



11219 ² 71.
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DANIEL MENDEZ HERNANDEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**INCIDENCIA DE MENINGITIS POR LAS DOS
VARIETADES DE *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EN
PACIENTES CON INFECCION POR EL V.I.H.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA MEDICA

PRESENTA:
DR. JESUS ENRIQUE GAYTAN MARTINEZ



MEXICO, D. F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MARZO 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



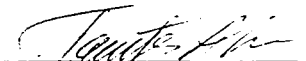
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

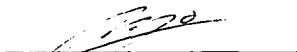
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
"DANIEL MENDEZ HERNANDEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



Asesor
Dr. José Luis Fuentes Allen
Jefe del Dpto. Clínico de Adultos



Asesor metodológico
Dr. Salvador Ríos Martínez
Profesor adjunto



Dr. Carlos Hermida Escobedo
Jefe de Educación Médica

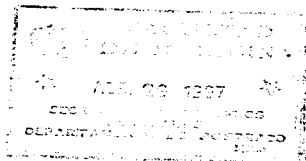


Dra. Elena Urdez Hernández
Prof. Titular del Curso

Centro Médico la Raza
Hospital de infectología



JEFATURA DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION



BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	12
DISCUSION	15
RESUMEN	18
BIBLIOGRAFIA	25

Introducción

La criptococosis es una micosis causada por la levadura capsulada y oportunista *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* serotipos A y D, y AD y por el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotipos B y C

La incidencia de criptococosis se ha incrementado sustancialmente en los últimos 15 años debido al número explosivo de casos de SIDA en el mundo. Actualmente el 50% de los pacientes con criptococosis tienen infección por el VIH, y la manifestación clínica más común es la meningitis, sin embargo, el 20 al 30% de estos pacientes presentan infección pulmonar, cutánea, ósea y del tracto urinario, con o sin infección meningea. Además se considera que la criptococosis ocurre como manifestación primaria del SIDA en un 25 a 45% de individuos con infección por el VIH.

En México los informes sobre criptococosis son escasos, en uno de ellos se informó que *C. neoformans* figura en tercer lugar entre las micosis oportunistas asociadas a SIDA. Otro estudio reporta la caracterización de las cepas de *Cryptococcus neoformans* (3,14,15).

El curso de la enfermedad está determinado por el estado inmunológico del hospedero, por lo que la mayoría de los casos corresponden a pacientes con un estadio avanzado de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (1). Ciertos hallazgos son comunes en pacientes con SIDA, tales como un gran número de microorganismos y una respuesta inflamatoria atenuada en los sitios

de infección, abundantes levaduras en el LCR y una alta incidencia de enfermedad clínica.

En la mayoría de los pacientes (70 a 90%) la infección del SNC se presenta con signos y síntomas de meningitis subaguda o meningoencefalitis manifestada por cefalea, fiebre, letargia, cambios en la personalidad y pérdida de la memoria en las dos a cuatro últimas semanas. La rigidez de nuca es inusual y la fiebre no siempre está presente.

Los agentes etiológicos de la criptococosis, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A, D y AD) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) presentan diferencias en relación con su morfología (estado sexual y asexual), patogenicidad, nicho ecológico, distribución geográfica, características bioquímicas y genéticas (2)

A partir de la década de los ochenta los aislamientos de *C. neoformans* en pacientes con SIDA corresponden casi exclusivamente a la variedad *neoformans* aún en países o regiones donde anteriormente predominaba la variedad *gattii* y los escasos reportes que existen sobre esta se refieren a casos individuales principalmente. Las razones de la alta susceptibilidad de enfermos con infección por el VIH a la variedad *neoformans* no se conocen hasta el momento.

El presente estudio tuvo como objetivo conocer la incidencia y características clínicas de la meningitis por *Cryptococcus neoformans* en los pacientes infectados por el VIH que se admitieron en una unidad de tercer nivel de la Ciudad de México, así como identificar las características morfológicas, variedad y el serotipo de las cepas aisladas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de meningitis por las dos variedades de *Cryptococcus neoformans* en el Hospital de infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional "La Raza" en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana ?

