



*Universidad de la República*  
*Facultad de Medicina*  
*Dpto. Parasitología y Micología*  
*-Setiembre 2014-*

# **Tratamiento de primera y segunda línea en la criptococosis meníngea en pacientes con VIH.**

**Equipo:**

*Br. Diana Bertoche,*  
*Br. Lucía Olivera,*  
*Br. Evelyn Segredo,*  
*Br. Alexander Viera.*

**Orientador:**

*Dra. Zaida Arteta.*

**Departamento:**

*Dpto. Parasitología y Micología.*

## INDICE

Resumen.....	3
Fundamentación.....	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	12
Metodología.....	13
Resultados.....	15
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
Anexo.....	24

## RESUMEN

**Introducción.** La criptococosis meníngea (CM) es una micosis producida por *Cryptococcus neoformans*; esta patología tiene una elevada morbi-mortalidad. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el principal factor de riesgo. El tratamiento de inducción consta de anfotericina B (AnfB) más flucitosina, pero este último fármaco no está disponible en muchos países, como ocurre en Uruguay, por lo cual se recurre a fármacos alternativos como fluconazol.

**Métodos.** Los objetivos planteados fueron comparar la mortalidad de la CM en el tratamiento de primera línea (AnfB + flucitosina) con el tratamiento aplicado en Uruguay (AnfB + fluconazol) y comparar esterilización del líquido céfalo-raquídeo (LCR). Se realizó una revisión de la literatura médica actual sobre la eficacia del tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con VIH. Se realizaron búsquedas en Pubmed, SciELO y LILACS, se incluyeron ensayos clínicos en humanos que compararan en alguna de sus fases ambos grupo de tratamiento.

**Resultados.** La mortalidad a los 14, 70 y 182 días y la esterilización del LCR fueron los resultados analizados. Se incluyeron cinco ensayos clínicos. Sólo un estudio demostró de forma significativa disminuir la mortalidad a los 70 días para los pacientes tratados con AnfB más flucitosina. En tres de los cinco trabajos se demostró un menor tiempo de aclaramiento del LCR para los pacientes que recibían en combinación AnfB y flucitosina.

**Conclusiones.** Se demuestra una mejoría en la supervivencia y la esterilización del LCR en los pacientes que son tratados con AnfB más flucitosina. Uruguay no cuenta con flucitosina, sumado a que las diferencias encontradas son de pequeña magnitud, concluimos que la combinación de AnfB más fluconazol en fase de inducción continúa siendo la mejor opción terapéutica para la CM asociada a pacientes con VIH en nuestro país.

## FUNDAMENTACIÓN

Este trabajo se basa en la comparación de los tratamientos para la criptococosis meníngea en pacientes con VIH. Cuando *Cryptococcus neoformans* afecta el sistema nervioso central (SNC) tiene una alta letalidad, por lo cual, si no contamos con un tratamiento adecuado, un porcentaje elevado de los pacientes muere. Las guías internacionales para el manejo de esta infección proponen, en la etapa de inducción, la combinación de anfotericina B 0,7 mg/Kg/día más flucitosina 100 mg/Kg/día durante 2 semanas. Múltiples han sido los estudios que demuestran la eficacia de este plan terapéutico. Sin embargo, la problemática que aquí se plantea, es que no todos los países cuentan con flucitosina, como es el caso en los países de América Latina y específicamente de Uruguay, por este motivo, se utilizan combinaciones terapéuticas alternativas. En nuestro país el tratamiento de elección es AnfB 0,7 mg/Kg/día más fluconazol 800 mg/día por 2 semanas.

Ante esta situación nos preguntamos ¿sustituir flucitosina por fluconazol tiene diferencias significativas a nivel de mortalidad? ¿El fluconazol, les asegura a los pacientes de nuestro país tasas de morbi-mortalidad similares a las obtenidas con el tratamiento de primera línea? ¿Qué diferencias podemos esperar a nivel de la esterilización del LCR? Tenemos en cuenta que la progresión de la enfermedad no solo depende del tratamiento farmacológico, sino también del microorganismo y el huésped, sin embargo, debemos enfocarnos en las variables que se pueden modificar para cambiar el curso de la enfermedad como son las terapéuticas aplicadas.

En base a lo expuesto, nos hemos planteado como hipótesis, que el tratamiento para la criptococosis meníngea que se utiliza en Uruguay (anfotericina B más fluconazol) tiene una mayor mortalidad y menor tasa de esterilización del LCR, en comparación con el tratamiento recomendado de primera línea (AnfB más flucitosina).

## INTRODUCCIÓN

La Criptococosis es una micosis sistémica producida por *Cryptococcus neoformans*, dicho microorganismo es un heterobasidiomiceto encapsulado, que ha pasado de ser un patógeno infrecuente para el ser humano, a ser un patógeno oportunista habitual de distribución universal, debido al gran incremento de las poblaciones inmunodeficientes (1). El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el principal factor de riesgo, estando presente en casi la totalidad de los casos de criptococosis (2). *C. neoformans* penetra al huésped por vía inhalatoria, presentando una especial predilección por invadir el sistema nervioso central (SNC). La criptococosis meníngea ha recibido la máxima atención clínica por su alta tasa de morbilidad y mortalidad. La primera identificación de *Cryptococcus* la realizó Sanfelice en Italia en 1894, en el zumo de melocotón. Un año después, Busse y Buschke describieron el primer caso de criptococosis humana en una úlcera cutánea, identificando levaduras en el tejido; luego en la autopsia encontraron que éstas se habían diseminado a otros órganos. En 1914, se describió el primer caso de criptococosis meníngea en un ser humano (1).

