



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

“Tendencia epidemiológica de las Infecciones por *Cryptococcus neoformans*, en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México: 1990 -2011”

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

RODRIGO RIVERA CHAVEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO.

ASESORES

DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN.

DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO.

DRA. DORA EDITH CORZO LEÓN.

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO.

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2012



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.

Dr. José Sifuentes Osornio
Tutor de Tesis
Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alfredo Ponce de León
Asesor de Tesis
Médico Adscrito del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Asesor de Tesis
Jefe de la Clínica de VIH
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Dora Edith Corzo León
Asesora de Tesis
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alfonso Gulías Herrero
Asesor de Tesis
Subdirector del Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Agradecimientos

A mis padres por que todo lo bueno que hay en mí, nació con ellos.

A mi hermano por su fortaleza y determinación, siempre siendo un ejemplo para mí.

A mis sobrinos, siempre llenando de felicidad y armonía a la familia.

Al Doctor Sifuentes por su agudeza, asertividad y buen humor que lo caracteriza.

A mi asesora y amiga Dora Corzo por su infinita paciencia y compromiso.

INDICE	Página
I. ANTECEDENTES.....	7
1. Generalidades.....	7
2. Ecología e identificación.....	8
3. Características fisiopatológicas.....	8
4. Epidemiología.....	13
5. Manifestaciones clínicas.....	16
6. Diagnóstico.....	20
7. Tratamiento.....	23
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
III. JUSTIFICACION.....	31
IV. OBJETIVOS.....	32
1. Objetivo principal.....	32
2. Objetivos secundarios.....	32
V. PACIENTES Y METODOS.....	33
1. Tipo de estudio.....	33
2. Población de estudio.....	33
3. Definiciones operacionales.....	33
VI. RESULTADOS.....	34
1. Selección de pacientes.....	34
2. Características demográficas y condiciones subyacentes.....	34
3. Presentación clínica.....	34
4. Manifestaciones clínicas.....	35
5. Características del líquido cerebroespinal.....	36
6. Estudios diagnósticos (serológicos y cultivos).....	36
7. Estudios de gabinete.....	36
8. Biopsias.....	37
9. Tratamiento.....	37
10. Análisis de las características de los pacientes reumatológicos.....	38
11. Análisis de las características de los pacientes con trasplante.....	38
12. Análisis de las características de los pacientes con neoplasias Hematológicas.....	38
13. Análisis de las características de los pacientes con VIH.....	39
14. Análisis de las características de los pacientes sin comorbilidades.....	39
15. Comparación entre pacientes con VIH y pacientes con Enfermedades reumatológicas.....	40

16. Comparación de los casos de criptococosis por décadas.....	40
17. Análisis de las complicaciones.....	41
18. Análisis de las características de la hospitalización.....	41
19. Análisis de Mortalidad.....	41
VII. DISCUSION.....	43
VIII. CONCLUSIONES.....	48
IX. CUADROS Y FIGURAS.....	49
X. REFERENCIAS.....	77
XI. ANEXOS.....	82

I. ANTECEDENTES

1. GENERALIDADES.

El genero *Cryptococcus* esta conformado por levaduras pertenecientes al grupo de los basidiomicetos. Se han caracterizado 19 especies del genero *Cryptococcus*. Pocas especies son patógenas para el ser humano. De las patógenas se han reconocido en el grupo *C. neoformans*: *C. neoformans* var. *neoformans* y *C. neoformans* var. *gattii*.

Las cepas *C. neoformans* var. *neoformans* pueden tener serotipos A, D o AD. Las cepas *C. neoformans* var. *gattii* poseen serotipos B y C. Actualmente se han reportado cepas híbridas de *C. neoformans* y *gattii* (AB) (37). Las dos variedades de *C. neoformans* también difieren en ciertas propiedades bioquímicas, ecología y epidemiología (tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre las dos variedades de <i>C. neoformans</i>		
Características	<i>C. neoformans</i> var. <i>Neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>
Telomorfismo	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>Neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>bacillispora</i>
Ecología	Tierra y heces de aves	Árboles de eucalipto
Distribución geográfica	Mundial	Tropical (Sur de California, Australia, Sur de Asia, África)
Cápsula	Si	Si
Producción de fenol oxidasa	Si	Si
Asimilación de malato	No	Si
Represión de deaminasa creatinina	Si	No
Susceptibilidad a canavanina	Si	No
Asimilación de glicina	10-20	100
Serotipos	A,D y AD	B y C

2. ECOLOGÍA E IDENTIFICACIÓN.

C. neoformans var. *neoformans* se encuentra en el suelo, y las heces de aves (9). Las aves distribuyen las levaduras de *C. neoformans* en la naturaleza. En los nidos, las levaduras poseen una cápsula mínima y las células son secas y fácilmente volátiles (10). En este estado, las levaduras son muy pequeñas y capaces de ser inhaladas por el hombre e ingresar hasta los alvéolos.

C. neoformans var. *gattii* se ha aislado de un árbol de localización en el sur de Australia, y el sureste de California. El árbol de goma rojo de río (*Eucalyptus camaldulensis*) es el nicho ecológico del serotipo B, sin embargo se ha relacionado a otra serie de árboles angiospermos en todo el mundo tales como *Abies* spp., *Arbutus menziesii* var. *menziesii*, *Cedrus* spp. entre otros (9,73).

3. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS.

C. neoformans es un organismo fúngico encapsulado (Ilustración 1) que puede causar enfermedad en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Los individuos más susceptibles son aquellos que tienen alteraciones en la inmunidad celular o alteraciones en las células T (1,2). *C. neoformans var. neoformans* causa la mayoría de las infecciones en humanos y tiene una distribución cosmopolita.

Después de que el individuo ha inhalado la levadura del suelo contaminado, el microorganismo ingresa al huésped por vía respiratoria en la forma de espora haploide deshidratada o como basidóspora y causa primoinfección. Si la primoinfección no es resuelta, la levadura propaga de manera hematológica hacia tejidos extrapulmonares, con predilección por el sistema nervioso central (SNC), que producirá, en el huésped susceptible, meningoencefalitis. Si la infección no es atendida, la mortalidad es del 100%. Incluso a pesar de tratamiento antifúngico efectivo, puede ser fatal en los huéspedes que no tienen una respuesta inmunitaria dependiente de células T adecuada (2).



Ilustración 1

C. neoformans es un patógeno oportunista. Los factores que lo hacen infectante se pueden dividir en dos grupos. El primero incluye las características necesarias para establecer la infección y sobrevivir en el huésped humano; el segundo determina los factores de virulencia que afectan la patogenicidad.

La patogenicidad requiere de la producción de fenol oxidasa, crecimiento a 37 °C, y la presencia de cápsula (2, 42). Estas propiedades son esenciales más no suficientes para la virulencia. Las bases del neurotrospismo del *C. neoformans* son poco claras, pero pueden estar relacionadas con la evasión selectiva de las defensas de huésped, y el aprovechamiento de ciertas características en los tejidos blanco, por ejemplo, la utilización de catecolaminas, las cuales son excelente sustrato de fenol oxidasas, y son abundantes en el SNC y las glándulas suprarrenales.

3.1 Características básicas de patogenicidad.

3.1.1 La partícula infectante.

Para entrar a los espacios alveolares en los pulmones y establecer un proceso infeccioso el microorganismo debe tener un tamaño menor de 4 μm de diámetro. Típicamente la forma vegetativa, asexual, de *C. neoformans* tiene con diámetro de 2.5 a 10 μm . La forma sexual, o basidóspora tiene un diámetro de 1.8 a 3 μm . Ambas formas son infectantes. Una vez en los alvéolos las levaduras se rehidratan y adquieren una cápsula de

polisacáridos (ilus. 2.). En el caso de las basidiosporas, se convierten en blastoconidias encapsuladas (2,3).

