

Capítulo 19

SÍNDROME MENÍNGEO EN EL PACIENTE INFECTADO POR VIH

M^a Carmen Gálvez Contreras, Antonio R. Collado Romacho y Ana M^a Lazo Torres

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El Sistema Nervioso puede verse afectado en el curso de la infección por el VIH, además de por el propio retrovirus, por otros virus, bacterias, hongos y tumores. Con el término meningitis se designa la inflamación de las leptomeninges producida por cualquiera de dichos procesos (Tabla I). Se define clínicamente por la existencia del síndrome meníngeo, caracterizado por cefalea, fonofotofobia, vómitos sin relación con la ingesta, fiebre, signos de irritación meníngea y en ocasiones alteración del nivel de conciencia, convulsiones, afectación de pares craneales, etc. (1). El diagnóstico etiológico puede ser complejo dado que no existen signos, síntomas o patrones del LCR específicos para cada etiología (2,3), lo que requiere en ocasiones una amplia batería de estudios microbiológicos.

MANEJO DEL SÍNDROME MENÍNGEO EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Ante la existencia del síndrome meníngeo hay que realizar una punción lumbar con objeto de extraer y analizar el LCR. Es imprescindible haber descartado previamente mediante el examen clínico la existencia de signos de hipertensión intracraneal o focalidad neurológica. La presencia de éstos o la alteración del nivel de conciencia obligan a realizar una TAC previa para descartar la posibilidad de lesiones ocupantes de espacio como abscesos, empiema, hidrocefalia, etc.

En LCR se valorará el aspecto, el número y tipo de células, las proteínas, glucosa, ADA y determinados estudios encaminados a demostración de patógenos que inicialmente debe incluir tinción de Gram, tinción de Ziehl-Neelsen, tinta china, detección de antígeno criptocócico, cultivos habituales para bacterias, hongos y micobacterias, VDRL y citología. Paralelamente se determinará la glucemia, VDRL y antígeno criptocócico en suero.

Si el LCR presenta un perfil purulento –pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (>1000), glucosa baja (<30mg/dl) y proteínas elevadas (>150 mg/dl) sin otros hallazgos, se instaurará tratamiento empírico de meningitis bacteriana en espera de confirmación diagnóstica y evolución clínica.

Si la tinción de tinta china o el test de aglutinación con látex para la detección del antígeno capsular criptocócico son positivos se instaurará tratamiento específico.

Si VDRL es positivo en suero y el LCR presenta un perfil linfocítico con glucosa baja y proteínas elevadas o VDRL en LCR es positivo se instaurará tratamiento específico.

Si el LCR presenta un perfil linfocítico con glucosa baja y proteínas elevadas con niveles de adenosin deaminasa superiores a 10 UI/l o lesiones a otro nivel sugestivas de tuberculosis activa se instaurará tratamiento específico en espera del diagnóstico de certeza. Si se dispone de ella se solicitará PCR por ser una prueba con una alta sensibilidad y especificidad que permitirá confirmar precozmente el diagnóstico.

Si en LCR aparece pleocitosis linfocitaria con glucosa normal y proteínas normales o poco elevadas con deterioro del nivel de conciencia o aparición de síntomas focales y ante la sospecha de una meningitis herpética es obligado la instauración precoz de tratamiento con aciclovir en tanto se dispone de confirmación diagnóstica.

La actitud diagnóstica inicial ante un síndrome meníngeo sin signos neurológicos focales se esquematiza en la figura 1, estudios más específicos dependiendo de la sospecha etiológica se detallan en el siguiente apartado.