### Micología

Para la clasificación de *Cryptococcus neoformans* se propuso la existencia de dos variedades, variedad *neoformans* (serotipo D), variedad *grubii* (serotipo A) y el híbrido de *C. neoformans* perteneciente al serotipo AD y otra especie; *C. gattii* (serotipo B y C). El significado de los serotipos se extiende de lo taxonómico a lo epidemiológico. Según el estado inmunológico de los pacientes se puede encontrar diferentes serotipos, lo que genera distinta presentación clínica, así como respuestas variables al tratamiento (1, 3). Las colonias de *C. neoformans* aparecen dentro de las 48-72 horas tras la siembra de la muestra en la mayoría de los medios de agar. *Cryptococcus sp.* se aísla muy bien en los hemocultivos, en medios para bacterias. En las placas de agar, las levaduras crecen como una colonia opaca de color blanquecino a cremoso, las mismas adquieren un aspecto mucoso con la incubación prolongada, lo que pone de manifiesto la cápsula de polisacárido. La temperatura ambiental óptima para el

crecimiento de la mayoría de las cepas de *C. neoformans* es de 30-35°C, con una cifra máxima tolerada de 40°C. *C. neoformans* y *C. gattii* suelen crecer bien a 37°C (temperatura corporal humana). También existen pruebas directas como la preparación en fresco con tinta china que permiten detectar la presencia de capsula en muestras biológicas y en cultivos (4, 5).

*C. neoformans* es un saprofito en la naturaleza, tiene un hábitat ambiental asociado a ciertos árboles y a la madera en descomposición. Se encuentra frecuentemente en el suelo contaminado con el guano de aves (6).

### **Epidemiología**

*C. neoformans* no suele considerarse un microorganismo habitual de la flora microbiológica humana, aunque ha sido aislado en pacientes sin signos ni síntomas de criptococosis. La mayoría de los adultos poseen anticuerpos contra los antígenos de *C. neoformans*, esto sugiere la existencia de infecciones asintomáticas frecuentes. Se han notificado infecciones en todos los continentes. Las variedades difieren según la localización geográfica y las características del huésped. En la población VIH/SIDA alrededor del 82% de las cepas son de la variedad *grubii*. La variedad *neoformans*, es menos frecuente, con un 20-30% en algunas zonas de Europa. Solo una pequeña porción se ha identificado como especie *gattii*, tradicionalmente es un patógeno de individuos inmunocompetentes o inmunodeprimidos VIH negativos (1, 7).

En la inmensa mayoría de los pacientes con criptococosis sintomática se ha identificado una inmunodeficiencia subyacente. La más frecuente en todo el mundo es el SIDA, se asocia al 95% de los casos de CM en países subdesarrollados y al 80% en países desarrollados. La criptococosis meníngea cuenta con más de 1 millón de casos y 625.000 muertes por año. La mayor incidencia de la criptococosis en los últimos 30 años se ha debido a la pandemia del VIH, sin embargo, el número de casos para los pacientes inmunodeprimidos no VIH se ha mantenido. El riesgo de padecer criptococosis aumenta cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 100 cel./ $\mu$ L. (1, 2, 7). Después del desarrollo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), los casos nuevos de criptococosis comenzaron a declinar.

África subsahariana es la región del mundo más afectada por el VIH, con una estimación de 2,6 millones de nuevas infecciones por año. La imposibilidad de

acceder a la terapia antirretroviral significa que a diferencia de Europa y América del Norte, en los países más pobres la incidencia de criptococosis meníngea no retrocede. La incidencia entre los países desarrollados y subdesarrollados se deben a diversos factores, como el acceso a la terapia antirretroviral y la disponibilidad de medicamentos antifúngicos. En ensayos clínicos se ha estimado que la tasa de mortalidad a los 90 días para la criptococosis meníngea asociada al VIH en el este de Asia, Oceanía, Europa Occidental y los EE.UU. es del 9%, en comparación con el 55% en otras partes de Asia y América del Sur y del 70% en el África subsahariana (2, 8-10).

América Latina es la tercera región del mundo en cantidad de casos de criptococosis meníngea, con 54.400 casos anualmente. La mayoría de los estudios publicados con respecto a la CM tienen información de África subsahariana, Asia meridional y el Sudeste de Asia, sin embargo los datos son escasos para América Latina. En la actualidad, la CM es una complicación común para estos países. En esta región, la criptococosis representa la principal causa de meningitis oportunista y la letalidad sigue siendo inaceptablemente alta. Sin embargo, debemos tener en cuenta que las ciudades de América Latina son muy heterogéneas, y las poblaciones tienen grandes disparidades socioeconómicas, lo que hace que exista poca información acerca de la tasa de mortalidad de los pacientes infectados. El diagnóstico rápido es fundamental para optimizar la supervivencia (11).

El deterioro inmunitario como consecuencia de la ausencia de TARGA en estas poblaciones son factores determinantes para desarrollo de la enfermedad (7).

### **Patogenia**

La patogenia está determinada por el estado inmunitario del huésped, la virulencia de la cepa y el tamaño del inóculo. La interacción entre estos tres factores produce la manifestación clínica. El huésped entra en contacto con *Cryptococcus sp.* a través de la inhalación de las levaduras del ambiente. En los alvéolos, estas contactan con los macrófagos, desencadenando una respuesta inmunológica. La infección puede tomar distintos caminos, si se trata de un huésped inmunocomprometido, la levadura sigue su proliferación y diseminación, provocando la enfermedad. En los individuos inmunocompetentes, la respuesta inmunitaria puede eliminar por completo la

levadura, aunque es más frecuente que se produzcan pequeños complejos de nódulos pulmonares y adenopatías manteniéndose latente en los tejidos. El huésped permanece asintomático hasta que se produce la pérdida de la inmunidad local. El rasgo más distintivo de *C. neoformans* es una cápsula de polisacáridos. El espesor de esta estructura se regula por varios factores ambientales, entre ellos, la  $PCO_2$  y las concentraciones bajas de hierro sérico que incrementan el tamaño de la cápsula en algunas cepas. Estas señales ambientales parecen aumentar su patogenicidad. Otro mecanismo es la producción de melanina, que tiene la capacidad de proteger la levadura actuando como antioxidante. La criptococosis se manifiesta clínicamente de diferentes maneras, las dos localizaciones más frecuentes de esta infección son: el pulmón y el SNC. Conviene resaltar que se han encontrado infecciones por *C. neoformans* en todos los órganos (1).