¿Cuál son las características clínicas de la meningitis por las dos variedades de *Cryptococcus neoformans*?

¿ Conocer la morfología macroscópica y microscópica, la variedad infectante y el serotipo de las cepas aisladas ?

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Conocer la incidencia de meningitis causada por las dos variedades de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana admitidos al Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional "La Raza" del 1º de Mayo al 31 de diciembre de 1996

Objetivos secundarios

Conocer las características clínicas de la meningitis por *Cryptococcus neoformans* en pacientes infectados por el VIH.

Determinar las características morfológicas, variedad y serotipo de las cepas de *Cryptococcus neoformans* aisladas de los pacientes con meningitis

Material y Métodos

El Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional "La Raza" es un hospital de 3er nivel de atención médica en el cual se atienden pacientes infectados por el V.I.H. de la Delegación 2 Noreste del Distrito Federal del I.M.S.S. procedentes del área metropolitana del Distrito Federal, tiene una población cautiva de 350 pacientes con V.I.H. y atiende cada año a alrededor de 210 pacientes nuevos infectados con dicho virus aproximadamente.

En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años edad, con diagnóstico de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, que se admitieron con el diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* de primera vez o de recaída. El diagnóstico se hizo por identificación del hongo en tinta china y en cultivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con diagnóstico de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana por medio de la técnica de ELISA y confirmados por Western Blot.
- 2.- Pacientes mayores de 15 años de edad.
- 3.- Pacientes que se encuentren atendidos en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional "La Raza".
- 4.- Pacientes masculinos o femeninos.

5.- Pacientes que presenten un cuadro de meningitis criptocócica de primera vez o de recaída.

7.- Pacientes en los cuales el diagnóstico preliminar de laboratorio con tinta china fue positivo.

8.- Pacientes con diagnóstico de laboratorio positivo por cultivos en medio de Sabouraud

9.- Pacientes en los que la identificación de *C neoformans* por medio de la tinta china fue negativo a su ingreso, pero con cuadro clínico sugestivo y el resultado del cultivo para *C neoformans* positivo

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1.- Pacientes menores de 15 años de edad

2.- Pacientes ambulatorios

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1.- Aquellos pacientes que fueron incluidos al inicio en base a un resultado positivo de tinta china en los que no fue posible el aislamiento del hongo por medio de un cultivo.

VARIABLES

Caso de meningitis criptocócica Todo paciente con serología para VIH-1 positiva por ELISA y Western Blot que cuente con identificación de *Cryptococcus neoformans* en líquido cefalorraquídeo por observación microscópica por medio de preparación con tinta china y cultivo. Variable nominal dicotómica (define al caso)

Fiebre: Elevación de temperatura corporal cuantificada en la axila de por lo menos 38 0°C o más en 2 ocasiones previa a la administración de anfotericina B estando el paciente hospitalizado. Variable nominal dicotómica (sí, no)

Cefalea: Dolor de cabeza de localización e intensidad variables que no cumpla con las características de la cefalea vascular, tensional o postraumática. Variable nominal dicotómica (sí, no)

Trastornos de la conducta: Cambios en la conducta usual del paciente durante la semana previa al diagnóstico o la valoración de la meningitis. Variable nominal dicotómica (sí, no)

En el caso de los síntomas se registrará el tiempo de duración de los mismos.

Signo de rigidez de nuca: Cuando el paciente presenta resistencia involuntaria a la flexión cervical pasiva y no se encuentre bajo efectos de medicamentos que producen rigidez como haloperidol o dosis altas de metoclopramida, padezca de enfermedad de Parkinson o espondiloartropatías cervicales. Variable nominal dicotómica (sí, no)

Signo de Kernig: Limitación dolorosa de la extensión de la pierna sobre la rodilla, con flexión inicial del muslo sobre la cadera encontrándose el paciente en decúbito supino. Variable nominal dicotómica (sí, no).