ETIOLOGÍAS

1. MENINGITIS BACTERIANAS

1.1 *Meningitis Tuberculosa*: Los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis presentan mayor riesgo de meningitis especialmente los usuarios de drogas por vía parenteral. En nuestro medio la incidencia de meningitis en pacientes infectados por el VIH con tuberculosis es de un 10%. La forma de presentación, las manifestaciones clínicas, alteraciones del LCR y mortalidad son similares a la de los pacientes con meningitis tuberculosa no infectados por el VIH (4). Habitualmente se presenta como síndrome meníngeo de evolución subaguda, con fiebre, cefalea y confusión, complicado en ocasiones con parálisis de pares craneales, hidrocefalia, infartos cerebrales por arteritis, tuberculomas y abscesos cerebrales (4,5). Con menor frecuencia puede presentarse como síndrome meníngeo agudo. La meningitis tuberculosa presenta una elevada mortalidad a pesar de un tratamiento adecuado. El análisis del LCR suele mostrar pleocitosis de predominio mononuclear, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia (4-6). La tinción de Zielh-Nielsen tiene una baja sensibilidad, en torno al 25% (4). La presencia de niveles de Adenosin deaminasa (ADA) superiores a 10 UI/l como criterio diagnóstico de meningitis tuberculosa en meningitis aséptica tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 98.4%, con valor predictivo positivo del 0.83 y valor predictivo negativo de 0.92 (7). Aunque el cultivo de LCR continúa siendo el principal método diagnóstico de la meningitis tuberculosa, tiene una baja sensibilidad (en algunas series inferior al 50%) y no permite un diagnóstico precoz. La reacción de polimerasa en cadena (PCR), combina una alta sensibilidad (80-100%) y especificidad (100%) y un corto periodo de tiempo para su determinación. Es una técnica valiosa para el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa, si bien no está disponible de forma generalizada, su positividad permite iniciar precozmente el tratamiento antituberculoso e incluso algunos estudios han demostrado una negativización tras el tratamiento,

lo que podría sugerir su utilidad en la monitorización de la eficacia terapéutica de los fármacos antituberculosos (8, 9). Hasta dos terceras partes de los pacientes con meningitis tuberculosa presentan signos sugestivos de tuberculosis extrameningea (4). La prueba de la tuberculina es de escaso valor diagnóstico, siendo positiva en sólo el 10-30% de los pacientes con meningitis tuberculosa. Esta baja sensibilidad se debe a alta frecuencia de anergia en estos pacientes (10). Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados por el VIH con meningitis tuberculosa presentan menos de 200 linfocitos CD4+ cel/ μ L, con una media de 120 cel/ μ L. Las técnicas de imagen como TAC y RNM craneal, muestran alteraciones hasta en el 70% de los casos -Tabla 2- (11, 12).

El tratamiento, a la espera de la confirmación diagnóstica y del estudio de sensibilidades, se establecerá asociando rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol a las dosis habituales durante 2 meses, seguido de 7 a 10 meses más con rifampicina e isoniacida (13). El uso de esteroides es discutido, se ha indicado en aquellos pacientes que presentan alteraciones del nivel de conciencia o signos neurológicos focales (B II) (14).

1.2 Meningitis purulenta. La meningitis purulenta en pacientes infectados por el VIH tiene características clínicas y hallazgos en LCR similares a los de la población inmunocompetente. En el paciente con infección VIH adquiere especial protagonismo la meningitis neumocócica que en algunas series resulta hasta 150 veces más frecuente que en la población general (15). La meningitis por *Listeria monocytogenes*, si bien no es una entidad común en el paciente infectado por el VIH, es también significativamente más frecuente que en la población general (16). El tratamiento empírico inicial de la meningitis purulenta se deberá basar en el resultado de la tinción de Gram. La presencia de cocos grampositivos o bacilos gramnegativos requerirá iniciar tratamiento con cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima a dosis de 300 mg/kg/día o ceftriaxona 75 mg/kg/día (dosis máxima 4 g), dada la alta prevalencia de neumococo resistente a penicilina en España. Si la tinción de Gram es negativa se puede asociar ampicilina a dosis de 2 gramos cada 4 horas de forma que el espectro antimicrobiano incluya a *Listeria monocytogenes*, especialmente en pacientes que no estuvieran recibiendo profilaxis con cotrimoxazol (15). La duración de tratamiento dependerá del microorganismo responsable, recomendándose 7 días en las meningitis causadas por meningococo y *Haemophilus influenzae*, 10-14 días en las meningitis neumocócicas y 21 días en infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* o bacilos gramnegativos. El tratamiento precoz con dexametasona ha demostrado que mejora el pronóstico de la meningitis bacteriana en pacientes no infectados por el VIH (AI) (17). Por ello y pese a no disponer de datos específicos en pacientes con infección por el VIH parece prudente realizar la misma recomendación de uso que para la población general.