La mayoría de los pacientes con criptococosis en el SNC presentan signos y síntomas subagudos, como cefalea, alteraciones de pares craneanos, convulsiones, letargo, coma y fiebre. La rigidez de nuca se puede apreciar en 20% de estos pacientes. También puede manifestarse de forma atípica con síntomas agudos de cefalea intensa, intermitente y deterioro mental, esto se relaciona con una mayor mortalidad (2).

En el síndrome de reconstitución inmunitaria, las infecciones criptocócica puede presentarse en forma desenmascarada o paradójica, desarrollando síntomas agudos de CM o dolor e inflamación de los ganglios linfáticos periféricos, hiliares y mediastínicos. Pueden aparecer síntomas nuevos en la primera semana, o incluso al mes de haber iniciado la TARGA. Este síndrome de reconstitución inmunitaria puede estar marcado por cefaleas de intensidad creciente, signos neurológicos nuevos, la aparición de más células inflamatorias en el LCR. En los pacientes con VIH se destaca la esterilización más lenta del LCR durante el tratamiento (1).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de esta patología consta de tres pilares: clínico, micológico, serológico y eventualmente imagenológico, dependiendo de los hallazgos.

El método más rápido y eficaz para identificar las levaduras encapsuladas continúa siendo la tinta china, más del 80% de los afectados presentan un



examen de tinta china positivo en el LCR. La prueba serológica para la detección del antígeno polisacárido en suero y LCR son precisas para el diagnóstico de la enfermedad invasiva. Tanto las pruebas de aglutinación en látex como las de inmunoanálisis enzimático (ELISA) tienen una sensibilidad y especificidad superior al 90%. La detección de antígenos es una prueba útil para el seguimiento cuando se suspende el tratamiento antimicótico y se inicia la TARGA. En la CM suele utilizarse la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). Estas pruebas revelan hidrocefalia, realce de las circunvoluciones o bien nódulos únicos o múltiples, que pueden o no captar contraste. Es importante destacar que no hay imagen patognomónica, y los pacientes con CM pueden presentar tan solo hidrocefalia idiopática. En pacientes con SIDA, las lesiones parenquimatosas del SNC pueden representar un linfoma o una infección por toxoplasmosis. Se debe mantener precaución en la interpretación de la TC aislado de la clínica y la serología, ya que pueden aparecer nuevos criptococomas, lo que no necesariamente representa un fracaso terapéutico, sino un aumento de la inflamación (1).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la CM ha sido sujeto de controversias e innumerables modificaciones a lo largo de los años. Se ha cuestionado si las terapias deben ser iguales en las distintas poblaciones afectadas. Las combinaciones farmacológicas recomendadas por las guías internacionales, continúan siendo inaccesibles en gran parte del mundo. Francia es el principal fabricante de flucitosina. Recientemente se ha fabricado en EE.UU una nueva fórmula equivalente de flucitosina oral, siendo aprobada por la FDA. Sin embargo, no está disponible ni registrada en la mayoría de los países subdesarrollados donde la carga de la enfermedad es mayor (12).

Las guías de Práctica clínica para el manejo de la CM, creadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizadas en el 2010, establecen tres grupos de riesgo: 1. Individuos con infección por VIH, 2. Sujetos con trasplante de órganos y, 3. Pacientes no infectados por VIH ni receptores de trasplantes. Para cada grupo de riesgo, se ha establecido una primera, segunda y tercera línea de tratamiento, la elección dependerá de la accesibilidad de los fármacos

correspondientes. Cada plan de tratamiento consistirá en tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento. Ver tabla 1 en anexos.

En los individuos portadores de VIH, la AnfB y la flucitosina constituyen la primera línea de tratamiento para la etapa de inducción.

Planes alternativos para la inducción incluyen el uso de AnfB y fluconazol o fluconazol y flucitosina. Los planes propuestos para la terapia de inducción son variados, sin embargo, existe un consenso para el tratamiento de la CM en las etapas de consolidación y mantenimiento: fluconazol a distintas dosis.

A partir de estas opciones terapéuticas expertos a nivel internacional proponen las siguientes conclusiones:

1. La combinación de diversas drogas antifúngicas son la mejor opción para la inducción de la CM, seguido de un plan de dosis variables de fluconazol.
2. Estas combinaciones difieren de acuerdo a la accesibilidad de los fármacos.
3. La combinación de flucitosina y AnfB (en sus diferentes presentaciones) constituye la primera línea de tratamiento para la CM en pacientes con infección por VIH (13).

La anfotericina B es un antibiótico macrólido poliénico, con actividad antimicótica. Es útil contra especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, hongos filamentosos, entre otros. Su actividad antimicótica depende en parte de la unión con la porción esterol presente en la membrana de los hongos sensibles, esta interacción genera poros o canales, dando como resultado un aumento en la permeabilidad de la membrana produciendo la destrucción celular. Algunos mecanismos adicionales de AnfB incluyen: daño oxidativo a las células micóticas y capacidad para potenciar la inmunidad del huésped.

