

ARTÍCULO ORIGINAL

Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005

Opportunistic infections of the Central Nervous System (CNS) occurring in HIV infected patients from Erasmo Meoz Hospital in Cúcuta, Colombia

JAIRO LIZARAZO¹
FRANCY CASTRO²
MICKE DE ARCO²
ÓSCAR CHAVES³
YENI PEÑA³

Resumen

Objetivo. Describir las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los pacientes con VIH atendidos en un hospital del tercer nivel del nororiente colombiano. **Diseño.** Se utilizó un diseño observacional descriptivo de revisión de historias clínicas. **Lugar.** Se llevó a cabo en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia. **Población.** Comprendió los pacientes que conviven con el VIH atendidos durante el periodo 1995-2005. **Mediciones.** Se estudió la frecuencia de aparición de las variables analizadas. **Resultados.** Se encontraron 131 casos de infección del sistema nervioso central. Predominaron los hombres (72,5%) y los adultos jóvenes (promedio 33,8 años). La gran mayoría (94,7%) provenía del departamento de Norte de Santander. Las infecciones diagnosticadas del sistema nervioso central fueron: encefalitis por *Toxoplasma gondii* (56,5%), criptococosis meníngea (38,9%) y tuberculosis meníngea (4,6%). Sólo el

31,3% de los pacientes estaba recibiendo terapia antirretroviral de alta efectividad y la infección del sistema nervioso central definió el sida en 79,4% de los casos. De los pacientes evaluados, 93,0% tenía menos de 200 células CD4+/mm³. El 42% de los pacientes estaban vivos a los 6 meses: la supervivencia en los pacientes con toxoplasmosis cerebral fue del 50% mientras que, para aquéllos con criptococosis meníngea fue del 37%. **Conclusión.** Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central son frecuentes en esta población y tienen un gran impacto sobre su supervivencia.

Palabras clave: *toxoplasmosis, criptococosis, tuberculosis meníngea, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.*

Infectio 2006; 10(4): 226-231

¹ Unidad de Neurología, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Norte de Santander.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga.

³ Unidad de Epidemiología, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Norte de Santander.

Correspondencia: Jairo Lizarazo Dirección: Calle 13 N° 1E-44, Consultorio 404B, Cúcuta, Norte de Santander, Colombia Fax: 583 5161 jflizar1@telecom.com.co

Fecha de recepción: 31/10/2006; **fecha de aceptación:** 15/11/2006

Abstract

Objective. To describe the opportunistic infections of the central nervous system occurring in HIV infected patients diagnosed and treated in a third level hospital in northeast Colombia.

Design. Descriptive, observational study based on the review of clinical records. **Place.** Erasmo Meoz University Hospital in Cúcuta, Colombia. **Population.** Patients living with HIV attended at the Hospital during the 1995-2005 period. **Measurements.** Frequency of the analyzed variables.

Results. One hundred thirty one CNS infections were found. Most of the patients were males (72.5%), young adults (mean age: 33.8 years) from Norte de Santander (94.7%). The CNS infections diagnosed were *Toxoplasma gondii* encephalitis (56.5%), meningeal cryptococcosis (38.9%), meningeal tuberculosis (4.6%). Only 31.3% patients were receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). CNS infection defined AIDS in 79.4% of the cases. 93.0% of the patients had <200 CD4+ cells/mm³; only 42% survived 6 months after the diagnosis of the opportunistic infection. In patients with cerebral toxoplasmosis survival was 50% whereas in patients with meningeal cryptococcosis it was 37%.

Conclusion. Central nervous system infections are very common in our HIV infected population and they have a great impact on patient's survival.

Key words: *toxoplasmosis, cryptococcosis, meningeal tuberculosis, acquired immune deficiency syndrome.*

Infectio 2006; 10(4): 226-231

INTRODUCCIÓN

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2005, 40,3 millones de personas convivían con el VIH en el mundo y, de éstas, 160.000 en Colombia. El sida fue el causante de 3,1 millones de defunciones en el mismo año, 8.200 de ellas en Colombia (1). Oficialmente, hasta el 31 de diciembre de 2005 en nuestro país solamente se habían reportado 46.809 casos de infección por el VIH. El departamento de Norte de Santander ocupa el sé-

timo lugar en los casos reportados (3,22% de todos los casos) en el período 1983-2005 (1).

Las complicaciones del sistema nervioso son comunes en los pacientes infectados por el VIH y ocurren como resultado de la inmunosupresión concomitante (infecciones oportunistas, tumores), al igual que como primera manifestación de la infección por el VIH o como un efecto adverso de la terapia (restauración inmunológica y toxicidad). Estas complicaciones contribuyen en gran medida en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (2).