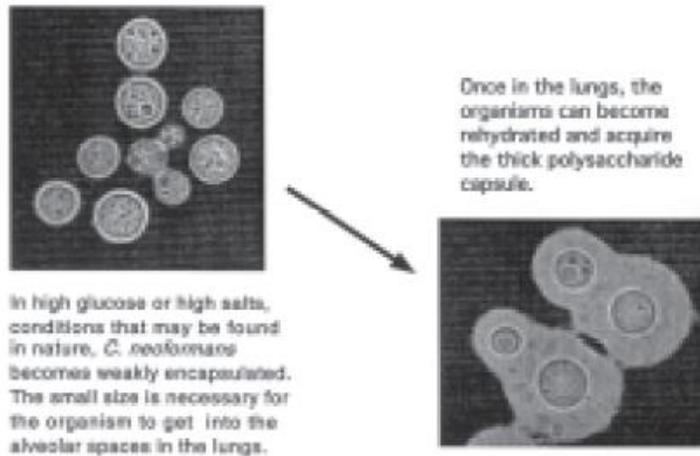


Ilustración 2. En la ilustración izquierda en altas concentraciones de glucosa o sales las cuales se pueden encontrar en la naturaleza, *C. neoformans* es débilmente encapsulado. Este tamaño es necesario para ser inhalado y llegar a los espacios alveolares. En la imagen derecha, una vez dentro de los pulmones el microorganismo es rehidratado y adquiere una cápsula de polisacárido más extensa.

3.1.2 Crecimiento in vivo.

Para causar infección en humanos el *C. neoformans* debe crecer a una temperatura de 37 °C en una atmósfera con aproximadamente 5% de CO₂ y un pH de 7.3 a 7.4. *C. neoformans* es inhibido a 41 °C. Además, debe tener intacto el gen que codifica la subunidad catalítica de calcineurina A, ya que este es un factor indispensable para la termorregulación y patogenicidad del organismo.

3.2 Factores de virulencia.

Los factores de virulencia del agente son la cápsula, producción de melanina, de manitol, y factores potenciadores como superóxido dismutasa, proteasas, fosfolípasa B y lisofosfolípasa. La cápsula y los constituyentes extracelulares solubles del *C. neoformans* (referidos aquí como productos criptocócicos) son con probabilidad los factores de virulencia dominantes.

3.2.1 Cápsula.

La cápsula esta compuesta primariamente por polisacáridos de alto peso molecular nombrado glucoronoxilmanano (GXM) y tiene cuatro serotipos: A y D, que son producidos

por *C. neoformans* var. *Neoformans*. Los serotipos B y C son producidos por *C. neoformans* var. *gattii*. Los genes asociados a la producción de la cápsula son CAP59 y CAP64 (3). La cápsula es un factor de virulencia. Los microorganismos acapsulares tienen menor capacidad de producir enfermedad (10, 11).

Algunas propiedades del *C. neoformans* capsulado permiten al huésped tener una reacción inmunitaria efectiva, sin embargo otras protegen al microorganismo contra las defensas de huésped. Las cápsulas de los serotipos A y D son quimiotácticas para los neutrófilos. El complemento se fija en las cápsulas por la vía alterna y permite la producción de péptidos quimiotácticos como C5a. Mientras que C3b y C3bi son depositados en la superficie, el depósito de los componentes del complemento facilita la unión del criptococo a los receptores CR3 en los leucocitos, permitiendo la eliminación del microorganismo. *C. neoformans* también puede ser opsonizado por anticuerpos unidos al GXM (el cual es un potente activador de la vía alterna del complemento, lo que permite la deposición de iC3b y otras opsoninas sobre y en la cápsula). La cápsula podría bloquear la porción Fc del anticuerpo y prevenir la fagocitosis. Además, si la capsula es lo suficientemente larga el microorganismo está protegido de estos ataques. El criptococo puede depletar el complemento del huésped y crear un ambiente favorable para la infección. Además los microorganismos capsulados tienen una fuerte carga negativa creando una repulsión electrostática disminuyendo la interacción célula-microorganismo, reduciendo de manera eficaz su depuración en el huésped (2). Estos mecanismos finalmente tendrán un efecto en cadena que evitan la fagocitosis y por lo tanto la presentación de antígenos, y secreción de citocinas entre ellas IL-1, TNF α , IL-6, como resultante produciendo una enfermedad progresiva.

3.2.2 Composición antigénica.

En los fluidos corporales es altamente probable que el microorganismo también secreta galactoxilomanano (GalXM) y manoproteínas (MP) in vivo. La determinación de niveles de antígenos en suero y en líquido cefalorraquídeo son utilizados como herramientas diagnósticas de criptococosis. En pacientes con criptococosis diseminada y la identificación de títulos antigénicos elevados, se ha asociado con menor probabilidad de responder al tratamiento y mayor probabilidad de morir (4). Las determinaciones elevadas del antígeno en suero, en pacientes con trasplante de órgano sólido, se asocia con mayor probabilidad de afectación en SNC (85). Niveles elevados de antígeno en el LCR pudieran cambiar la osmolaridad, afectando el drenaje y la reabsorción de mismo incrementando la presión intracraneal (PIC), así como la secreción de manitol por el microorganismo aumente este efecto (5).

3.2.3 Síntesis de fenol oxidasa y melanina.

Las cepas de *C. neoformans* carentes de melanina son menos virulentas de aquellos que la producen. Una de las características que diferencian al microorganismo patógeno del no patógeno es la secreción de un pigmento café a negro, parecido a la melanina con actividad fenol oxidasa (13). La actividad de fenol oxidasa puede ser evaluada en el laboratorio, y permite diferenciar las especies de *C. neoformans* de las no *neoformans*.

La melanina es protectora para los sistemas de actividad oxidativa de la epinefrina, así como en contra del hipoclorito y permanganato, pero no en contra del peróxido de hidrógeno secretado por los neutrófilos (2,13). Las cepas productoras de melanina tienen un mayor efecto en contra de la fagocitosis que aquellas cepas no productoras de melanina, sugiriendo que su depósito en la pared disminuye la opsonización de las mismas. Algunos autores sugieren que la melanina “disfraza” al *C. neoformans* contra el reconocimiento por las células efectoras del huésped e inhiben la inducción de una respuesta inmunitaria T dependiente (2).

3.2.4 Síntesis de manitol.

La producción del hexitol D-manitol por el criptococo puede contribuir a su sobrevivencia. Hay dos teorías por las cuales la producción de manitol pudieran contribuir a la patogénesis del *C. neoformans*. Primero, altas concentraciones de manitol pueden contribuir al edema cerebral. Segundo, el manitol es un gran barredor de radicales hidroxil protegiendo al microorganismo de los radicales libres, además correlaciona con la resistencia incrementada al estrés de calor, estrés osmótico y el daño por los reactivos intermediarios de oxígeno (2).

3.2.5 Síntesis de superóxido dismutasa, proteasas, y fosfolipasas.

Superóxido dismutasa participa disminuyendo el daño de los radicales libres contra el microorganismo in vivo. Las proteasas pueden digerir proteínas en el plasma, así como en los tejidos infectados como colágeno y uniones celulares lo que podría asociarse con mayor invasión del agente. Las fosfolipasas, como fosfolipasa B, lisofosfolipasa, lisofosfolipasa triacelasa, parecen ayudar al *C. neoformans* a invadir los tejidos destruyendo las membranas celulares (87, 88).

3.3 Infección del huésped, Patogénesis y Factores de Riesgo.

La alta prevalencia de *C. neoformans* en la naturaleza y la relativa baja incidencia de criptococosis implica que las personas están probablemente expuestas sin desarrollar el cuadro clínico. Habitualmente para desarrollarlo se requiere un estado de inmunosupresión previo. La infección inicia después de una exposición intensa que lleva a la inhalación de levaduras de *C. neoformans*. (1, 2, 42).

El tiempo de incubación del microorganismo no se conoce con exactitud. En estudios realizados en Columbia Británica y otros estados demostraron un período de incubación del *C. gattii* entre 6 a 7 meses con un rango de 2 a 13 meses después de la exposición (35). En caso de *C. neoformans* var. *neoformans* es desconocido. El desarrollo de la infección activa y la enfermedad depende predominantemente de la competencia de las defensas celulares del huésped, así como el número y la virulencia de las levaduras. Después de la infección inicial en los pulmones, si las defensas locales están disminuidas, se permite la diseminación del criptococo por vía hematogena con predilección al SNC pero puede afectar también la piel, hueso, y próstata (43).