AnfB se presenta en forma inyectable y en preparados tópicos. La inyección puede generar síntomas como fiebre, disnea, hipotensión y escalofríos. Produce aumento de la azoemia en un 80% de los pacientes con micosis profundas. Aunque ocurre un daño histológico permanente en los túbulos renales, aún durante cursos breves de tratamiento, las alteraciones funcionales son infrecuentes en los pacientes con función renal normal (14). Una alternativa para disminuir la nefrotoxicidad es la administración de AnfB en infusión continua (15). La dosificación depende del tipo, gravedad de la infección y características del paciente (14). En la criptococosis meníngea se utilizan

rangos terapéuticos de 0,7-1 mg/kg/día, estas dosis se acompañan de menores efectos adversos (16).

La Flucitosina es un antifúngico que presenta actividad contra algunas especies de *Cándida*, *Cryptococcus neoformans*, entre otros. Fue sintetizada originalmente en 1957. En 1968 se comenzó a utilizar contra la criptococosis. La actividad antifúngica del fármaco deriva de la conversión rápida de Flucitosina a 5-fluorouracilo (5-FU) por la enzima citosina deaminasa, ésta se encuentra únicamente en células fúngicas, por lo cual las células humanas no son afectadas por la droga. El 5-FU es un metabolito que genera la inhibición de la síntesis de ADN del microorganismo.

La Flucitosina se presenta en cápsulas de 250 o 500 mg, para la administración oral. Ya no se comercializa la fórmula intravenosa. La dosis diaria usual es de 100 a 150 mg/kg. Puede deprimir la función de la médula ósea y llevar al desarrollo de leucopenia y trombocitopenia. Otros efectos adversos son, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y enterocolitis grave. La toxicidad es más frecuente en los pacientes con SIDA o azoemia elevada. Es necesaria la modificación de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

El Fluconazol es un bistriazol fluorado. Se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Se comercializa en cápsulas de 50 a 100 mg y en formulación intravenosa que contiene 2 mg/ml. La dosificación diaria para adultos oscila entre 100 y 800mg. El Fluconazol es bien tolerado, los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefaleas, también se ha documentado erupción cutánea, eosinofilia, síndrome de Stevens Johnson, alteraciones transitorias de la función hepática y trombocitopenia en pacientes con SIDA (14).

En la actualidad la profilaxis que se propone para la criptococosis meníngea en los pacientes VIH es la TARGA, el cual disminuye la carga viral, optimiza la respuesta inmunitaria, reduciendo las posibilidades de desarrollar la infección (1).

## **OBJETIVO GENERAL**

- Comparar la eficacia de los tratamientos de primera y segunda línea en la criptococosis meníngea en pacientes con VIH mediante una revisión de la evidencia disponible en la literatura médica actual.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar la mortalidad establecida de la criptococosis meníngea con el tratamiento de inducción de primera línea (anfotericina B + flucitosina) versus el tratamiento de inducción de segunda línea aplicado en Uruguay (anfotericina B + fluconazol).
- Comparar la proporción de esterilización del líquido céfalo-raquídeo (LCR) con el tratamiento de inducción de primera línea (anfotericina B + flucitosina) versus el tratamiento de inducción de segunda línea aplicado en Uruguay (anfotericina B + fluconazol).

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión en la literatura médica actual sobre la eficacia del tratamiento de primera y segunda línea en la criptococosis meníngea en pacientes con VIH.

Se buscó la literatura en diversas bases de datos electrónicas, recuperando publicaciones de los últimos 24 años: Medline (a través de Pubmed), SciELO y LILACS. En principio se procedió a una planificación del trabajo, teniendo en cuenta las variables del tiempo y el espacio para la realización de la monografía. Inicialmente se determinaron los objetivos y la fundamentación de la revisión.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en dos etapas: en la primera y tercera semana de junio 2014. Las palabras claves utilizadas fueron: Criptococosis, meningitis, HIV, comparación, tratamiento antifúngico, anfotericina B, flucitosina y fluconazol.

Los filtros utilizados fueron, según el tipo de artículo (ensayo clínico, metaanálisis, revisión, revisión sistemática), publicación de datos (1990-2014), especies (humanos). En Pubmed con los términos de búsqueda "Treatment cryptococcal meningitis" se obtuvieron 330 resultados y se realizó un screening de los abstracts. Se incluyeron trabajos que compararan tratamientos antifúngicos en pacientes con criptococosis meníngea y VIH, escritos en idioma inglés o español.

Se excluyeron aquellos estudios realizados en niños, en pacientes inmunocompetentes, en inmunodeprimidos no VIH, en animales, también se descartaron los trabajos que fueran informes, reportes de casos y opiniones de expertos.

En la primera instancia se obtuvieron 15 artículos relevantes, en la segunda oportunidad se consiguieron 4 publicaciones más y una revisión sistemática de 2014. En esta revisión se recuperaron dos artículos que resultaron útiles para nuestro propósito.

Se analizó la calidad de la metodología del estudio; se evaluó la adecuada randomización, los sesgos de selección, inclusión, el análisis por intención de tratar y la veracidad de los datos.

De acuerdo a los objetivos y propósito de la monografía se realizó una subselección de artículos dentro de los ya seleccionados, los cuales se incluyeron para la discusión de resultados, para ello se tomó en cuenta que fueran ensayos clínicos en humanos y que dentro de los grupos de comparación incluyeran en algunas de sus fases un grupo de tratamiento de AnfB más flucitosina y otro de AnfB más Fluconazol.

Posteriormente, se seleccionaron 5 artículos para el procesamiento de los resultados. Se creó una tabla con el fin de organizar y esquematizar los datos relevantes para los objetivos de la investigación.

Para cada trabajo se incluyó en la tabla: 1. detalles sobre la publicación, 2. Diseño del estudio, 3. Objetivos, 4. Grupos de tratamientos, 5. Número de pacientes, 6. Mortalidad a los 14, 70, 182 días, 8. Esterilización del LCR, 9. Efectos adversos.

Finalmente, se extrajeron conclusiones de los resultados encontrados, se valoraron las ventajas y desventajas de la primera línea versus la segunda línea para el tratamiento de la CM en pacientes con VIH.