La infección por el VIH a menudo se complica con trastornos neurológicos en las fases tardías de la enfermedad. Antes de disponer de la terapia antirretroviral de alta efectividad las complicaciones neurológicas fueron la manifestación inicial del sida en 7% a 20% de los pacientes (3). Se ha informado que 39% a 70% de todos los pacientes con sida o infección sintomática por el VIH desarrollan trastornos neurológicos (3). En los últimos años se ha reportado una disminución de la incidencia de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los países industrializados en donde la terapia antirretroviral de alta efectividad es de acceso universal (3-5).

En Colombia, diferentes grupos han informado infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los pacientes con VIH (6-11).

En este estudio, describimos las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH, atendidos en un hospital de tercer nivel del nororiente colombiano.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional descriptivo que evalúa la frecuencia de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los pacientes con VIH y que fueron atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta durante el periodo 1995-2005. Esta institución es una empresa social del estado con 350 camas y es el único hospital público general de tercer nivel que atiende a la población del departamento de Norte de Santander y recibe, también, pacientes remitidos del departamento de Arauca y a algunos colombianos residentes en ciudades fronterizas de la República Bolivariana de Venezuela. La población en su área de influencia se calcula en 1,5 millones de habitantes. La terapia

antirretroviral de alta efectividad fue introducida para nuestros pacientes a partir del año 2000.

Definición de caso. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que en la base de datos del programa de infección por VIH/sida de la Unidad de Epidemiología del HUEM figuraban con diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central. Todos los pacientes tenían una prueba ELISA reactiva para anticuerpos anti-VIH y una prueba confirmatoria (Western-blot o inmunofluorescencia). El diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central se hizo con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos propuestos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (12).

Se diseñó un instrumento en el cual se registraron las siguientes variables: sexo, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico de la infección oportunista, procedencia, tipo de infección oportunista, criterios para el diagnóstico de la infección del sistema nervioso central, si dicha entidad definió sida, tratamiento antirretroviral recibido, número de células CD4 en la época del diagnóstico de la infección del sistema nervioso, además de la relación CD4/CD8 y la carga viral. También, se determinó la condición final del paciente y el tiempo de supervivencia.

Análisis estadístico. Para la realización y el análisis de este estudio se creó una base de datos y se utilizó el programa estadístico EpiInfo versión 6.0 (13).

La supervivencia media acumulativa se calculó a partir de la fecha de la presentación de infección oportunista del sistema nervioso central mediante el método de Kaplan-Meier (14).

RESULTADOS

Se encontraron 131 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría de los casos (79,4%) se diagnosticaron a partir del año 2000. Predominaron los hombres con 95 (72,5%) casos y las mujeres fueron sólo 36 (27,5%) casos, para una proporción de 2,6:1. La edad de los pacientes osciló entre 12 y 62 años, con una media de 33,8 años y una desviación estándar de 8,7 años. Noventa y seis pacientes (73,3%) tenían edades comprendidas entre los 20 y los 39 años.

La gran mayoría, 124 pacientes (94,7%), procedía de Norte de Santander. De los otros 7 pacien-

tes, 5 (3,8%) venían de Santander, 1 (0,8%) de Atlántico y otro (0,8%) de Venezuela.

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central diagnosticadas fueron: encefalitis por *T. gondii* en 74 (56,5%) pacientes, criptococosis meníngea en 51 (38,9%) y tuberculosis meníngea en 6 (4,6%). El diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central se realizó con base en los criterios de inclusión para cada patología (12). La tabla 1 muestra los diferentes criterios clínicos y paraclínicos utilizados en el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso. Se identificaron 4 pacientes que en el curso de su historia clínica tuvieron doble afectación neurológica: 2 con criptococosis y toxoplasmosis y 2 con criptococosis y tuberculosis meníngea.