Signo de Brudzinski: Flexión secundaria de las rodillas al querer flexionar pasivamente la cabeza del enfermo en decúbito dorsal. Variable nominal dicotómica (sí, no).

Tipo de presentación: Se clasificará como primera vez o recaída en caso de que exista o no documentación de un evento previo con aislamiento del *Cryptococcus neoformans*. Variables nominales.

Escala de Glasgow al ingreso: Se utilizará la escala con el fin de establecer el deterioro del estado de alerta (variable numérica).

PROCEDIMIENTOS

Una vez identificados los pacientes se les realizó historia clínica completa por medio de un formato realizado para tal fin, se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar, que se envió al laboratorio para realización de citoquímico y cultivo

Para la siembra se centrifugó el líquido cefalorraquídeo a 1000 r.p.m durante 15'. El sedimento fue enviado al laboratorio del hospital para su siembra en el medio de Sabouraud. El crecimiento de *C. neoformans* se identificó a las 48 a 72 horas, posteriormente se realizaron los siguientes procedimientos

Verificación de la pureza de las cepas mediante preparación microscópica en fresco con agua destilada estéril y tinción de Gram para detectar contaminación bacteriana

Crecimiento a 37°C en medio de Sabouraud Dextrosa Agar durante cinco días de incubación

Descripción de la morfología colonial tomando en consideración las siguientes características: color, textura y aspecto de la colonia.

Para la observación de la morfología microscópica se hizo una preparación directa en fresco con agua destilada estéril y tinta china, para identificar forma, presencia o no de cápsula, pseudohifas y tipo de gemación.

Posteriormente se realizaron las pruebas para determinar especie, variedad y serotipo.

El género se determinó por las pruebas de producción de ureasa, de la siguiente manera : se prepararon tubos de 13 x 100 con 1.5 ml de caldo urea, se tomó con el asa una muestra abundante del cultivo y se resuspendió en caldo. Se incubó a 37°C haciendo lecturas a las 18, 24 y 48 horas de incubación. Simultáneamente se hizo una prueba con un testigo positivo conocido y uno negativo (*Candida albicans*). La interpretación de una prueba positiva es por el cambio en la coloración del medio de color naranja a rosa mexicano, es específica del género *Cryptococcus*.

La variedad se determinó mediante la prueba de producción de fenol-oxidasas de la siguiente manera:

Se prepararon medios de alpiste negro agar (semillas de *Guizotia abyssinica*). Se tomó una muestra abundante del cultivo y se extendió sobre la superficie del medio en un área aproximada de 1 cm de diámetro. Las cajas sembradas se incubaron a 37°C junto con un testigo positivo y uno negativo. La prueba se leyó a intervalos de 24 horas hasta los 7 días de incubación.

La interpretación es la siguiente: una prueba positiva está dada por la producción de un pigmento café oscuro o café verdoso en la colonia y solamente es positiva en *C. neoformans*.

La determinación de la variedad se hizo sembrando la cepa en el medio de glicina-canavanina-azul de bromotimol (CGB). En medio CGB se extendió una muestra abundante de la cepa problema sobre la superficie del medio en un área aproximada de 1 cm de diámetro. Se incubó a 37°C junto con un testigo negativo y uno positivo. La prueba se leyó a las 24, 48 y 72 horas de incubación. La

interpretación es la siguiente: Una prueba positiva esta dada por un cambio en la coloración del medio de un verde amarillento a azul cobalto alrededor del inóculo (*C. neoformans* var *gallii*) y en una negativa no hay cambio de color en el medio (*C. neoformans* var *neoformans*).

Para la determinación del serotipo se llevó a cabo el siguiente procedimiento: las muestras se dializaron durante una noche, posteriormente se liofilizó un volumen de 5 ml, cada muestra se suspendió en 0.2 ml de solución buffer para la fijación de los antígenos de membrana. Para la serotipificación se utilizaron los reactivos de IATRON LABS, Japón, mediante un ensayo enzimático. También se realizó otro procedimiento en el cual los polisacáridos se precipitaron utilizando alcohol.

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados por medio de medidas de tendencia central y porcentajes.