## RESULTADOS

Quince publicaciones que describían distintas líneas de tratamientos para la criptococosis meníngea en pacientes con VIH fueron identificadas en las distintas bases de datos. Se seleccionaron cinco artículos para el análisis.

Se elaboró una tabla (tabla 2) para procesar y comparar los resultados de cada artículo y se analizaron las variables mortalidad y esterilización del LCR.

La investigación de Day JN, realizada en Vietnam por la Universidad de Oxford, entre abril 2004 y setiembre 2010, tiene por objetivo comparar la supervivencia en las distintas combinaciones con flucitosina, fluconazol y anfotericina B. Este ensayo clínico aleatorizado trabajó con una muestra de 298 pacientes, de los cuales 99 de ellos recibió AnfB 1 mg/Kg/día en monoterapia por cuatro semanas, el segundo grupo de 100 pacientes recibió estas dosis de AnfB más flucitosina 100 mg/Kg/día por dos semanas y 99 pacientes recibieron AnfB con fluconazol 400 mg dos veces al día por dos semanas. Se estudió la eficacia de las distintas combinaciones farmacológicas y se comparó la supervivencia a los 14 y 70 días.

Se observó que a los 14 días en el grupo 1 (AnfB en monoterapia) murieron 25 pacientes, 15 en el grupo 2 (AnfB más flucitosina) y 20 el grupo 3 (AnfB más fluconazol). Sin embargo las diferencias en la tasa de supervivencia a los 14 días no fueron significativas.

A los 70 días, un total de 44 pacientes tratados con AnfB monoterapia había muerto, en comparación con 30 pacientes tratados con AnfB y flucitosina y 33 pacientes tratados con AnfB y fluconazol.

Con estos resultados, se encontró que la combinación de AnfB y flucitosina se asocia a una disminución significativa en el riesgo de muerte a los 70 días de tratamiento (HR 0,61; IC 95% 0,39-0,97;  $p=0,04$ ).

Cuando se compara el grupo 1 y 3, se observa una menor mortalidad en la terapia de combinación con fluconazol en comparación con AnfB en monoterapia, sin embargo estos hallazgos no fueron significativos (HR 0,71; IC 95% 0,45-1,11;  $p=0,13$ ).

La tasa de aclaramiento del líquido cefalorraquídeo se midió según semanas de seguimiento. Se observó un tiempo de esterilización del LCR significativamente menor en aquellos pacientes recibiendo AnfB más flucitosina en comparación con los demás grupos; por lo que se comprobó una tasa de descenso más rápida en el conteo de las unidades formadoras de colonias (UFC) (17).

Teniendo en cuenta que la dosis de AnfB utilizada en este estudio es de 1mg/kg/día, se destaca que un ensayo aleatorizado realizado en ciudad del Cabo, Sudáfrica 2007, con 66 pacientes logró concluir que dicha dosis, tiene una actividad antifúngica más rápida en comparación a AnfB 0,7mg/kg/día, sin diferencias significativas en cuanto a la toxicidad (18).

Los efectos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los tres grupos. Sin embargo, se observaron más neutropenias en aquellos pacientes que recibieron algunas de las terapias combinadas (17).

En el estudio de Jackson AT, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, en fase II, por distintos centros clínicos y universitarios estadounidenses en Malawi, entre mayo 2009 y marzo de 2010. El objetivo del estudio fue evaluar la actividad antifúngica temprana en muestras evolutivas del líquido cefalorraquídeo. Secundariamente, se evaluó la seguridad y la mortalidad con los tratamientos. En este caso, incluyeron 43 pacientes, de los cuales, 21 recibieron una combinación de fluconazol 1200mg/día por 14 días más AnfB 1mg/Kg/día por 7 días. Los otros 22 pacientes restantes recibieron una triple terapia de fluconazol, AnfB y flucitosina 100mg/Kg/día por 14 días. Posterior a los 14 días de tratamiento, recibieron fluconazol en monoterapia hasta completar 10 semanas de tratamiento. Si bien este trabajo no utiliza en su plan terapéutico la combinación exclusiva de AnfB más flucitosina, es importante destacar el efecto que genera la flucitosina tras agregarla en la combinación terapéutica. Se observa que la tasa de aclaramiento fue más rápida en los pacientes tratados con la triple combinación AnfB, fluconazol y flucitosina en comparación con el grupo que recibió AnfB más fluconazol. Si bien no se demostraron diferencias estadísticamente significativas para la mortalidad de ambos grupos, se observaron menos muertes con la adición de flucitosina (19).



El estudio de Loyse A, realizado en Sudáfrica desde agosto 2006 a octubre 2008, plantea como objetivo comparar la tasa de aclaramiento de la infección en el LCR, se evaluó la actividad antifúngica temprana midiendo los cultivos de unidades formadoras de colonias (UFC) en muestras seriadas . Se trabajó con 80 pacientes VIH positivos que recibieron un tratamiento durante 14 días. Se dividieron en cuatro grupos; el primer grupo recibió AnfB 1mg/Kg/día más flucitosina 25mg/Kg c/6 hs; el segundo recibió AnfB más fluconazol 800mg/día, al tercer grupo se le administró AnfB más fluconazol 1200 mg/día. El cuarto grupo recibió AnfB más voriconazol 600 mg/día (no se muestra en la tabla 2 por motivos prácticos).

Si bien, el principal objetivo de este ensayo clínico no fue comparar supervivencia entre los diferentes grupos de tratamiento, se valoró secundariamente la mortalidad. Otro de los objetivos en ésta investigación fue evaluar la eficacia de terapias alternativas para la CM asociado a VIH en aquellos países en los cuales no es accesible la primera línea de tratamiento.