La patogénesis de la criptococosis esta determinada por tres factores principales: el status de las defensas del huésped, la virulencia de la cepa del *C. neoformans* y el tamaño del inóculo (7). Se ha sugerido que la enfermedad puede ser iniciada en personas con defensas normales pero con exposición a un inusual inóculo grande. Una teoría alterna, más no excluyente es que las cepas de *C. neoformans* en la naturaleza difieren en virulencia, y que el establecimiento de una infección sintomática, en pacientes sanos o inmunocomprometidos, depende de la inhalación de cepas más virulentas.

Individuos con alteración en la inmunidad celular son incuestionablemente más susceptibles, especialmente aquellos con que viven con VIH/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con anomalías en la fagocitosis mononuclear (ej. enfermedad de Hodgkin), y una variedad de inmunodeficiencias celulares, tanto naturales como inducidas por inmunosupresores en pacientes con trasplante de órganos, quimioterapia contra el cáncer y enfermedades autoinmunitarias. En un estudio realizado en Columbia Británica se encontró una asociación entre la infección por *C. gattii* y el uso de esteroides (RR 2.07), neumonía (RR 2.71), y otras comorbilidades pulmonares, tales como enfisema, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis (RR 3.21) (38). En otros estudios se ha relacionado el uso de esteroides con un incremento del riesgo para desarrollar enfermedad diseminada y de muerte (37,41). El uso de productos biológicos tales como infliximab, adalimumab, entre otros, se han relacionado con mayor riesgo de adquirir enfermedades oportunistas entre ellas la criptococosis (39). En pacientes trasplantados el uso de alemtuxumab (anti CD52) se ha relacionado con 6 veces más probabilidad del trasplantado para desarrollar criptococosis (46). En otro estudio se encontró un riesgo de 4 veces mayor de tener criptococosis pulmonar en pacientes fumadores (40). Otro factor de estudio reconocido es la edad mayor de 50 años (39). Varios estudios han demostrado un riesgo mucho mayor en pacientes con neoplasias sólidas y sobre todo hematológicas (39).

La criptococosis en pacientes trasplantados esta bien documentada en un promedio de 2.8% en los trasplantados de órganos sólidos (64). El tiempo medio de inicio de la enfermedad es de 21 meses después del trasplante; 68.5 % de los casos ocurrieron 1 año después del trasplante. Aproximadamente el 25- 54% de los receptores de órganos con criptococosis tienen infección pulmonar, y en el 6-33%, la enfermedad se limita a los pulmones. El compromiso del SNC y de infecciones diseminadas (involucro de 2 o más sitios) han sido documentadas en el 52- 61% de los pacientes. Aproximadamente el 25% de los receptores de órganos tienen fungemia.

Se resumen en la siguiente tabla los factores de riesgo y la probable alteración inmunitaria asociada y que pudiera contribuir al desarrollo de la infección por *Cryptococcus neoformans*.

Tabla 2. Factores de Riesgo y su alteración en la inmunidad asociada.	
FACTOR DE RIESGO	ALTERACION EN LA INMUNIDAD
VIH/SIDA	Disminución de Células T CD4+ Disminución de macrófagos
Uso de Esteroides	Inhibición en la migración de macrófagos y linfocitos Inhiben la fagocitosis y liberación de enzimas lisosomales
Uso de Anticuerpos monoclonales	Inhiben efecto proinflamatorio de TNF α Inhiben la activación de linfocitos T Producen apoptosis celular
Linfomas	Defectos en la fagocitosis Defectos en la migración de macrófagos
Uso de agentes antineoplásicos	Disminución de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Disminución en la inmunidad humoral y celular
Sarcoidosis	Disminución de la respuesta humoral Alteración en la función de los macrófagos
Tabaquismo	Alteración en la función de macrófagos alveolares
Cirrosis	Disminución de inmunoglobulinas Disminución de producción de la respuesta celular
Insuficiencia Renal Crónica	Disminución de inmunoglobulinas Alteraciones en la migración leucocitaria Alteración en la fagocitosis

(1,7)

4. EPIDEMIOLOGIA.

Se ha encontrado que las heces de palomas son reservorios para ambos serotipos A y D, pero el nicho ecológico de estos es desconocido. El serotipo D es raro excepto en Europa, donde se ha implicado en el 20% al 100% de los casos de criptococosis, dependiendo del

país donde se diagnosticó (7). *C. neoformans* var. *gattii* infecta a personas en zonas tropicales y subtropicales, y se ha relacionado con una árbol en común en el sur de Australia y el sureste de California, y Vancouver (Canadá) (36, 42), *Eucalyptus camaldulensis*, siendo nicho ecológico del serotipo B. Ninguno se ha encontrado para el serotipo C. No se ha documentado hasta el momento transmisión directa entre humanos o especies y el *C. neoformans* no es considerado un miembro normal de la microflora en los humanos o animales (42).

La criptococosis es considerada una infección esporádica con distribución mundial. Se estima que la criptococosis asociada con VIH es de 1 millón de casos anualmente (53). Mientras *C. neoformans* infecta a humanos con VIH mundialmente, *Cryptococcus gattii* primariamente infecta a individuos sin infección por VIH predominantemente en zonas tropicales y subtropicales (Tabla 3) (6,79). Otras especies implicadas en la infección por *Cryptococcus* son las especies *laurentii* y *albidus* aunque son raras (8, 42).

Tabla 3. Distribución geográfica de los serotipos de *C. neoformans* en los pacientes con criptococosis.

Grupo y distribución geográfica en los aislamientos clínicos	Frecuencia de los serotipos (%)			
	A	B	C	D
Pacientes No VIH				
EUA (excepto Sur de California)	>80	4	4	2
Sur de California	>40	>1	37	14
Mundial: clima templado	50-95	3-70	≈ 5	≈ 1
Mundial: clima tropical	30-45	<1	55	≤15
Pacientes VIH				
Mundial (excepto Francia)	99	<1	<1	<1
Francia	>80	17	0	0

Criptococosis es una micosis invasiva importante entre los pacientes con infección por VIH/SIDA. En muchos pacientes, la criptococosis es la primera manifestación de SIDA. La incidencia de infecciones graves por *Cryptococcus* entre los pacientes con menos de 100 CD4₊ se ha estimado entre el 6 al 10% en los Estados Unidos, Oeste de Europa y Australia, y del 15 al 30% en el sub-Sahara. La incidencia es particularmente alta en los Estados Unidos y en África Ecuatorial.

La mayoría de los casos de criptococosis en los paciente con infección por VIH/SIDA son debidos a *C. neoformans* var. *neoformans* serotipo A. Inclusive en áreas endémicas para *C. neoformans* var. *gattii*, estos individuos son infectados casi

exclusivamente con el serotipo A. En el caso de la Latinoamérica el serotipo más frecuentemente implicado es el tipo A y es responsable del 90 al 99% de los casos (79). Contrariamente, en Francia entre 1990 y 1992 se ha documentado el serotipo D como el más prevalente. En este estudio de 273 casos, se identificó que el 17% son serotipos D, de los cuales el 80% padecían la infección por VIH (1,2,). En este mismo estudio se encontró en el análisis univariado un predominio de infección por el serotipo D en pacientes mayores de 60 años (44%), el uso de esteroides prolongado (41%) y aquellos con involucro cutáneo (54%), mientras que en el multivariado se encontró un incremento en aquellos pacientes en ciertas zonas de Francia, aquellos con uso prolongado de esteroides (RR 5.3, IC 1.17 – 23.67) y pacientes con lesiones cutáneas (RR 5.4, IC 1.73 – 16.85) (7). La incidencia de criptococosis ha disminuido modestamente con el advenimiento de la era HAART, aún permanece como un problema frecuente y devastador ente estos pacientes (42, 44).