RESULTADOS

Se reclutaron 18 pacientes durante el periodo comprendido del 1° de mayo de 1996 al 31 de diciembre del mismo año. La edad de los pacientes varió entre 23 años la mínima y 63 años la máxima con un promedio de 36, de los cuales 17 fueron del sexo masculino y 1 del sexo femenino

El lugar de residencia fue el Distrito Federal para 15 pacientes y el Estado de México para los 3 restantes

La prevalencia de criptococosis meníngea fue del 20% en los pacientes hospitalizados con infección por VIH y afección neurológica, con una incidencia de 35 casos por cada 1000 hospitalizaciones de pacientes con infección por el VIH al año. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con tinta china positiva y cultivo negativo

Las características clínicas de los pacientes fueron las siguientes: 14 presentaron fiebre (78%), cefalea 18 (100%), rigidez de nuca 11 (61%), los signos meníngeos como Brudzinski y Kernig así como el reflejo de Babinski estuvieron presentes en el 44%; la afección de nervios craneales se presentó en 5 pacientes (28%) y estuvo ausente en 13 (72%) el más afectado fue el VI (40%), seguido por el IV, VII y VIII con un 20% cada uno. Los trastornos de conducta se manifestaron en 6 pacientes (33%), gráfica No 1.

Todos los pacientes fueron evaluados a su ingreso con la escala de Glasgow, estando entre 5 y 10 puntos el 33.3% de los pacientes y con más de 10 puntos el 66.6% restante (tabla No. 1)

La evaluación de los exámenes de laboratorio mostró que todos los pacientes tuvieron grados variables de anemia, con valores desde 7.7 a 13.9 g/dl de hemoglobina. Los leucocitos totales en sangre variaron desde 1300 a 21,100 mm³. El paciente que tuvo más de 10,000 leucocitos por mm³ tenía infección bacteriana concomitante a la meningitis criptocócica. No se identificó la causa específica de la elevación de enzimas hepáticas (AST, ALT y DHL) tabla No. 2.

En el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo se observan valores que van desde cero a 2500 células/mm³, con promedio de 273. Hubo predominio de mononucleares con un valor promedio de 67 y la dependiente de polimorfonucleares de 26. La proteinorraquia tuvo como valor mínimo 25 mg/dl y como máximo 336 mg/dl, con un promedio de 117.6 mg/dl. El rango de glucosa en el líquido cefalorraquídeo fue de 17 mg/dl a 122 mg/dl con un promedio de 36.72.

Tabla No. 3.

En el 83% de los casos el cuadro se presentó por primera vez y en el 17% fue recaída.

La cuenta de CD4+ fue menor a 50 células/mm³ en 15 pacientes y el resto tuvieron entre 50 y 200 células/mm³, estos datos se observan en la gráfica No. 2.

La ocurrencia de los casos por mes mostró un incremento en el número de casos en los meses de mayo y noviembre. Gráfica No. 3.

Al examen microscópico de los organismos se encontraron células redondas en el 83% y alargadas en el 17%, capsuladas en el 83%, acapsuladas 17%, con monogemación en el 56% y multigemación en 44%. Gráfica No. 4.

La variedad identificada en la totalidad de los casos fue *C. neoformans* var. *neoformans*.

La serotipificación se llevó a cabo en 9 cepas predominando el serotipo AD en el 44%, seguido por el serotipo D en el 33% y el A en el 22%. Gráfica No. 5 En los resultados del ensayo de serotipificación todas las muestras reaccionaron a los serotipos A y D y muy débilmente al serotipo B. En el procedimiento en el cual se precipitaron los polisacáridos usando alcohol, los resultados fueron similares.

Todas las muestras reaccionaron a anticuerpos monoclonales 2H1 (reactivo a todos los serotipos) , 1255, (específico a los serotipos A,B y D) , 302, (específico a A y D) y E1 (A>D)

Discusión.