En relación a la esterilización del LCR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aclaramiento en las muestras seriadas del LCR para los cuatro grupos de tratamiento. Posteriormente se ajustaron los valores al peso corporal, la carga fúngica previa al tratamiento y el conteo de células CD4. Aun así, no se encontraron diferencias significativas.

En referencia a la mortalidad, el grupo tratado con AnfB más flucitosina presentó 1 muerte a los 14 días y 6 a los 70 días; el grupo con AnfB más fluconazol 800 mg, se observaron 3 y 7 muertes a los 14 y 70 días respectivamente; el grupo 3 con AnfB más fluconazol 1200mg, registró 4 fallecidos a los 14 días y 6 a los 70. La tasa de mortalidad global a los 14 días fue de 12%, y de 29% a los 70 días, no se demostró una diferencia significativa entre las distintas terapia antifúngica.

Los efectos adversos asociados fueron, descenso de neutrófilos y de hemoglobina, elevación de las enzimas transaminasas, hiponatremia, hipocalcemia y falla renal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las distintas combinaciones farmacológicas(20).

El estudio de Brouwer A, es un ensayo clínico aleatorizado que se realizó en un Hospital público de Tailandia de mayo a diciembre de 2002. Se incluyeron 64

pacientes con un primer episodio de CM asociado a HIV, estos fueron divididos al azar en cuatro grupos: el primero recibió AnfB 0,7mg/Kg/día, el segundo AnfB más flucitosina 100mg/Kg/día, el tercero AnfB más fluconazol 400mg/día y el cuarto grupo recibió una triple terapia con AnfB, flucitosina y fluconazol. En este trabajo se comparó la tasa de reducción de UFC en el LCR de cultivos seriados a los 3, 7 y 14 días de tratamiento. También se registró la mortalidad de cada grupo a las 2 y 10 semanas de tratamiento.

Se utilizó un programa de regresión lineal para analizar la actividad antifúngica mediante el conteo de UFC en muestras seriadas de LCR a los 3, 7 y 14 días de tratamiento. Se observó una reducción exponencial en la tasa promedio de UFC o la actividad antifúngica temprana siendo notoriamente más rápida en el grupo tratado con AnfB y flucitosina, en comparación con los demás grupos, siendo esto estadísticamente significativo. Se encontró una asociación débil entre el conteo basal de las UFC con la tasa de aclaramiento LCR. Aquellos pacientes que comenzaban el tratamiento con un número elevado de colonias presentaban una caída más lenta. El conteo basal de UFC constituye un importante factor pronóstico, independiente de la opción terapéutica.

Se identificó una mortalidad global de 14% a los 14 días y de 22% a los 70 días. La mortalidad no mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos. Todos los tratamientos fueron bien tolerados y ninguna terapia farmacológica fue retirada del estudio por generar efectos adversos. (21).

El último artículo que se incluyó en la comparación de resultados es el de Dromer F, un estudio prospectivo multicéntrico francés llevado adelante por el Instituto Pasteur en el hospital universitario de ese país, entre abril 1997 y julio 2001. Estos autores buscaron estrategias terapéuticas óptimas para el tratamiento de la CM severa. Se incluyeron 208 pacientes, mayores de 18 años, positivos para el cultivo de *Cryptococcus neoformans* y se analizó el fracaso del tratamiento asociado a la mortalidad de los paciente y la presencia del agente micológico en las muestras seriadas del LCR a los 14 días y 3 meses, posterior al comienzo de la terapia antifúngica. En este ensayo clínico aleatorizado se utilizaron varias terapias farmacológicas, de las cuales se mencionaran cuatro: el grupo 1 de 93 personas se trató con AnfB 1 mg/Kg/día más flucitosina 100mg/día; el grupo 2 de 40 pacientes recibió AnfB en

monoterapia; el grupo 3 con 41 pacientes recibió fluconazol 400mg/día y grupo 4 de 12 pacientes se trató con AnfB más fluconazol. El estudio incluía otras combinaciones, pero a efectos prácticos y de interés para nuestro análisis, estas terapias no se representan en la tabla 2 ni en esta sección.

Se comparó la actividad antifúngica midiendo la esterilización del LCR a las 2 semanas y a los 3 meses luego de iniciado el tratamiento. En relación a la mortalidad, a las 2 semanas 9 pacientes habían fallecido y 20 a los 3 meses. Se observó que el fracaso en el tratamiento a las 2 semanas fue significativamente menor en los pacientes tratados con AnfB y flucitosina en comparación con los demás grupos. Ésta relación se mantuvo aún en pacientes con sintomatología severa. La mayor tasa de fracaso para UFC en el LCR a las 2 semanas se observó en los pacientes que recibían AnfB en monoterapia. La adición de AnfB más fluconazol no demostró mejoría en los resultados de esterilización del LCR en comparación con los grupos tratados en monoterapia. El pequeño número de pacientes tratados con fluconazol más flucitosina o con triple terapia AnfB, fluconazol y flucitosina (no se muestran en la tabla), no demostraron ser más eficaces que la terapia con AnfB y flucitosina para el aclaramiento del LCR, especialmente en los casos clínicos más severos. Se encontraron algunos determinantes del fracaso terapéutico independientemente del tratamiento recibido, como los altos niveles de antígeno criptocócico en el plasma y las alteraciones imagenológicas cerebrales al comienzo del tratamiento antifúngico (22).

Finalmente, si se realiza una comparación global de estos estudios, en algunos casos se observan resultados similares.

Por un lado, el estudio realizado en Vietnam demostró una disminución significativa de la mortalidad para los pacientes tratados con AnfB más flucitosina (17). No obstante, ningún otro estudio demostró los mismos resultados (19-22).