Las personas infectas por VIH constituyen la mayor población de pacientes con criptococosis, sin embargo, la incidencia en pacientes sin VIH va en aumento. La infección por especies de *Cryptococcus* se ha asociado con daño pulmonar previo, uso de inmunosupresores (esteroides, ciclosporina, azatioprina, quimioterapia citotóxica, tacrolimus, agentes biológicos) (45), trasplante de órgano sólido, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, y tumores sólidos (17, 42). En un estudio multicéntrico de 306 casos de criptococosis en pacientes sin VIH, 18% fue en trasplantados de órgano sólido, 9% tenían neoplasias hematológicas, 9% en otras neoplasias, mientras que sólo 0.7% tenían trasplante de médula ósea (17, 34). El promedio de mortalidad de criptococosis en pacientes sin VIH fue de 30%, la tasa de mortalidad atribuida fue de 12%, y malignidad hematológica como diagnóstico de base fue asociada con una menor sobrevida (18). Por otro lado, se ha determinado que la infección por *C. gattii* es 4.8 veces más frecuente en pacientes inmunocompetentes que inmunocomprometidos (42, 47). Un estudio llevado por la Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) identificó 47 pacientes con infección por *C. gattii* de los cuales 38 (81%) tenían alguna condición predisponente (distribuidos de la siguiente manera: infectados por VIH 3 (8%); 8 (21%) con trasplante de órgano sólido; y 27 (71%) con otras condiciones entre las que destacan uso de esteroides, enfermedad pulmonar, cáncer, enfermedad renal, diabetes, cirrosis, enfermedades reumatológicas), de estos nueve (20%) murieron como consecuencia directa de la infección por *C. gattii*, y seis (13%) murieron por otras condiciones pero que tenían coinfección por *C. gattii* (6).

En la Latinoamérica y México pocos estudios sobre criptococosis se han realizado. La mayoría de ellos han sido en Colombia, Brasil y México (75,76,77,78,80,81,82,83). La encuesta Nacional de Colombia encontró una incidencia anual de criptococosis de 2.4 casos por 10^6 en la población general, mientras que en los pacientes con coinfección con VIH fue de 3.0 casos x 10^3 (79), hallazgos similares se han reportado en Brasil (81,82,83). En México, durante los primeros años de la epidemia por VIH, la criptococosis era la causa de 40 y 45% de los casos de defunción. La frecuencia disminuyó después de la introducción de HAART hasta un 6 a 10% de las infecciones oportunistas (75). En un estudio multicéntrico en Iberoamérica realizado en el 2003 se recolectaron 340 cepas de

Cryptococcus derivadas de humanos, animales y suelo encontrándose que el *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A) fue el más común de las especies (56% al 93%) (89, 90). La mayoría de los casos de criptococosis (75 - 95%) ocurrieron en hombres jóvenes con VIH. En este grupo la cepa más frecuentemente aislada fue *C. neoformans* serotipo A, (89, 90).

En México la forma meníngea se ha encontrado entre el 3 y 12% de todos los casos de criptococosis, tanto en pacientes VIH y no VIH. En un estudio llevado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía entre 1990 y 1998 en pacientes ingresados con el diagnóstico de neuroinfección se registró a la criptococosis como causa en el 20% de los casos (76). Además de ocupar el primer lugar de mortalidad durante los primeros 90 días de hospitalización (tasa de mortalidad de 75%) (76). Otro estudio retrospectivo en México, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se analizaron 20 pacientes en el período de 1989 - 1994 encontrándose 14 de estos infectados por *C. neoformans* var. *neoformans* (70%) y 6 (30%) infectados con *C. neoformans* var. *gattii*. De los 14 infectados por *C. neoformans* var. *neoformans* 12 tenían infección por VIH, uno tenía un adenoma hipofisario y otro no tenía comorbilidad alguna, cinco de los 6 infectados por *C. gattii* eran sanos y uno tenía vasculitis sistémica (77). 11 de los 14 pacientes con variedad *neoformans* vivían en la Ciudad de México y tres de los 6 con variedad *gattii* residían en zonas subtropicales y tropicales y tres en la Ciudad de México.

En otro estudio multicéntrico retrospectivo se obtuvieron un total de 211 aislados de *Cryptococcus spp.* de pacientes atendidos en diversos centros hospitalarios ubicados en la Ciudad de México. *C. neoformans* fue el agente dominante (97.15%), seguido de *C. albidus* y *C. uniguttulatus*. El 92.5% de las cepas se aislaron a partir de líquido cefalorraquídeo y las restantes provinieron de médula ósea, sangre, ganglio, esputo, lavado broncoalveolar, y biopsia de hígado. La infección por VIH/SIDA fue la asociación mas frecuente, principalmente en hombres (87.3%), y entre la tercera (33.8%) y cuarta (37.5%) décadas de la vida (78).

5. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis tienden a sobreponerse entre los pacientes con SIDA y aquellos severamente inmunocomprometidos sin SIDA. La mayoría de los pacientes con criptococosis con HIV/SIDA tienen una cuenta de CD4 menor de 100 cel por μL . En un estudio retrospectivo de 319 casos de pacientes no infectados con VIH y criptococosis, los síntomas más comunes fueron constitucionales (fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna), seguido por síntomas neurológicos (92%). De los síntomas neurológicos, el más frecuente fue cefalea en 73% y alteración del estado de alerta (43%). Solo un cuarto de la población incluida no tenían síntomas respiratorios (17). Otro estudio en Colombia también encontró a la cefalea (88.8%), la náusea, el vómito (60.9%), y la fiebre como los síntomas más frecuentes (79). Estudios similares en México y Brasil reportaron resultados similares (76,77, 80).

5.1 Infección Pulmonar.

Los pulmones son el portal de entrada y sitio inicial de infección por *C. neoformans*. Estas primoinfecciones pueden ser asintomáticas. (42). A pesar de su naturaleza asintomática, cientos de casos de criptococosis pulmonar en aparentes huéspedes inmunocompetentes se han reportado en la literatura (2, 20). Estos reportes se han relacionado con enfermedades pulmonares preexistentes (17, 36, 37).

Un tercio de los pacientes infectados son asintomáticos. El resto presentará síntomas como tos (54%), dolor torácico (46%), producción de esputo (32%), pérdida de peso (26%), fiebre (26%) y hemoptisis (18%) (21). Otras presentaciones más infrecuentes son: disnea, sudoración nocturna, obstrucción de la vena cava superior, tumor de Pancoast, bronquiolitis obliterante, y neumonía organizada. En los huéspedes inmunocompetentes, la criptococosis pulmonar regularmente no se disemina.

El diagnóstico antemortem de criptococosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes ha sido por biopsia pulmonar incisional o excisional por fisiopatología y/ o cultivo, citopatología, cultivo de esputo, pruebas antigénicas y radiografías de tórax. Sin embargo, todos los pacientes con criptococosis pulmonar, con antigenemia positiva y/o fungemia, la evaluación con búsqueda de criptococosis meníngea mediante punción lumbar, aún en ausencia de síntomas o signos neurológicos es requerida (52, 70). Las radiografías de neumonía por criptococo en el huésped sin inmunocompromiso pueden revelar uno o varios nódulos no calcificados, infiltrados pulmonares, adenopatías mediastinales, e hiliares. Ocasionalmente derrame pleural y más raramente cavitación (10). El patrón radiográfico más común son uno o varios nódulos periféricos, y muchas infecciones por criptococo son descubiertas cuando estos nódulos son aspirados o removidos para excluir malignidad.

En el huésped inmunocomprometido, la neumonía por criptococo puede tener un curso diferente y abrupto. El *C. neoformans* tiende a diseminarse rápidamente en los pulmones, para eventualmente establecer infección en el SNC, y estos pacientes usualmente se manifiestan con síntomas meníngeos, en lugar de respiratorios. Una excepción son los pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), tanto como diagnóstico de base y/o manifestación de criptococosis pulmonar, donde los síntomas respiratorios son los principales. El síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) en SIDA o pacientes inmunosuprimidos severos es asociado con una diseminación y una alta mortalidad que requiere tratamiento urgente (23, 24, 44, 52). La presencia de neumonía intersticial difusa en las radiografías y tomografía debe considerarse como un signo de mal pronóstico. En pacientes infectados por VIH e inmunosuprimidos severamente, la criptococosis pulmonar es asociada a criptococosis diseminada, por lo que requiere una evaluación sistémica, incluyendo cultivos de sangre, LCE y medición de antígeno sérico y en LCE, y en pacientes graves e inmunosuprimidos deberá realizarse lavado bronquioalveolar y cultivos de esputo. Esta recomendación es en especial importante en pacientes infectados con VIH con una cuanta de CD4 < 200 cel/μL.

En una revisión retrospectiva de criptococosis pulmonar se describieron 41 pacientes con infección pulmonar, de los cuales 34 tenían alguna condición de inmunocompromiso diferente al VIH (22). Veinticinco (61%) de estos pacientes desarrollaron enfermedad diseminada a meninges entre dos a 20 semanas después del diagnóstico de criptococosis pulmonar. En este estudio, a diferencia de los huéspedes inmunocompetentes, quienes presentaron solo neumonitis inaparente, 83% de los inmunocomprometidos presentaron síntomas constitucionales. Todos estos pacientes tenían alguna alteración radiográfica. Los hallazgos más comunes fueron lesiones únicas o múltiples, masas, cavitaciones o derrame pleural (22).