En el estudio se puede observar que las manifestaciones clínicas como cefalea y fiebre fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestro grupo de pacientes. Los signos meníngeos se encontraron en cerca de la mitad de los casos, dato que coincide con lo publicado previamente (3,5)

Los trastornos de la conducta solo se presentaron en un tercio de los pacientes y esto, en conjunto con la afección de nervios craneales refleja la respuesta inflamatoria atenuada debida al estadio avanzado de la enfermedad en la mayoría de los casos estudiados

La criptococosis meníngea se considera una enfermedad definitiva de SIDA en el 10% a 20% de los casos (16), hecho que coincide con lo reportado en el presente estudio, ya que la mayoría de los pacientes tuvo una cuenta de linfocitos CD4+ menores de 50 células/mm³

La positividad de la tinta china aumenta en forma directamente proporcional al número de levaduras por milímetro cúbico (2,4,16) el cual es mayor en los pacientes con linfocitos CD4+ menores de 200. a esto se atribuyó que en el presente estudio la tinta china fue positiva en el 94% de los pacientes, a diferencia de lo que informa la literatura donde la meningitis por *Cryptococcus neoformans* se reporta con cuentas de linfocitos CD4+ por abajo de 200 en las que la positividad de la tinta china es del 75% (16), a diferencia de las cuentas de linfocitos CD4+ menores de 50 células/mm³ que predominaron en este estudio.

El promedio de sodio sérico en el grupo de pacientes estudiados fue de 136.9 meq/L, esto es, dentro de parámetros normales, al igual que la glucosa en el líquido cefalorraquídeo, cuyo valor promedio fue de 36.7 mg/dl, en estudios realizados previamente, los valores de sodio sérico y de glucosa en el líquido cefalorraquídeo por debajo de los valores normales fueron considerados como factores de mal pronóstico, lo mismo sucede con un bajo número de células en el líquido cefalorraquídeo (2,3,5), aunque en el presente estudio no se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes, las cifras de glucosa y de sodio estuvieron dentro de límites normales y el número de células fue bajo (mediana de 26). La proteinorraquia tuvo un promedio de 117.6 mg/dl esto fue atribuido a que en el momento de la toma de muestra de líquido cefalorraquídeo el paciente no manifestaba datos de hipertensión intracraneal y a que el paciente se encontraba en un estadio avanzado de la infección por el VIH.

La presencia de cápsula se considera el principal factor de virulencia de *Cryptococcus neoformans*, el cual interfiere con los mecanismos de fagocitosis y permite la invasión tisular, de manera que el microorganismo desarrolla la cápsula para protegerse de la respuesta inmune del hospedero (2,4,16), este hecho explica que en el estudio se hayan encontrado cepas con cápsula poco desarrollada y en un 17% la ausencia total de ella. El resto de la morfología colonial y microscópica, así como las pruebas bioquímicas no presentaron ninguna alteración significativa.

La variedad encontrada fue *neoformans* en la totalidad de los casos informados en el estudio; según algunos reportes de la literatura internacional la

identificación hasta variedad tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento, por lo tanto es necesario llevar a cabo un estudio en el que se evalúen datos pronósticos y un seguimiento a largo plazo, para establecer una relación entre la variedad, el pronóstico y tratamiento (27,12)

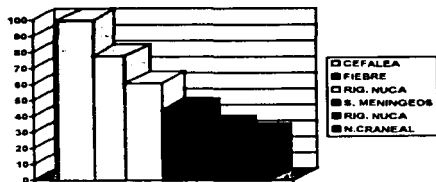
Hasta el momento del presente reporte, solo se cuenta con los serotipos de la mitad de las cepas estudiadas, sin embargo, los resultados preliminares indican que la mayoría de las cepas son serotipos AD, A y D.

Resumen

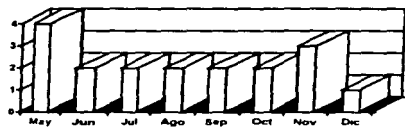
La incidencia de meningitis en un centro de atención de tercer nivel de la Ciudad de México fue de 3.5 por 100 ingresos de pacientes con infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La prevalencia fue del 20% en pacientes hospitalizados con infección por VIH y afección neurológica. Durante un periodo de 8 meses se estudiaron 18 pacientes con cuadro de meningitis y cultivo positivo a *Cryptococcus neoformans*. Las características clínicas más importantes fueron la cefalea y la fiebre, los signos meníngeos solo estuvieron presentes en el 44% de los pacientes. La tinta china fue positiva en el 94% de los casos.