En relación a la esterilización del LCR en muestras seriadas, tres ensayos clínicos demostraron un tiempo de aclaramiento menor para los pacientes que recibieron la terapia combinada de AnfB más flucitosina, es decir, la tasa de descenso de las UFC en el LCR fue más rápido para este grupo en comparación con los demás grupos (19, 21, 22). El estudio realizado en

Sudáfrica, sin embargo, no encontró estas diferencias con respecto a la actividad antifúngica para ésta opción terapéutica (20).

El uso de anfotericina B más flucitosina se asocia con una mayor tasa de esterilización de líquido cefalorraquídeo a las dos semanas. Aunque la terapia de consolidación con fluconazol se asocia con una mayor tasa de esterilización de LCR, además destacamos que el itraconazol puede ser una alternativa adecuada para los pacientes incapaces de tomar fluconazol (23).

Una revisión sistemática realizada en 2012 sobre estudios llevados a cabo en África, estimó la relación costo efectividad para los regímenes de inducción en la CM. Los grupos analizados fueron seis. Se evaluó la supervivencia a un año. La media estimada fue muy baja para la monoterapia con fluconazol. Los regímenes generales basados en AnfB tenían costos más altos pero mejor supervivencia. Esta revisión concluye que la terapia de inducción con AnfB junto a dosis altas de fluconazol es muy rentable. Estos criterios son tomados por la OMS para las políticas sanitarias de los países que no cuentan con flucitosina (24).

Las investigaciones mencionadas fueron conducidas por diferentes autores en distintos países. Sin embargo, estudiaron una población específica, clínicamente cursando una CM asociada a VIH. El propósito en común de todos estos estudios fue comparar las distintas combinaciones farmacológicas buscando la mejor opción terapéutica para los pacientes. Para esto, se analizaron distintas variables que demostraban la eficacia de cada régimen, entre ellas, la mortalidad en distintos tiempos evolutivos, el aclaramiento del LCR y la actividad antifúngica temprana. Además, se evaluaron otros aspectos de la calidad de la terapia, como son los efectos adversos generados por los medicamentos.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Según la evidencia reunida en este trabajo, un estudio demostró que el tratamiento de primera línea (Anfotericina B en combinación con flucitosina) tiene una menor mortalidad a los 70 días en comparación con el tratamiento de segunda línea (Anfotericina B y fluconazol), siendo ésta diferencia pequeña pero estadísticamente significativa. En los demás estudios no se observó un promedio de supervivencia significativamente diferente entre estas dos combinaciones. Destacamos que los trabajos analizados incluyeron un número reducido de pacientes.

En cuanto a la esterilización del LCR en las muestras seriadas posteriores al inicio del tratamiento, se encontró que en tres de los cinco estudios, hay un aclaramiento más acelerado y temprano en los pacientes tratados con terapia de primera línea. Con la esterilización más rápida es de esperar una menor tasa de recidiva y de síndrome de reconstitución inmune, todo lo cual genera un mejor pronóstico para los pacientes portadores de CM.

Existe un claro problema de disponibilidad de flucitosina en nuestro país y en América Latina así como en los países africanos donde la CM es de alta prevalencia. Si bien, se demuestra una leve mejora en la supervivencia de los pacientes que son tratados con AnfB en combinación con flucitosina; en nuestro país, se puede concluir, a partir de la evidencia, que la combinación farmacológica de AnfB (0,7-1mg/k/d) más fluconazol (800 mg día) en fase de inducción continúa siendo la mejor opción terapéutica para la CM asociada a pacientes VIH.

En la práctica clínica es imprescindible estar alerta a las distintas variables que determinan la mortalidad en esta patología para minimizar los riesgos asociados a un manejo inadecuado.

Finalmente, es fundamental continuar con las investigaciones para mejorar la atención de los pacientes, destacando la importancia de realizar nuevos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los tratamientos para la CM. Esta iniciativa puede cambiar el enfoque terapéutico de una enfermedad con una alta letalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Enfermedades infecciosas Principios y práctica. 7ª ed. España: Elsevier; 2012. p. 3281-95.
2. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical epidemiology*. 2014;6:169-82. Epub 2014/05/30.
3. Gómez B, Zarco L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(1):19-27.
4. Mendoza M. Importancia de la identificación de levaduras. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2005;25(1):15-23.
5. Siachoque N, Jewtuchowicz VM, Iovannitti C, Mujica MT. Amplificación del gen CAP59 en *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* directamente a partir de una suspensión de levaduras. *Rev argent microbiol*. 2010;42(2):91-4.
6. Rosario I, Acosta B, Colom F. La paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus* spp. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:S13-S8.
7. Arteta Z, Zurmendi M, Perera P, Barloco A, Cabrera S, Carbia M, et al. Estudio de la correlación in vivo – in vitro de la susceptibilidad a los antifúngicos de la criptococosis meníngea en pacientes VIH. . Noviembre 2008.
8. Yao ZW, Lu X, Shen C, Lin DF. Comparison of flucytosine and fluconazole combined with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2014;33(8):1339-44. Epub 2014/02/20.
9. Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T, et al. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(7):629-37. Epub 2013/06/06.
10. Sloan D, Dlamini S, Paul N, Dedicoat M. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD005647. Epub 2008/10/10.
11. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *The Brazilian journal of infectious diseases* : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2013;17(3):353-62. Epub 2013/05/15.
12. Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(11):2435-44. Epub 2013/06/22.
13. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(3):291-322. Epub 2010/01/06.
14. Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA; 2007. 1225-41 p.
15. Falci DR, Lunardi LW, Ramos CG, Bay MB, Aquino VR, Goldani LZ. Continuous infusion of amphotericin B deoxycholate in the treatment of cryptococcal meningioencephalitis: analysis of safety and fungicidal activity. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(5):e26-9. Epub 2010/02/04.

16. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;51(2):225-32. Epub 2010/06/12.
17. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1291-302. Epub 2013/04/05.
18. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;47(1):123-30. Epub 2008/05/29.
19. Jackson AT, Nussbaum JC, Phulusa J, Namarika D, Chikasema M, Kanyemba C, et al. A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis. *AIDS*. 2012;26(11):1363-70. Epub 2012/04/25.
20. Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;54(1):121-8. Epub 2011/11/05.
21. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1764-7. Epub 2004/06/03.
22. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PloS one*. 2008;3(8):e2870. Epub 2008/08/07.
23. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;337(1):15-21. Epub 1997/07/03.
24. Rajasingham R, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Meya DB, Boulware DR. Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(9):e1001316. Epub 2012/10/12.

# ANEXO

**Tabla 1. Plan de tratamiento de la criptococosis meníngea.**

	HIV-associated CM			Non-HIV-associated CM	
	All drugs available	No flucytosine	No AmB	Transplant recipients	Non-HIV, non-transplant recipient
<b>Induction</b>	<b>2 weeks</b> AmB <sup>a</sup> (0.7-1.0 mg/kg/day) + flucytosine (100 mg/kg/day)	<b>2 weeks</b> AmB <sup>a</sup> (0.7-1.0 mg/kg/day) + fluconazole (800 mg od)	<b>2 weeks</b> Fluconazole (1200 mg PO od) +/- flucytosine (100 mg/kg/day)	<b>2 weeks</b> LAmB or ABLC + flucytosine (100 mg/kg/day)	<b>4-6 weeks<sup>c</sup></b> AmBd (0.7-1.0 mg/kg/day) + flucytosine (100 mg/kg/day)
	↓	↓	↓	↓	↓
<b>Consolidation</b>	<b>8 weeks</b> Fluconazole (400 mg od)	<b>8 weeks</b> Fluconazole (400-800 mg od)	<b>8 weeks</b> Fluconazole (400-800 mg od)	<b>8 weeks</b> Fluconazole (800 mg PO od)	<b>8 weeks</b> Fluconazole (800 mg PO od)
	↓	↓	↓	↓	↓
<b>Maintenance</b>	<b>Until HIV controlled By ART<sup>e</sup></b> Fluconazole (200 mg od)	<b>6-12 months</b> Fluconazole (200 mg od)	<b>6-12 months</b> Fluconazole (200 mg od)	<b>Until HIV controlled ART<sup>e</sup></b> Fluconazole (200 mg PO od)	<b>Until HIV controlled by ART<sup>e</sup></b> Fluconazole (200 mg PO od)

Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clinical epidemiology. 2014



**Tabla 2. Resultados de estudios**

Estudio	Tipo	Objetivo	Grupos	N	Mortalidad			Esterilización del LCR	Efectos adversos
					14d	70d	182d		
<b>Day et al. Vietnam 2013</b>	Ensayo clínico	Comparar supervivencia a los 14 y 70 días.	AnfB <sup>‡</sup>	99	25	44	53	0,17*	83%
			AnfB + flucitossina <sup>+</sup>	100	15	30	34	0,39*	85%
			AnfB + fluconazol <sup>++</sup>	99	20	33	45	0,26*	86%
<b>Jackson et al. Malawi 2012</b>	Ensayo clínico. Fase II	Evaluar actividad antifúngica temprana.	AnfB + fluconazol <sup>∞</sup>	39	11	18		Más rápida	10
			AnfB + fluconazol + flucitossina <sup>≠</sup>	41	4	15		Más lenta	9
<b>Loyse et al. Sudáfrica 2011</b>	Ensayo clínico. Fase II	Comparar tasa de aclaramiento de la infección en el LCR.	AnfB + flucitossina <sup>μ</sup>	21	1/20	6/20		0,41	8
			AnfB + fluconazol (800mg) <sup>μμ</sup>	22	3/22	7/21		0,38	11
			AnfB + fluconazol (1200mg) <sup>£</sup>	24	4/23	6/22		0,41	5
<b>Brouwer et al. Tailandia 2004</b>	Ensayo clínico aleatorizado.	Compara aclaramiento del LCR. Establecer mortalidad a las 2 y 10 semanas.	AnfB (0,7mg/Kg/día)	16	2	3		0,31	
			AnfB + flucitossina (100mg/día)	16	1	1		0,54	
			AnfB + fluconazol (400mg/día)	16	5	5		0,39	
			AnfB + Flucitossina + Fluconazol	16	1	1		0,38	
<b>Dromer et al. Francia 2008</b>	Ensayo clínico aleatorizado	Buscar estrategias terapéuticas óptimas para la criptococosis meníngea severa.	AnfB + flucitossina	93	2			0,77	77%
			AnfB	40	3			0,54	41%
			Fluconazol (400mg)	41	4			0,42	60%
			AnfB + Fluconazol	12	0			0,77	40%

<sup>‡</sup>Anfotericina B 1mg/Kg/día × 4 semanas

<sup>+</sup>Anfotericina B 1mg/Kg/día + Flucitossina 100mg/Kg/día × 2 semanas

<sup>++</sup>Anfotericina B 1mg/Kg/día + Fluconazol 400mg c/12hs × 2 semanas

<sup>\*</sup>Tasa de aclaramiento de LCR por semana de seguimiento

<sup>∞</sup>Anfotericina B 1mg/kg/día + Fluconazol 1200 mg/día × 2 semanas.

<sup>≠</sup> Anfotericina B 1mg/Kg/día + fluconazol 1200 mg/día + Flucitossina 100mg/Kg/día × 2 semanas.

<sup>μ</sup> Anfotericina B 0,7-1mg/Kg/día + flucitossina 25 mg/kg c/6 hs × 2 semanas.

<sup>μμ</sup> Anfotericina B 0,7-1mg/Kg/día + fluconazol 800mg/día × 2 semanas.

<sup>£</sup> Anfotericina B 0,7-1mg/Kg/día + 600mg c/12hs × 2 semanas.