1.3 Mycobacterium avium complex (MAC): Aunque la infección por MAC es frecuente en pacientes infectados por VIH, la meningitis es rara. La enfermedad por MAC se produce en pacientes con grave inmunocompromiso, con recuentos de linfocitos CD4+ habitualmente inferiores a 50-100 cel/ μ L. Su diagnóstico requiere

una elevada sospecha clínica. La meningitis por MAC se presenta típicamente con afección del estado general, alteración del nivel de conciencia y convulsiones. El examen del LCR muestra discreta pleocitosis de predominio linfocítico, a menudo con glucosa y proteínas normales. La tinción de LCR es habitualmente negativa, el diagnóstico definitivo lo ofrece el cultivo. Presenta una elevada mortalidad -67%-(18). El número de casos comunicados de meningitis por MAC es escaso, con una mortalidad muy elevada y sin uniformidad en el tratamiento seguido, por lo que no es posible hacer una recomendación concreta (19). En principio el tratamiento será el de la enfermedad diseminada por MAC -claritromicina 500 mg/12 horas + etambutol 15 mg/kg/día ± rifabutina 300 mg/día- (20), debiendo ajustar la dosis de esta última si se utiliza TARGA con inhibidores de proteasas o efavirenz, la duración es indefinida en ausencia de reconstitución inmune. No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente de retirada de la terapia de mantenimiento. Se ha sugerido retirar la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que habiendo completado 12 meses de tratamiento para el MAC, se encuentren asintomáticos y que hayan alcanzado cifras de linfocitos CD4+ mayor de 100 cel/μL en respuesta al TARGA (CIII) (21) .

- 1.4 Lúes:** Las manifestaciones neurológicas de la sífilis en el paciente con infección VIH –meningitis sífilítica y sífilis meningovascular- no son infrecuentes, pudiendo aparecer de forma aislada o asociadas a otras alteraciones inducidas por el *Treponema pallidum*. En un 30% de pacientes la infección del SNC por el *T. pallidum* cursa de forma asintomática. El periodo de latencia suele ser más corto que en la población general, la clínica puede ser atípica con rápida progresión, y la respuesta al tratamiento antibiótico habitual puede ser incompleta. La meningitis sífilítica clínicamente se presenta con fiebre, cefalea, rigidez de nuca y afectación de pares craneales (más frecuentemente el II y VIII) y en ocasiones conjuntivitis, uveítis y retinitis. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia. La serología VDRL suele ser positiva, aunque dado que su sensibilidad es de aproximadamente un 70%, su negatividad no excluye el diagnóstico. La sífilis meningovascular cursa con signos de afectación encefálica (tronco de encéfalo, cápsula interna...) secundarios a infartos focales (22). El tratamiento de elección es penicilina G sódica 2-4 MUI iv cada 4 horas durante 10-14 días, seguido de penicilina benzatina 2.4 MUI im semanales durante 3 semanas (A II) (23) .

2. MENINGITIS VÍRICAS

- 2.1 VIH:** El VIH es un virus neurotrófico que puede causar gran variedad de manifestaciones en el SNC, periférico y también a nivel meníngeo. La infección aguda por el VIH puede cursar como una meningitis aguda linfocitaria, en algunas ocasiones asintomática y en otras con fiebre, cefalea, mialgias, rigidez de nuca e incluso afectación de pares craneales, con recuperación clínica generalmente sin secuelas en 2-3 semanas aunque es posible la persistencia de una pleocitosis leve de forma indefinida (24). En el LCR se observa linfocitosis, discreta hiperproteíorraquia y glucosa normal, siendo posible el cultivo del VIH. El tratamiento de cualquiera de las posi-

bles formas de afección neurológica primaria por el VIH sería el de la propia infección VIH, si bien no se dispone de evidencia científica concluyente para recomendar terapia antirretroviral a todos los pacientes con infección aguda por VIH (C III).