Todas las cepas presentaron anomalías capsulares que van de cambios en el tamaño de la cápsula hasta la ausencia de ella.

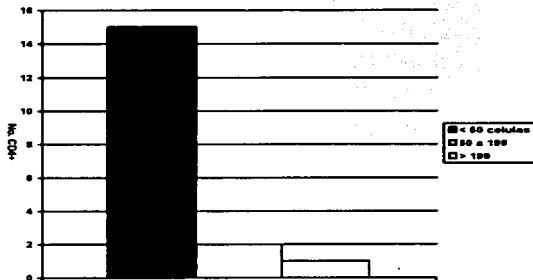
La variedad prevalente fue *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* en la totalidad de los casos. La serotipificación se realizó en el 50% de las cepas predominando el serotipo AD en el 44% de los casos, seguido por el serotipo D en el 33% y el A en el 22%.



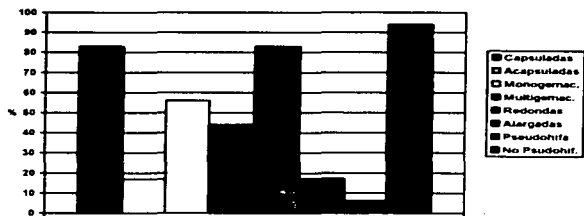
Gráfica 1. Características clínicas de 18 pacientes con meningitis por *Cryptococcus neoformans*



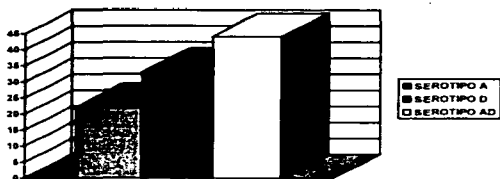
Gráfica 2. Variación anual de los casos de meningitis criptocócica



Gráfica 3. Número de linfocitos CD4+ en pacientes con diagnóstico de meningitis por *C. neoformans*



Gráfica 4. Características morfológicas de las cepas de *Cryptococcus neoformans*



Gráfica 5. Caracterización por serotipos de las cepas aisladas de pacientes con meningitis por *Cryptococcus neoformans*

ESCALA	Nº DE PACIENTES	%
5 - 10	6	33.3
11 - 15	12	66.3

Tabla 1. Escala de Glasgow en pacientes con meningitis por *C. neoformans*

	MINIMA	MAXIMA	PROMEDIO
Hemoglobina	7.7	13.9	12.3
Leucocitos	1.300	21.100	6.206
Glucosa	67.0	228.0	126.9
Sodio	128.0	152.0	136.9
AST	13.0	80.0	58.0
ALT	5.0	103.0	32.9
DHL	84.0	410.0	351.8

Tabla 2. Características de laboratorio de pacientes con meningitis criptocócica

	MINIMA	MAXIMA	PROMEDIO
Células	0	2500	273.7
Proteínas	25	336	117.6
Glucosa	17	122	36.72

Tabla 3. Valores del líquido cefalorraquídeo de pacientes con diagnóstico de meningitis por *C. neoformans*

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ellis DH. **Clinical mycology The human opportunistic mycoses**, Pfizer Inc. New York, 1994.
- 2.- Mitchell TG, Perfect JR **Cryptococcosis in the AIDS-100 years after the discovery of *cryptococcus neoformans*** Clin Microbiol Rev 1995;8:515-48
- 3.- Powderly WG **Cryptococcal meningitis in AIDS** CID 1993;17:837-42
- 4.- Perfect JR **Cryptococcosis** Inf Clin Dis North Am 1989;3(1):77-102
- 5.- Rozenbaum R, Goncalves JR **Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis** CID 1994;18:369-80
- 6.- Warren NG, Hazen KC ***Candida, cryptococcus* and other yeast of medical importance** in: Murray PR, Manual of Clinical Microbiology, 1995, ASM, Washington. p 723-37
- 7.- Bonifaz A **Criptococosis** en: Bonifaz A. *Micología Médica Básica*, ed. Méndez Cervantes, México, 1991. p. 305-17