La criptococosis pulmonar es menos común que la meningitis en pacientes con infección por VIH/SIDA. Las manifestaciones pulmonares en pacientes en estos individuos difieren en algunos aspectos de aquellos con otro tipo de inmunocompromiso (23). En base a dos estudios, se ha determinado que existe diseminación en 95% de los casos, especialmente a las meninges y la sangre en pacientes con enfermedad pulmonar. Otros hallazgos en la exploración física que usualmente no se reportan en las revisiones clínicas son adenopatías, estertores, taquipnea y esplenomegalia (24).

5.2 Infección al Sistema Nervioso Central.

La meningitis y meningoencefalitis son comúnmente el resultado de la diseminación de *Cryptococcus* desde los pulmones. La mayoría de los estudios en pacientes coinfectados por VIH, relacionan un aumento de la incidencia de infecciones al sistema nervioso central por este microorganismo (42). En un estudio llevado a cabo en Sudáfrica, con alta prevalencia de seropositividad para VIH se ha reportado una incidencia de hasta el 97% de criptococosis meníngea (48). Resultados similares se encontraron en Nueva Zelanda y Australia en donde 128 de 139 pacientes con criptococosis tenían involucro al SNC.

La mayoría de los pacientes (70 a 90%) presentan signos y síntomas de meningitis subaguda o meningoencefalitis, tales como cefalea, fiebre, letargo, coma, cambios en la personalidad y la memoria entre 2 a 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes no exhiben estos síntomas clásicos. A diferencia de la meningitis bacteriana, los síntomas meníngeos tales como rigidez de nuca son inusuales y la fiebre no siempre está presente. Ocasionalmente una infección neurológica silente es diagnosticada después del aislamiento de *c. neoformans* en otro sitio corporal.

Los pacientes tratados con altas dosis de corticoesteroides se pueden comportar como infectados por VIH con cuentas de CD4 menores a 50 cel/ μ L (1). Los signos y síntomas de meningitis en pacientes con y sin SIDA son similares, sin embargo se han identificado tres áreas que difieren entre estos grupos. Primero, la duración de los síntomas y signos pueden ser menor en pacientes con SIDA debido a una carga mucho mayor de microorganismos y una pobre respuesta inflamatoria en estos pacientes (1, 2). En cambio, en algunos pacientes aparentemente no inmunocomprometidos con meningitis por criptococo pueden tener síntomas que persisten por meses; en estos pacientes puede presentarse como una verdadera meningitis crónica, con síntomas que son aún más prolongados que aquellos con un curso subagudo (2 a 4 semanas).

Segundo, los pacientes con infección por VIH, a diferencia de aquellos sin esta infección, comúnmente desarrollan un segundo sitio de infección que es detectado, tal como pulmón, piel, o sangre, antes o a la par del diagnóstico neurológico. Tercero, los infectados por VIH tienen una mayor probabilidad de desarrollar otras infecciones por oportunistas, tales como *Toxoplasma gondii*, o neoplasias (75).

Los síntomas de focalización no son comunes en la presentación inicial (10%), y una segunda entidad deberá ser considerada. En una revisión en Australia los criptocomas cerebrales fueron encontradas exclusivamente en las infecciones por *C. neoformans* var. *gatti* (25). Aunque la sobrevivencia fue mucho mayor en esta variedad que en la variedad *neoformans*, las complicaciones fueron mayores, incluyendo problemas de hidrocéfalo y parálisis de nervios craneales. En un estudio retrospectivo se observó que entre las anomalías neurológicas más frecuentes fueron alteración del estado de alerta (33%), parálisis craneales (34%), fiebre (23%) y alteraciones en el estado de alerta (9%) (54).

Entre las características del líquido cerebroespinal son muy inespecíficas. La mayoría de las alteraciones en el líquido cerebroespinal son pleocitosis, hiperproteorraquia e hipoglucorraquia. Como se ha mencionado cambios es la concentración de proteínas y de la celularidad entre los pacientes con o sin VIH están bien descritas siendo en menores concentraciones en los pacientes con coinfección por VIH, probablemente por las alteraciones de la respuesta inflamatoria que tienen estos pacientes (80).

5.3 Manifestaciones cutáneas.

Las lesiones cutáneas por *C. neoformans* pueden presentarse como lesiones acnéiformes, purpura, pápulas, vesículas, nódulos, tumores, abscesos, úlceras, granulomas superficiales, placas equimóticas. Los pacientes con VIH y otros pacientes de alto riesgo tienen aún mayor rango de manifestaciones cutáneas incluyendo las herpetiformes, lesiones parecidas al molusco contagioso, celulitis alrededor de catéteres intravenosos, parecidas a infecciones bacterianas (26). Esta diversidad de presentaciones cutáneas enfatizan la necesidad de biopsia cutánea y su estudio histopatológico. Estas lesiones centinelas pueden ser la primera manifestación de criptocosis, y deberá siempre considerarse la posibilidad de enfermedad diseminada (92).

5.4 Manifestaciones urogenitales.

La glándula prostática ha sido reconocida como sitio de infección por criptococo (27). *C. neoformans* ha sido causa de úlceras en el pene y lesiones vulvares, aunque no hay reportes hasta el momento de transmisión conyugal. El significado de la infección urogenital en la enfermedad clínica puede residir en el potencial prostático como lugar de protección para esta levadura durante el tratamiento. En pacientes con infección por el VIH se ha observado la persistencia de cultivos positivos en cultivos urinarios post masaje prostático y de líquido seminal aún después de terminar el tratamiento antifúngico.

Aunque esta no ha sido probada como potencial reservorio de *C. neoformans* que pudiera causar recaídas de meningitis en pacientes previamente tratados (93).

5.5 Manifestaciones oculares.

Antes de la pandemia de VIH, un estudio encontró signos y síntomas oculares en aproximadamente 45% de todos los pacientes con meningitis (28). Las manifestaciones van de parálisis oculares a compromisos de la retina, la cual puede estar infectada por otros patógenos, tales como VIH o citomegalovirus. La mayoría de los casos de endoftalmitis por criptococo evolucionan a pérdida visual severa, y solo en contados casos son adecuadamente tratados (28). En aproximadamente un cuarto de los casos, el compromiso ocular puede estar presente antes del diagnóstico de meningoencefalitis por criptococo. La aspiración del cuerpo vítreo para cultivo o identificación de *C. neoformans* en otro sitio y el tratamiento rápido es esencial para preservar la agudeza visual del paciente. El ojo podría ser también un portal de entrada para *C. neoformans*. Hay un caso de transmisión de criptococosis en un paciente receptor de trasplante de cornea quien posteriormente desarrollo meningitis (28). Hay otros casos más raros como queratitis por criptococo posterior a una queratoplastia. En algunos pacientes, la meningitis fue identificada solamente posterior al compromiso ocular (1, 28).

6. DIAGNOSTICO.

6.1 Cultivos.

C. neoformans puede ser aislado en la mayoría de los cultivos bacteriológicos o micológicos. Para cultivos sanguíneos, el método más sensible parece ser la centrifugación por lisis. En un análisis de este método, dos cultivos sanguíneos tuvieron una sensibilidad del 70% para detectar criptococemia en pacientes con SIDA. La criptococosis en pacientes con SIDA se caracteriza por una alta frecuencia de recuperación del agente en hemocultivos y urocultivos. Así como, más sitios de infección extraneural, mayor número de esporas y menor número de células inflamatorias en el LCE.

6.2 Serología.

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de criptococosis son específicas y sensibles. Una aglutinación positiva a una dilución 1:4 fuertemente sugiere infección por *C. neoformans*. Títulos por arriba de 8 usualmente indican una enfermedad activa. El diagnóstico por detección de antígeno es más sensible (sensibilidad \approx 95%) que el cultivo (\approx 75%) o que el examen directo por tinta china (\approx 50%), además de tener una especificidad alta del 93-98% (42). El ELISA muestra una sensibilidad y especificidad comparable (99% y 97%, respectivamente) a la aglutinación por látex (51).

Pacientes con infección por VIH y criptococosis primaria pulmonar (sin diseminación) pueden tener falsos negativos para el antígeno sérico (29). Los falsos negativos pueden ser causados por: 1. Niveles bajos de antígeno; 2. La presencia de

inmunocomplejos; 3. Títulos altos de antígenos (prozona); o 4. Infección por cepas pobremente o no encapsuladas de *C. neoformans*.

6.3 Estudios de Imagen.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética se han convertido actualmente en herramientas importantes en el diagnóstico y manejo en la meningitis por criptococo. Los hallazgos tomográficos entre los pacientes no VIH con meningitis por criptococo, pueden identificarse hidrocéfalo, ensanchamiento de cíngulo y múltiples nódulos (1). En un estudio, de estas presentaciones se encontraron los siguientes resultados: el 50% fueron normales, 25% tenían hidrocéfalo, el 15% tenía ensanchamiento del cíngulo y nódulos focales en el 15% (31). Los criptocomas pueden ser únicos o múltiples pueden ocurrir en un 25% de los pacientes, aparentemente son más comunes en pacientes sanos (>14%) que en aquellos inmunocomprometidos con VIH (4-5%) (32, 52). A Las lesiones parecidas a los criptocomas con septos pueden ser encontrados en los espacios intraventriculares alrededor de los plexos coroideos del trígono; la médula espinal y sus raíces pueden estar comprometidas. En los pacientes con infección por VIH, aproximadamente el 50% de los estudios radiográficos son normales, pero en contraste con los pacientes no infectados por VIH el 34% tienen atrofia cortical difusa y 9% tenían hidrocéfalo. Similar a los pacientes no VIH el 11% tiene masas intracraneales. Estas masas varían entre nódulos simples o múltiples, sólidos o en anillo, con o sin reforzamiento, lesiones de baja densidad en ganglios y tálamo.

En la resonancia magnética (RM), estas lesiones hipodensas tienen características sépticas que de infarto. La RM es más sensible que la tomografía para detectar anomalías. Cuando las tomografías son normales, la resonancia puede demostrar anomalías significativas. Entre los hallazgos que se pueden incluir son numerosos racimos de focos diminutos que son hiperintensos en una secuencia T2 y no realzan después del contraste en una secuencia T1, principalmente en los ganglios basales y el mesencéfalo. También puede descubrir patrones miliares en el parénquima y en las leptomeninges. La dilatación de los espacios de Virchow - Robin en pacientes con alto riesgo sugiere meningitis por criptococo. La resonancia magnética como ya se menciona tiene una mayor sensibilidad para identificar estas lesiones, así como la dilatación periventricular en un 21% y 46% respectivamente (52). En pacientes con VIH, se deberán considerar otros diagnósticos diferenciales como toxoplasmosis o linfoma que pueden similares estos hallazgos (33). En algunos pacientes no VIH con meningitis por criptococo se pueden encontrar concomitantemente infecciones en el sistema nervioso central o tumores.

6.4 Criterios Diagnósticos EORTC/MSG.

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer/Infecciones Fúngicas Invasivas (EORTC) y el grupo de estudio del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Micóticas Invasivas (MSG) publicó las definiciones estándares para las infecciones fúngicas invasivas para investigación clínica y epidemiológica. Estas definiciones fueron asignadas en tres niveles de probabilidad para el diagnóstico de

infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con cáncer o trasplantados de médula ósea, nombradas “comprobada”, “probable” y “posible” (49). Los criterios iniciales de comprobada y posible fueron modificados en el 2008 debido al avance de los exámenes indirectos, mientras que la categoría de posible fue revisada para incluir los casos que son de probabilidad muy alta de infección micótica, aunque la evidencia micológica sea nula. Inclusive las definiciones de probable y posible fueron basadas en los tres elementos en las definiciones originales: factores del huésped, manifestaciones clínicas y evidencia micológica (50).

La infección fúngica invasiva comprobada se define como aquella que tiene prueba contundente y definitiva de infección micótica, entre las que destacan el análisis microscópico y aislamiento del microorganismo en un material estéril; cultivo del microorganismo en un sitio normalmente estéril, o cultivo sanguíneo (tabla 3). En el caso de criptococosis el aislamiento del antígeno capsular de *C. neoformans* en el SNC es evidencia suficiente para establecer el diagnóstico de criptococosis diseminada. Para definir como caso probable de infección fúngica invasiva se requiere de los factores del huésped, características clínicas y evidencia micológica presente (tabla 4).

Tabla 3. Criterios para Infección micótica invasiva comprobada excepto en micosis endémicas		
Análisis y espécimen	Moho	Levaduras
Análisis Microscópico: material estéril	Examen histopatológico, citopatológico o microscopia directa de un espécimen obtenido por aspiración por aguja o biopsia en donde hifas o formas levaduriformes melanizadas son vistas en acompañamiento de evidencia asociada a daño tisular.	Examen histopatológico, citopatológico o microscopia directa de un espécimen obtenido por aspiración por aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril, (otro que las membranas mucosas) demostrando levaduras).
Cultivo de material estéril	Recobramiento de un moho o “levaduras negras” por cultivo de un espécimen por un procedimiento estéril de un lugar normalmente estéril y de un sitio clínicamente o radiológicamente anormal consistente con un proceso infeccioso, excluyendo el lavado bronquioalveolar, senos nasales y orina.	Recuperación de levaduras por cultivo de una muestra obtenida por procedimientos estériles (incluyendo un drenaje en menos de 24 h) de un sitio normalmente estéril que muestra anomalías clínicas o radiológicas consistentes con un proceso infeccioso.
Sangre	Hemocultivos donde se aíslan mohos en el contexto de un proceso infeccioso subyacente	Hemocultivos donde se aíslan levaduras en el contexto de un proceso infeccioso subyacente
Estudios serológicos: SNC	No aplicable	Antígeno de Criptococo que indica criptococosis diseminada.

Tabla 4. Criterios para infección invasiva micótica probable excepto micosis endémicas

Factores del huésped	Historia reciente de neutropenia (500cel/mm ³ por > 10 días) temporalmente relacionadas con el inicio de la enfermedad fúngica Trasplantado alogénico de Médula ósea. Uso prolongados de esteroides con una dosis media mínima de 0.3 mg/kg/día de equivalencia de prednisona > 3 semanas. Tratamiento con inmunosupresores de células T (anticuerpos monoclonales, bloqueadores anti TNF α , o análogos de nucleósidos) en los 90 días anteriores. Inmunodeficiencia inherente severa.
Criterios clínicos	Enfermedad fúngica en el tracto respiratorio inferior: La presencia de 1 de los siguientes tres signos en la TC: Lesiones bien circunscritas, densas con o sin el signo del halo. Signo del aire creciente. Cavitación. Traqueobronquitis Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras en el análisis broncoscopio. Infección sinusal: La presencia de sinusitis por imagen más uno de los tres signos: Dolor agudo localizado incluyendo dolor irradiado a ojo. Úlcera nasal con escara negra. Extensión de los senos paranasales a través de las barreras óseas, incluyendo la órbita. Infección al SNC: Uno de los siguientes signos. Lesiones focales en la imagen. Reforzamiento meníngeo en la RM o TC.
Criterios micológicos	Exámenes directos (citología, microscopía directa o cultivo): Moho en esputo, lavado bronquioalveolar, cepillado bronquial, aspirados nasales indicando uno de los siguientes: Presencia de elementos fúngicos (moho) Aislamiento por cultivo de moho (<i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , etc.). Exámenes indirectos (detección de antígeno o pared celular): Aspergilosis: Galactomanano detectado en plasma, suero, lavado bronquioalveolar, fluido o SNC. Evidencia de enfermedad micótica invasiva otra que criptococosis o zygomicosis: β glucano en suero.

7. TRATAMIENTO.

Actualmente el tratamiento de la criptococosis se ha formalizado en tres fases: Inducción, consolidación (aclaramiento) y mantenimiento (supresión).

7.1 Tratamiento primario: Inducción y consolidación en pacientes VIH positivos.

El principio de actividad rápida antifúngica debe estar primeramente enfocado a una estrategia de inducción (55). Un cultivo de LCE a las dos semanas que es estéril después de iniciar el tratamiento debería dar una apreciación del éxito del régimen de inducción y es ligado a un favorable desenlace (52).

El esquema recomendado actualmente en las guías de la IDSA son dosis altas de anfotericina más flucitosina, dicho esquema demostró superioridad que otros esquemas

(56). Se demostró que el aclaramiento y la esterilización fue exponencial y significativamente mayor con el régimen de flucitosina y anfotericina, que los otros tres regímenes (56). En este mismo estudio el modelo de regresión logística demostró que la disfunción cerebral y altos valores de *C. neoformans* por mililitro de líquido cerebroespinal de base son predictores de mortalidad temprana. Otro estudio en pacientes con criptococosis con o sin infección por VIH enfatizó el éxito del tratamiento dual por 14 días que otros regímenes de inducción, siendo el rango de fallo al tratamiento del 26% vs 56% de los otros tratamientos ($p < 0.001$). Además menos de 14 días de tratamiento con flucitosina fue asociado además como un predictor independiente de falla al tratamiento a los 3 meses (57). El tratamiento se debe individualizar y ser ajustado a las necesidades del paciente, es decir, por ejemplo la combinación de inducción podrá extenderse de 1 a 6 semanas más de las dos semanas recomendadas, si el paciente permanece comatoso, si clínicamente se deteriora, si no mejora y persiste con hipertensión endocraneana, o bien si los resultados de los cultivos después de dos semanas persisten positivos (52). Los pacientes que reciben flucitosina deberán ser monitorizados cuidadosamente por ser esta citotóxica y producir citopenia, y su niveles séricos monitorizados de 3 a 5 días después de terapia.

Las preparaciones liposomales pueden sustituir al anfotericina B desoxilada, ya que su margen de seguridad es mucho mayor, siendo. Se recomienda dosis de 3 a 6 mg/kg/día (52). Otros regímenes primarios de inducción/consolidación en pacientes con VIH y meningoencefalitis por criptococo se han usado pero son considerados regímenes subóptimos al descrito anteriormente (58). La combinación de anfotericina B (0.7mg/kg/día) más fluconazol 800 mg/día demostró resultados satisfactorios y puede ser una buena alternativa si la flucitosina no esta disponible o contraindicada. La monoterapia con fluconazol no es recomendada como terapia primaria, sin embargo en caso de no tener disponible flucitosina o anfotericina B, puede darse con monitoreo continuo y estrecho con dosis altas. Notablemente los fracasos han mejorado con dosis de 1200 a 2000 mg al día en comparación con los 800 mg comúnmente recomendados (58). Las guías recomiendan su uso solo si otros regímenes han fallado o no están disponibles (52).

La terapia de mantenimiento debe iniciarse después de completar el tratamiento primario con los regímenes de inducción y consolidación. Idealmente, este es iniciado cuando los cultivos son negativos y se continúa hasta que hay evidencia de una reconstitución inmune persistente con tratamiento exitoso con HAART. Las guías recomiendan el fluconazol como terapia de mantenimiento ya que demostró mayor superioridad, con respecto a otras (60). Considerándose al itraconazol y la anfotericina como terapias de mantenimiento alternas pero menos efectivas que el fluconazol. La anfotericina B debe ser reservada para pacientes quienes tienen múltiples recaídas con el tratamiento con azoles o quienes son intolerantes (52). Mientras que el itraconazol debe usarse en pacientes que son intolerantes al fluconazol.

La antigenemia asintomática esta bien documentada en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, en una proporción del 4% al 12 % por año. La antigenemia precede a los síntomas meníngeos por una media de 22 días y si no se detecta hace improbable el desarrollo de la enfermedad en el siguiente año. La precisión del manejo de la

antigenemia asintomática no se conoce, pero un diagnóstico agresivo y tratamiento preventivo se recomienda en localidades de alta incidencia (52, 62, 63).

Si bien la profilaxis primaria ha disminuido la incidencia de criptococosis en pacientes con cuentas de CD4 <50 cel/μL no es recomendada de manera rutinaria en pacientes con enfermedad avanzada por VIH (63). El siguiente cuadro resume los regímenes actualmente recomendados según las guías de la IDSA para el tratamiento de la criptococosis, así como su nivel de recomendación para pacientes con VIH (tabla 5).

TABLA 5. Tratamiento antifúngico recomendado para Criptococosis Menígea en pacientes con VIH		
Régimen	Duración	Evidencia
Terapia de Inducción.		
AmBd (0.7- 1.0 mg/kg /d) + flucitosina (100 mg/kg/d) ^a	2 semanas	A-I
Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d o ABLC (5 mg/kg, + flucitosina (100mg/kg/d) ^a	2 semanas	B-II
AmBd (0.7–1.0 mg/kg/d) o Anfotericina liposomal (3–4 mg/kg/d) o ABLC (5 mg/kg/d) para pacientes con intolerancia a la flucitosina	4-6 semanas	B-II
Alternativas como terapias de inducción. ^b		
AmBd + fluconazol	B-I
Fluconazol + flucitosina	B-II
Fluconazol	B-II
Itraconazol	C-II
Terapia de consolidación: Fluconazol (400 mg/d)	8 semanas	A-I
Terapia de mantenimiento: Fluconazol (200 mg/d) ^a	≥ 1 año ^c	A-I
Alternativas de terapia de mantenimiento ^b		
Itraconazol (400 mg/d) ^d	≥ 1 año ^c	C-I
AmBd (1 mg/kg/sem) ^d	≥ 1 año ^c	C-I

Notas: ABLC, complejo lipídico anfotericina B; AmB, anfotericina B; AmBd deoxicolato Anfotericina B.
^a Iniciar HAART 2 a 10 semanas después del tratamiento antifúngico.
^b Considerar alternativas si por situaciones clínicas no esta disponible las recomendaciones primarias, pero conocer que no son substitutos.
^c Con la introducción de HAART, una cuenta de CD4 ≥ 100 cel/μL y una carga indetectable viral ≥ a 3 meses con un mínimo de un año de terapia antifúngica.
^d Inferior a las recomendaciones primarias.

7.2 Tratamiento primario: Inducción y consolidación en pacientes trasplantados.

Dada el riesgo de nefrotóxicidad con el uso concomitante de anfotericina B y los inhibidores de calcineurina y el hecho de que el ≈ 25% de los receptores de órganos tienen falla renal (creatinina > 2.0 mg/dL) al momento del diagnóstico, las preparaciones liposomales son preferidas como inducción en casos de meningoencefalitis y enfermedad severa sin involucro del SNC en combinación de flucitosina (100 mg/kg/d dividida en cuatro dosis, ajustado a función renal) (52, 65). Se recomienda un punción lumbar a las dos semanas del diagnóstico. Un cultivo positivo después de dos semanas de tratamiento inductor fue identificado como un factor de mal pronóstico de desenlace y apoya la inducción prolongada con anfotericina liposomal en estos pacientes. La terapia de consolidación sugerida por las guías de la IDSA es fluconazol (400 – 800 mg (6-12 mg/kg/día) por 8 semanas, ajustados a función renal, seguido de fluconazol (3-6

mg/kg/día, o bien 200 – 400 mg/día) por 6 a 12 meses. Un rango de recaídas bajo es documentado con dicho régimen (65).

Pacientes estables con enfermedad pulmonar tales como cavitaciones o nódulos pulmonares y que la infección esta limitada a los pulmones pueden ser tratado con fluconazol a dosis de 400 mg/día vía oral por el período de inducción y consolidación. Así como pacientes con infección en tejidos blandos, piel, y osteoarticular sin evidencia de diseminación se han tratado exitosamente con fluconazol. La criptococosis pulmonar en pacientes trasplantados se ha presentado ocasionalmente con falla respiratoria aguda, teniendo una mortalidad por arriba del 50%, estos pacientes deben ser tratados como la modalidad de infección por SNC (67).

Aunque una reducción del tratamiento inmunosupresor se debe considerar en los pacientes trasplantados con criptococosis, se ha propuesto que un abrupto retiro de la inmunosupresión o su reversión potencialmente permitirían una respuesta proinflamatoria Th1 y aunque mataría a las levaduras en los tejidos, pondría en riesgo de producir un SIRI o rechazo del órgano trasplantado.

Se anexa a continuación la tabla 6 donde se resume las recomendaciones terapéuticas en pacientes trasplantados propuestas por la IDSA.