2.2 Meningoencefalitis por el virus de la Varicela Zóster (VVZ): Habitualmente el VVZ causa una encefalitis con desmielinización multifocal, necrosis y trombosis. Suele presentarse tras un episodio de varicela o herpes zóster especialmente oftálmico. Las alteraciones del LCR son inespecíficas, siendo el diagnóstico de certeza difícil -biopsia/cultivos de tejido cerebral-, si bien la detección del virus por PCR ha facilitado significativamente el mismo (25). Se recomienda el tratamiento con aciclovir 15-30 mg /kg /día al menos 10 días

2.3 Meningoencefalitis por el Virus del Herpes Simple (VHS): El VHS causa a nivel del SNC un cuadro de encefalitis, casi siempre en pacientes gravemente inmunodeprimidos. Es un proceso poco frecuente que suele cursar con manifestaciones atípicas y en ocasiones de curso fulminante. Los hallazgos del LCR son compatibles con meningitis aséptica, y para el diagnóstico definitivo es precisa la biopsia cerebral o PCR-DNA de VHS en LCR que actualmente es considerada como técnica de referencia por su sensibilidad y especificidad (26). El tratamiento de elección es aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas/ IV durante al menos 10 días.

2.4 Meningoencefalitis por CMV: Excepcionalmente el CMV causa meningitis pura, siendo lo habitual el desarrollo de una encefalitis de curso subagudo e indistinguible de la causada por otros agentes víricos. Se presenta en pacientes con inmunodepresión grave y suele ser habitual la evidencia previa de infección sistémica por CMV. Deberá sospecharse en pacientes con encefalopatía subaguda que presenten fiebre, cefalea, pleocitosis linfocítica con tendencia a hipoglucorraquia en LCR y especialmente si la TAC o RNM con gadolinio sugieren ventriculitis. El cultivo de CMV en LCR es habitualmente negativo, requiriendo el diagnóstico definitivo la demostración histológica de células citomegálicas con cuerpos de inclusión. La PCR se ha mostrado como un método de diagnóstico precoz y altamente específico (27). El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se sospeche la infección y consiste en la administración de ganciclovir 5 mg/kg/12 horas iv, foscarnet 90 mg/kg/12h iv ó ambos (28). Cidofovir es tratamiento de segunda línea. A pesar del tratamiento la supervivencia a largo plazo es baja en los casos comunicados previos al TARGA. Los pacientes que experimenten mejoría o estabilización con el tratamiento de inducción deben seguir con terapia de mantenimiento hasta que se produzca la reconstitución inmune (29) con el TARGA, considerando ésta si el paciente presenta una cifra de linfocitos CD4+ superior a 100-150 cel/μL por un periodo de tiempo superior a seis meses (BII) (21).

3. MENINGITIS FÚNGICAS

3.1 Meningitis criptocócica: La infección del SNC por *Cryptococcus neoformans* es frecuente en el paciente infectado por el VIH gravemente inmunodeprimido (linfocitos CD4+ <200 cel/μL), su incidencia ha disminuido en los últimos años en

relación con la introducción de la TARGA. Se presenta habitualmente como una meningitis subaguda que puede dar lugar a hipertensión intracraneal, hidrocefalia y parálisis de pares craneales. Hay un cierto componente encefalítico -30%-, además de fiebre y cefalea intensa, siendo poco frecuentes los signos de irritación meníngea -25-35%-. Asocia una elevada mortalidad aguda -10-25%- y baja supervivencia al año del diagnóstico -30-60%- en series previas al tratamiento anti-retroviral de gran actividad; siendo el factor pronóstico de mortalidad más importante el nivel de conciencia. También pueden ser predictivos de mal pronóstico en fase aguda la presencia de un título de antígeno criptocócico en LCR superior a 1/1054, la ausencia de pleocitosis en el LCR, la edad superior a 35 años, la hiponatremia y el aislamiento de *Clostridium neoformans* a partir de un foco diferente al SNC (30).

Las alteraciones que reflejan las pruebas de neuroimagen son inespecíficas, el LCR, normal hasta en el 25% de casos (31), muestra habitualmente una pleocitosis variable, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia, pudiendo objetivarse la presencia de criptococos mediante tinción -tinta china- o test de aglutinación con látex para la detección del antígeno capsular criptocócico que posee una sensibilidad del 75% (32). Se realizará cultivo de LCR y sangre. El aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en cualquier muestra deberá siempre ser interpretado como valorable. El tratamiento de inducción con anfotericina B -0.7 mg/kg/día- asociada a flucitosina -100 mg/kg/día- durante 2 semanas, seguido de fluconazol -400 mg/día- durante 8 semanas más (A I), ha demostrado una alta tasa de esterilización del LCR -60%- con una baja mortalidad -5,4%- (33). Sin tratamiento de mantenimiento la tasa de recidivas se aproxima al 40%, por lo que debe realizarse una profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día (A I) (34), que ha demostrado ser más eficaz en la prevención de recaídas que itraconazol a igual dosis (35). La profilaxis secundaria se mantendrá al menos seis meses tras la estabilización del cuadro y una cifra de linfocitos CD4+ superior a 100-250 cel/ μ L (CIII) (21).

Debe controlarse la presión intracraneal, y si es preciso realizar drenaje lumbar, no se considera indicado el uso de corticoides (C III).

4. MENINGITIS TUMORALES

4.1 Linfomatosis meníngea: Resulta de la diseminación encefálica y meníngea del linfoma en el paciente con infección VIH. Origina parálisis de pares craneales, déficits focales e hidrocefalia obstructiva. El estudio citológico del LCR refleja la presencia de células linfoproliferativas. La supervivencia a corto plazo es baja a pesar de diferentes pautas de quimioterapia intratecal ensayadas.

Tabla 1: Principales causas de síndrome meníngeo en la infección VIH

a. Bacterianas:	Tuberculosis Meningitis bacterianas habituales <i>M. avium-complex</i> Lúes
b. Víricas:	VIH: Meningitis aguda Meningitis asintomática crónica Virus Varicela Zóster Virus Herpes Simple Citomegalovirus
c. Fúngicas:	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida spp</i>
d. Tumores:	Linfomatosis meníngea.

Figura 1: Síndrome meníngeo sin focalidad neurológica

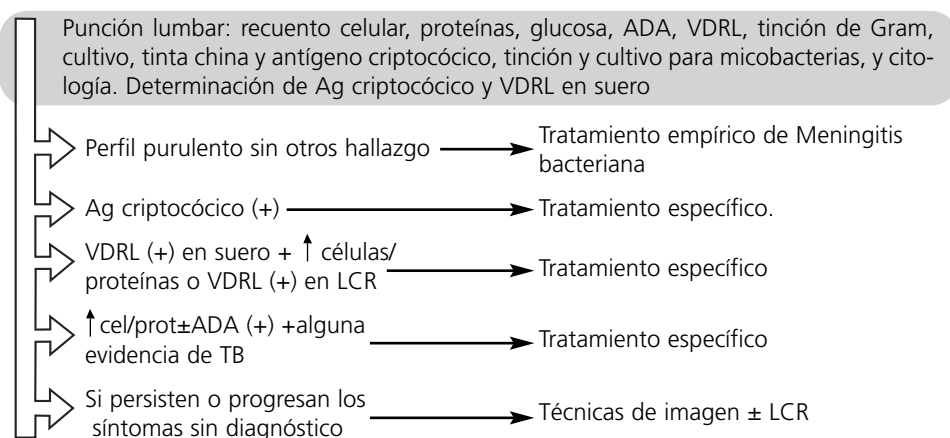


Tabla 2: Hallazgos radiológicos en TAC y RNM en pacientes con infección VIH y meningitis tuberculosa.

Hallazgos	Neuroradiology 1992;34:11	AJNR 1995;16:1319
Normal	25%	
Hidrocefalia	51%	32%
Hiper captación meníngea	45%	36%
Afectación parenquimatosa	37%	44%
Complicaciones vasculares	23%	36%

Bibliografía

1. Attia J, Átala R., Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis?. JAMA 1999; 282:175-81.
2. Hollander H, McGuire D, Burack JH. Diagnostic lumbar puncture in HIV-infected patients: analysis of 138 cases. Am J Med 1994; 96:223-28.
3. Friedmann PD, Samore MH. Diagnostic characteristics of cerebrospinal fluid analysis for secondary meningitis in HIV-infected adults. J Investing Med 1998;46:153-160.
4. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992; 326:668-72.
5. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis 1993;17:987-94.
6. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002; 360:1287-92.
7. López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. Clin Infect Dis 1995; 20: 525-30.
8. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena Ch, et al. Clinical Evaluation of Gen-Probe Amplified Direct Test for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Organisms in Cerebrospinal Fluid. J.Clin.Microbiol. 1998; 36:2191-2194.
9. Scarpellini P, Racca S, Cinque P, et al. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. AIDS 1995;9:895-900.
10. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of Tuberculin Positive and Skin Test Anergy in HIV-1 –Seropositive and –Seronegative Intravenous Drug Users. JAMA 1992;267: 369-73.
11. Villoria MF, de la Torre J, Fortea F, Muñoz L, Hernández T, Alarcón. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. Neuroradiology 1992;34:11-14.
12. Whiteman M, Espinoza L, Post MJ, Bell MD, Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. Am J Neuroradiol 1995;16: 1319-27.
13. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340: 367-73.
14. Dooley DP, Carpenter JL. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: A critical reappraisal of the literature. Clin Infect Dis 1997; 872-87.
15. Almirante B, Saballs M, Ribera E, Pigrau C, Gavalda J, Gasser I. Favorable prognosis of purulent meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1998; 27:176-80.
16. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, et al. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1993;17: 224-27.
17. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adult with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56.
18. Jacob CN, Henein SS, Heurich AE, Kamholz S. Nontuberculous mycobacterial infection of the central nervous system in patient with AIDS. South Med J 1993;86:638-40.

19. Flor A, Capdevila JA, Martin N, Gavalda J, Pahissa A. Nontuberculous mycobacterial meningitis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996;23:1266-73.
20. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of claritromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-1085.
21. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2002;51(RR-8):1-52.
22. Flood JM, Weistock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998;177:931-40.
23. Pao D, Goh BT, Bingham JS. Management issues in syphilis. *Drugs* 2002;62:1447-61.
24. Hollander H, Stringari S. Human immunodeficiency virus-associated meningitis. Clinical course and correlations. *Am J Med* 1987;83:813-16.
25. Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-645.
26. Tang YW, Mitchell PS, Espy MJ, Smith TF, Persing DH. Molecular diagnosis of Herpes simplex virus infection in the Central Nervous System. *J Clin Microbiol* 1999;37:2127-2136.
27. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995;172:527-31.
28. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 517-24.
29. Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002;16:303-15.
30. Miró JM, Mallolas J, Moreno A. Criptococosis. En: Podzamczar DM, Graus F, Clotet B, Portegies P. Sistema nervioso y SIDA. Barcelona : Prous SA; 1995.p 93-110.
31. Martínez Fernández EM, López Cortés LF, Regordan C, Cordero Matía E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con infección por el VIH. *Neurol* 1999;14:218-23.
32. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-799.
33. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
34. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;28:580.
35. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:291-6.