8.- Martinez E, Domingo P, Ris J, et al **Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis** CID 1992;15:1061-2

9.- Larsen RA, Bozzette SA, McCutchan A, Chiu J, Leal MA, Richman DD **Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis** Ann Intern Med 1989;111:125-8

10.- Johnston SR, Corbett EL, Foster O, Ash S, Cohen J **Raised intracranial pressure and visual complications in AIDS patients with cryptococcal meningitis** J Infect 1992;24:185-9

11.- Denning DW, Armstrong RW, Fishman M, Stevens DA **Endophthalmitis in a patient with disseminated cryptococcosis and AIDS who was treated with itraconazole** Rev Inf Dis 1991;13:1126-30

12.- Kwon Chung KJ, Bennett JE **Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*** Am J Epidemiol 1984;120(1):123-30

13.- Garza GD, Buendía JL, Martínez E, Arguero-Licea B **Caracterización de cepas de *Cryptococcus neoformans* aisladas de pacientes con SIDA** Rev Lat-Amér Microbiol 1995;37:273-9

14.- Cano C, Villarreal C, Estrada JL, Gómez G, Ramirez F **Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: aspectos clínicos, paraclínicos y terapéuticos** Rev Med IMSS 1989;27:175-9

15 - Cano C, Villarreal C, Estrada JL, Orrantia RD **Reporte de 131 casos de SIDA en el Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, IMSS** Rev Med IMSS 1989;27:101-5

16 - Diamond R. *Cryptococcus neoformans* in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Principles and Practice of Infectious Diseases, ed Churchill-Livingstone New York, 1995, p 2331-39

17 - Armstrong D **Treatment of oportunistic fungal infections** CID 1993;16:1-9

18.- Lalla F, Pellizzer G, Vaglia A, Manfrin V, Franzetti, Fabris P, Stecca C **Amphotericin B as Primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: reliability of relatively high doses administered over a relatively short period** CID 1995;20:263-6

19.- Haubrich RH, Haghigat D, Bozzette SA, Tilles J, Allen J **High dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection** JID 1994;170:238-42

- 20.- Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al **Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS** CID 1994;19:741-5
- 21.- Kartalija M, Tureen JH, Kaye K, et al **Treatment of experimental cryptococcal meningitis with fluconazole: impact of dose and addition of flucytosine on mycologic and pathophysiologic outcome** JID 1996;173:1216-
- 22.- Powderly WG **Editorial response: management of cryptococcal meningitis- have we answered all the questions?** CID 1996;22:329-30
- 23.- Pfaller MA, Rinaldi MG **Antifungal susceptibility testing** Inf Dis Clin North Am 1993;7(2):435-44
- 24.- Ghannoum MA, Ibrahim AS, Shafiq FY, Edwards JE, Criddle RS **Susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans*: a microdilution technique** J Clin Microbiol 1992;30:2881-6
- 25.- Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al **Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing** CID 1996;22:322-8.

26.- Espinel-Ingroff A, Pfaller MA **Antifungal agents and susceptibility testing** in: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH Manual of Clinical Microbiology 6th ed, ASM Press, Washington DC 1995 p. 140-4

27.- Mitchell DA, Sorrell TC, Allworth AM, et al **Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestation and outcome** CID 1995;29:611-6

28.- Koneman EW, Roberts GD **Micología práctica de laboratorio**. Médica Panamericana S A Buenos Aires Argentina 1987 p. 183

29.- Bonifaz A, Garbay **Estudio comparativo del diagnóstico micológico de la criptococosis meníngea** Lab Acta 1991;3:31-5

30.- Kwon Chung KJ, Polachek I, Bennett JE **Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D), *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B y C)** J Clin Microbiol 1982;15:535-7

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA