Bone Joint Surg 1977;59:275-6.
31. Salfelder K. Criptococosis. In: Baker RD. ed The Pathologic Anatomy of the Mycoses. Dritter Band Funfter Teil. Berlin, Springer-Verlag 1971;pp383-46.
32. Sabetta JR, Andriole VT. Cryptococcal infection of the central nervous system, Med Clin North Am 1985;69:333.
33. Bloomfield N, Gordon MA, Elmendorf DF. Detection of *Cryptococcus neoformans* antigen in body fluids by latex, particle agglutination. Proc Soc Exp Biol Med 1963;114:64.
34. López MR, Castaño-Olivares LR, Rébora F, García MAM, Vértiz E. Diagnóstico serológico de micosis pulmonares oportunistas. Rev Latino Microbiol 1988;30:317.
35. Staib F, Seibold M. The brown colour effect (BCE) of *Cryptococcus neoformans* in the diagnosis, control and epidemiology of *C. neoformans* infections in AIDS patients. Int J Microbiol Hyg 1987;266:167.
36. Vázquez TO. Antimicóticos. Criptococosis. En: González SN, Saltigerla PP, eds. Antimicobianos Antiparasitarios, Antivirales, Antimicóticos. 5^a ed. México. Mc Graw Hill, 2001;pp254-70.
37. Bennett JE, Dismukes W, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979;301:126-31.
38. Utz JP, Garrigues IL, Sande MA, Warner JF, Mandell GL, McGhee RF, et al. Therapy of criptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. J Infect Dis 1975;132:368-73.
39. Sharkey PK, Graybill JR, Jonson ES, Hausroth SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:315-21.
40. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with flucytosine in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992;326:83-9.
41. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. Arch Intern Med 1989;149:2301-8.