Tabla 1

Criterios diagnósticos utilizados para el diagnóstico de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central

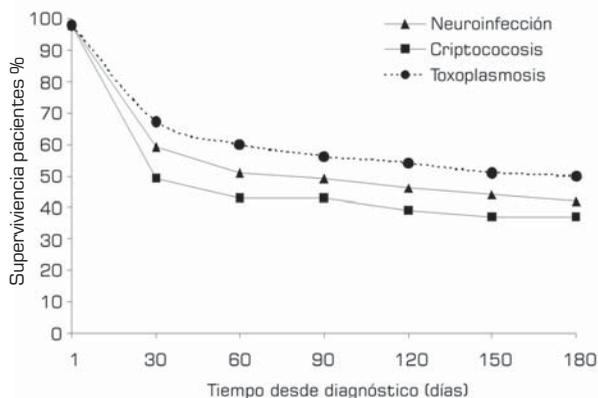
Criterios	N	%
Encefalitis por <i>T. gondii</i> (n=74)		
Síntomas y signos	74	100,0
TAC de cráneo o RM de cerebro	74	100,0
Prueba terapéutica	69	93,2
IgG en suero	57	77,0
Criptococosis meníngea (n=51)		
Síntomas y signos	51	100,0
Tinta china en LCR	48	94,1
Antígeno en LCR	45/48	93,7
Cultivo del LCR ¹ 3	32/45	71,1
Antígeno en suero	13/15	86,7
Tuberculosis meníngea (n=6)		
Síntomas y signos	6	100,0
BAAR (+) en esputo, jugo gástrico o LCR	6	100,0
Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	6	100,0
Cultivo (+) del LCR	4	66,7
Contacto tuberculoso (+)	3	50,0
Prueba de tuberculina	3	50,0
Respuesta terapéutica	2	33,3

¹ En 30 aislamientos se determinó la variedad y el serotipo del *C. neoformans* identificándose en el 100% la variedad *grubii* serotipo A.

Únicamente 41 (31,3%) pacientes estaban recibiendo terapia antirretroviral. La infección oportunista definió el sida en 104 (79,4%) pacientes. En 86 (65,6%) casos se había determinado el recuento de CD4+, de los cuales 80 (93,0%) tenían menos de 200 células/mm³; la relación CD4+/CD8+ reportada en estos 86 pacientes fue menor de 1 en 85 (98,8%). En 77 (58,8%) pacientes se reportó la carga viral y su valor osciló entre 10.862 y 750.000 copias/mm³, con una media de 182.502 y una desviación estándar de 209.567. Sesenta y cinco (84,4%) pacientes de los evaluados tenían cargas virales iguales o superiores a 100.000 copias/mm³.

En relación con la condición final de los pacientes, 96 (73,3%) murieron en un lapso comprendido entre 1 y 1.846 días, con una media de 150,6 días; 30 (22,9%) estaban vivos en el último control realizado entre 16 y 2.287 días después del egreso, con una media de 551 días. De los 5 (5,3%) pacientes restantes se desconoce su condición actual. La supervivencia de la población se calculó a 180 días en 119 (90,8%) pacientes y se hizo el análisis separado para la dos infecciones más frecuentes: encefalitis por *T. gondii* (n = 67) y criptococosis meníngea (n = 46) (figura 1). El 42% de los pacientes sobrevivió 6 meses. Los pacientes con encefalitis por *T. gondii* tuvieron una supervivencia de 50%, mientras que para el grupo de criptococosis meníngea fue del 37%.

Figura 1



Curvas de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central (n = 119), toxoplasmosis (n = 67) y criptococosis (n = 46).

DISCUSIÓN

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central observadas con mayor frecuencia en esta serie son similares a las reportadas en otras latitudes (15-17) y coincide con una serie brasileña reciente (18). No se encontraron otras patologías infecciosas oportunistas del sistema nervioso central tales como sífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis por citomegalovirus, infecciones bacterianas, histoplasmosis o encefalitis por otros virus (varicela-zóster, herpes simple). La falta de diagnóstico de otras patologías infecciosas pudiera explicarse en parte por la falta de medios diagnósticos en nuestra institución, entre ellos, la falta de biopsias cerebrales.

En este grupo, al igual que lo descrito para la población colombiana con VIH, predominó la población joven y el sexo masculino (2).

La encefalitis por *T. gondii* es la causa más frecuente de infección oportunista del sistema nervioso central en pacientes con sida y en presencia de múltiples lesiones encefálicas focales (19). El diagnóstico definitivo de esta enfermedad requiere la demostración directa de los taquizoítos de *T. gondii* en el tejido encefálico. El diagnóstico presuntivo se basa en los hallazgos clínicos y de imaginología, la serología y la respuesta a la terapia antitoxoplasma (12). Aunque este estudio no evaluó el tipo de tratamiento, los pacientes del Hospital Universitario Erasmo Meoz fueron tratados en la fase aguda con el esquema Falcidar® (pirimetamina-sulfadoxina) más clindamicina, utilizado en Colombia con buenos resultados, ante la dificultad de conseguir comercialmente pirimetamina o sulfadiazina solas (10). En países de recursos económicos limitados se ha validado un esquema parecido de clindamicina más pirimetamina (20).

La criptococosis meníngea fue la segunda infección oportunista en nuestros pacientes con VIH. El diagnóstico de esta infección se puede hacer en forma rápida mediante la visualización directa de las blastoconidias encapsuladas en el examen directo del líquido cefalorraquídeo (LCR) con la colocación de tinta china (21). La determinación del antígeno capsular de *C. neoformans* mediante la prueba de aglutinación de partículas de látex, tanto en LCR como en el suero, tiene un alto rendimiento diagnóstico (21). Los cultivos del LCR frecuentemente son positivos debido a la gran carga de hongos pre-

sente usualmente en estos pacientes (21). Nuestros pacientes son tratados uniformemente y de acuerdo con lo recomendado (22) con un esquema inicial de anfotericina B únicamente, debido a que no se dispone de 5-fluorocitosina en el país, durante dos semanas, y si la respuesta clínica y el cultivo del LCR es negativo, se continúa con una fase terapéutica con fluconazol, 400 mg diarios por 8 semanas. Posteriormente, se deja tratamiento profiláctico secundario con fluconazol, 200 mg diarios, mientras persista la inmunosupresión. Sistemáticamente, a los pacientes con criptococosis meníngea se les determina la presión de apertura del LCR durante la punción lumbar. En los casos con hipertensión intracraneana sin hidrocefalia se realizan punciones lumbares repetidas y, eventualmente, procedimientos de derivación del LCR o drenaje continuo del mismo (23). Es bien conocido el efecto deletéreo que tiene la hipertensión intracraneana en estos pacientes y, por ello, existe la necesidad de un diagnóstico precoz de esta condición y de su manejo agresivo (24, 25).

El diagnóstico de la meningitis tuberculosa es difícil, debido a que las infecciones por *M. tuberculosis* son paucibacilares. Por ello, en presencia de una meningitis linfocítica en la que se descarten otras etiologías y con la evidencia imaginológica o bacteriológica de la tuberculosis en otro órgano, se inicia el tratamiento empíricamente. Debemos recordar que los cultivos del LCR son demorados y su positividad usualmente es baja en nuestro país (26), aunque en esta serie alcanzó un 66,7%. La prueba de tuberculina es otro elemento de ayuda en el diagnóstico de la tuberculosis, aunque de muy difícil consecución en el país. El tratamiento utilizado en nuestros casos fue el acortado supervisado, de acuerdo con las recomendaciones internacionales (27).

A pesar de contar con terapia antirretroviral de alta efectividad en nuestro medio desde hace más de un lustro, menos de un tercio de nuestros pacientes la estaban recibiendo. Además, presentaban una profunda inmunosupresión y una alta viremia, lo cual es frecuente en los pacientes con infección oportunista del sistema nervioso central (18). Este hecho denota las grandes limitaciones en nuestro sistema nacional de salud en lo referente al diagnóstico temprano de la infección por el VIH y a la baja cobertura de la terapia antirretroviral de alta efectividad.

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los pacientes con VIH son una causa importante de mortalidad, como lo describimos en este trabajo. La criptococosis meníngea afecta más la supervivencia cuando se compara con la encefalitis por *T. gondii*. En términos generales, más de la mitad de nuestros pacientes no sobrevivieron a los 6 meses y la gran mayoría de las defunciones se presentaron en el primer mes del diagnóstico. La supervivencia de los pacientes con toxoplasmosis cerebral en los países industrializados, antes de la terapia antirretroviral de alta efectividad, era de 29,6% a un año (28); en nuestro país se ha descrito una mortalidad hospitalaria del 27% (29). Para la criptococosis meníngea la supervivencia registrada se aproxima al 43%, informada en una encuesta nacional (30) y lo observado en Dinamarca antes de la introducción de la terapia antirretroviral de alta efectividad en donde más de 50% de los pacientes morían en los primeros cinco meses después del diagnóstico (31).

La profunda inmunosupresión y las presentaciones clínicas en estados avanzados de las infecciones del sistema nervioso en muchos de los casos probablemente explican la alta mortalidad en las primeras semanas del diagnóstico, a pesar del uso de las terapias apropiadas.

Este estudio demuestra que las infecciones del sistema nervioso central oportunistas son frecuentes en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, centro de referencia del Norte de Santander, y se presentan con un patrón similar al descrito en otras regiones del país y del mundo.

Nuestros esfuerzos deben ir encaminados a mejorar el acceso a la terapia antirretroviral de alta efectividad y a las medicaciones profilácticas de las infecciones del sistema nervioso y a realizar diagnósticos más tempranos de dichas entidades, como se ha intentado con algunas de las micosis sistémicas de nuestra institución en pacientes con VIH (32).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

A Elizabeth Castañeda por su colaboración en la realización de los estudios diagnósticos para criptococosis y por la revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. García R, Luque R, McDuvall J, Moreno L. Infección por VIH y sida en Colombia. Estado del arte, 2000-2005. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Grupo Temático para Colombia. Ministerio de la Protección Social de Colombia, Dirección General de Salud Pública. Bogotá, D. C.: ONUSIDA; 2006.
2. Mamidi A, Desimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol.* 2002;8:158-67.
3. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:376-80.
4. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C *et al.* Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol.* 2004;55:320-8.
5. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertollo J, Lindegren ML *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30(Suppl.1):S5-14.
6. Arango M, Cano LE, De Bedout C, Estrada S, Gómez I, Franco L *et al.* Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Acta Med Col.* 1990;15:84-91.
7. Álvarez MI, González LA. Criptococosis e histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle, Cali. *Col Méd.* 1995;26:61-5.
8. Silva F, Torres A, Prada G. Encefalitis por toxoplasma y sida: análisis de 27 episodios. *Revista Panamericana de Infectología.* 1997;1:4-9.
9. Castañeda E, Torrado E, Arango M, De Bedout C, Tobón AM, Restrepo A, Grupo Colombiano de estudio de la criptococosis. Criptococosis en Colombia: estudio interinstitucional. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2000;5:115-9.
10. Gómez-Marín JE, Alvarado F, Hernández C, Cuervo S. Tratamiento de la fase aguda de la toxoplasmosis cerebral con clindamicina-falcidur (pirimetamina-sulfadoxina) en pacientes infectados por el VIH. *Infectio.* 2001;5:162-8.
11. Díaz FA, Pradilla G, Villa LA, Bernal E, Balaguera H. Trastornos neurológicos en pacientes infectados por VIH en un hospital de referencia de Bucaramanga. *Infectio* 2004;8:105.
12. CDC, USPHS/IDSA. Guidelines for the management and prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus 1995;44(RR-8):1-34.
13. Dean AG, Dean JA, Colambier D, Burton AH, Brendeli KA, Smith DC *et al.* Epi Info version 6.0: a word processing, data-base and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
14. Swinscow TDV. *Statistics at Square One*, Ninth Edition. Revised by M J Campbell, University of Southampton. London: BMJ Publishing Group; 1997.
15. Porter S, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med.* 1992;327:1643-8.
16. Antinori A, Larissa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG *et al.* Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1681-91.
17. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviours of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis.* 2001;32:955-62.
18. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimaraes MD. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:146-51.
19. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luca DA, Murri R, Giancola ML *et al.* AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology.* 2000;55:1194-200.
20. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD005420.
21. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:837-74.
22. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD *et al.* 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 Eng J Med.* 1997;337:15-21.
23. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G *et al.* Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 2000;30:47-54.
24. Lizarazo J. Medición de la presión de apertura del LCR durante la punción lumbar. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006;54:66-7.
25. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2005;40:477-9.
26. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomédica.* 2006;26:71-80.
27. American Thoracic Society, CDC, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-11):1-77.
28. Oksenhendler E, Charreau I, Tournerie C, Azihary M, Carbon C, Aboulker JP. *Toxoplasma gondii* infection in advance HIV infection. *AIDS.* 1994;8:483-7.
29. Alvarado F. Toxoplasmosis en el inmunosuprimido, *Rev Salud Pública.* 2002;4(Supl. 2):31.
30. Lizarazo J, Restrepo A, Castañeda E, Grupo Colombiano de estudio de la criptococosis. Supervivencia y secuelas de pacientes registrados por el Grupo Colombiano de estudio de la criptococosis (1997-2001). *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2002;7:449-53.
31. Knudsen JD, Jensen L, Sorensen TL, Jensen T, Kjersem H, Stenderup J, Pedersen C. Cryptococcosis in Denmark an analysis of 28 cases in 1988-1993. *Scand J Infect Dis.* 1997;29:51-5.
32. Lizarazo J, Peña Y, Chaves O, Omaña R, Huérfano S, Castañeda E *et al.* Diagnóstico temprano de criptococosis e histoplasmosis en personas con VIH/sida, informe preliminar. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2002;7:453-8.