TABLA 6. Tratamiento antifúngico recomendado para Criptococosis Meníngea en pacientes Trasplantados.		
Régimen	Duración	Evidencia
Terapia de Inducción ^a .		
Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d o ABLC (5 mg/kg, + flucitosina (100mg/kg/d) ^a	2 semanas	B-III
Alternativas como terapias de inducción.		
Anfotericina liposomal (3-4 mg/kg/d) o ABLC (5 mg/kg/d) AmBd (0.7-1.0 mg/kg/d) ^b	4-6 semanas	B-III
Terapia de consolidación: Fluconazol (400 – 800 mg/d)	8 semanas	A-I
Terapia de mantenimiento: Fluconazol (200 – 400 mg/d)	6 meses a 1 año	A-I
Notas: ABLC, complejo lipídico anfotericina B; AmB, anfotericina B; AmBd deoxicolato Anfotericina B. ^a Manejo inmunosupresor tal vez requiera reducciones secuenciales. ^b Muchos pacientes trasplantados han sido tratados con éxito con AmBd sin embargo el riesgo de falla renal aumenta con los inhibidores de calcineurina por lo que la dosis precisa no se conoce.		

7.3 Tratamiento de inducción y consolidación en pacientes no VIH, no trasplantados.

Se mencionó con anterioridad que la combinación de anfotericina B con flucitosina tienen mayor efectividad que el uso y a la fecha, las estrategias de tratamiento en pacientes no VIH, no trasplantados permanecen limitadas, retrospectiva y extrapoladas. Algunos autores están a favor del régimen de inducción de dos semanas, similar al tratamiento de pacientes con VIH, mientras otros están más acordes a la inducción de 4 a 6 semanas.

Las dosis de anfotericina de 0.7 mg/kg/d son generalmente bien tolerables por dos semanas y la toxicidad con el uso prolongado puede ser disminuida con la sustitución de la anfotericina B con preparaciones liposomales en la segunda a cuarta semana de tratamiento. Las dosis de flucitosina de 100mg/kg/d son mejor tolerables que las dosis de 150 mg/kg/d. Una terapia alternativa a la anfotericina B convencional es la preparación liposomal (3-4 mg/kg/d) en pacientes con inicio o desarrollo de disfunción renal o quienes están recibiendo agentes nefrotóxicos.

La tabla 7 y 8 se describen los regímenes recomendados por las guías de la IDSA.

Grupo de pacientes	Régimen inicial antifúngico	Duración	Evidencia
Pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes con criptococosis pulmonar leve o moderada	Fluconazol (400mg/d)	6 – 12 meses	B-III
Pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes con criptococosis pulmonar severa	Igual que la infección al SNC	12 meses	B-III
Pacientes con criptococosis no pulmonar, ni meníngea			
Pacientes con criptococcemia	Igual que la infección al SNC	12 meses	B-III
Pacientes en quienes la afección al SNC se ha descartado, con fungemia, con un sitio único de infección y sin factores de riesgo de inmunosupresión	Fluconazol (400mg/d)	6 - 12 meses	B-III

Notas: SNC Sistema Nervioso Central
^a Se debe descartar infección al SNC con punción lumbar.

Régimen	Duración	Evidencia
Terapia de Inducción.		
AmBd (0.7- 1.0 mg/kg /d) + flucitosina (100 mg/kg/d)	≥4 semanas ^{a,b}	B-II
AmBd (0.7–1.0 mg/kg/d) ^c	≥6 semanas ^{a,b}	B-II
Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/d o ABLC (5 mg/kg, + flucitosina (100mg/kg/d) si es posible ^d	≥4 semanas ^{a,b}	B-III
AmBd (0.7 mg/kg /d) + flucitosina (100 mg/kg/d) ^e	2 semanas	B-II
Terapia de consolidación: Fluconazol (400 – 800 mg/d) ^f	8 semanas	B-III
Terapia de mantenimiento: Fluconazol (200 mg/d) ^b	6 a 12 meses	B-III

Notas: ABLC, complejo lipídico anfotericina B; AmB, anfotericina B; AmBd deoxicolato Anfotericina B.
^a 4 Semanas se reservan para los pacientes con meningitis que tienen complicaciones neurológicas, quienes no tienen enfermedades significativas o inmunosupresión, y para quienes tienen cultivos en LCE a las dos semanas de tratamiento no levaduras, durante la segunda semana, la fórmula lipídica puede sustituir la AmBd.
^b Se recomienda dar fluconazol a dosis de 200 mg por día para prevenir recaídas después de la inducción y la consolidación.
^c Para pacientes intolerantes a flucitosina.
^d Para pacientes intolerantes a AmBd.
^e Para pacientes quienes tienen bajo riesgo de falla terapéutica. Bajo riesgo es definido como diagnóstico temprano por historia, condición subyacente no controlada o estado de inmunosupresión severo, y una excelente respuesta clínica en las dos semanas iniciales de tratamiento.
^f Dosis altas de fluconazol (800 mg/d) es recomendadas si la inducción de dos semanas fue usada y si hay adecuada función renal.

7.4 Manejo de las complicaciones en pacientes con criptococosis.

7.4.1 Manejo de la presión intracraneal elevada.

Aproximadamente la mitad de los casos de meningoencefalitis por criptococosis en pacientes infectados por VIH tienen una presión basal intracraneal elevada (> 25 cm de LCE). Esta elevación de presión es generalmente ligada a la alta carga de levaduras en el líquido cerebroespinal (70). En un estudio en pacientes no VIH con criptococosis se encontró un promedio de presión de apertura de 230 cm H₂O con un rango que vario desde 56-550 cm H₂O (17). Se recomienda que si la presión de apertura es mayor a ≥ 35 cm de LCE y no hay síntomas de cráneo hipertensivo se debe hacer un drenaje de LCE para reducir aproximadamente un 50% del total de presión si esta extremadamente alta o a una presión normal de ≤ 20 cm de LCE (95). En casos sintomática debe ser manejada agresivamente con descompresión por medio de punciones lumbares repetidas, drenaje lumbar temporal o ventriculostomía en pacientes selectos (52). Si existe persistencia de cráneo hipertensivo (presiones ≥ 25 cm de LCE y síntomas) se recomienda realizar punciones lumbares repetidas hasta que la presión y los síntomas se han estabilizado por más de dos días y se deberá considerar un drenaje percutáneo temporal o ventriculostomía en aquellos pacientes que requieren drenaje diario repetido (52, 95). Si el paciente esta recibiendo un régimen terapéutico apropiado el shunt puede realizarse en infección activa y sin la esterilización del LCE si es clínicamente necesario. El drenaje de LCE regularmente es seguido de la disminución de la cefalea severa y mejora los síntomas generales. La persistencia de la hipertensión intracraneal se relaciona con un empeoramiento de los síntomas. Los medicamentos diferentes al tratamiento antifúngico no son útiles en el manejo de la presión intracraneal elevada en la criptococosis meníngea.

7.4.2 Criptococomas cerebrales.

Los criptococomas son causa significativamente de morbilidad neurológica a corto y largo plazo y requieren por lo general un tratamiento antifúngico prolongado (52, 53). No hay estudios prospectivos sobre el tratamiento de criptococomas. Las guías de la IDSA sugieren la inducción con anfotericina B en combinación con flucitosina seguido de la fase de consolidación con fluconazol. La fase de inducción puede ser mayor que el tratamiento para meningitis. La duración de la inducción y la consolidación depende de la clínica, los estudios imagenológicos y la respuesta micológica. La terapia prolongada y la inducción repetida son requeridas en algunos pacientes, aún cuando el fluconazol es usado para la terapia de consolidación (72). La terapia de mantenimiento con fluconazol recomendada es de por lo menos 6 meses y preferiblemente de 12 a 18 meses en criptococomas (52). Terapias adyuvantes pueden ser necesarias como el uso de esteroides en pacientes edema perilesional, especialmente si hay déficits neurológicos (52). La remoción abierta o la cirugía estereotáctica puede ser requerida para reducir una masa que amenace la vida si hay edemas substancial a su alrededor (96).

7.5 Tratamiento de Criptococosis no meníngea.

7.5.1 Criptococosis pulmonar.

El objetivo del tratamiento es obtener el control de los signos y síntomas de la criptococosis pulmonar y evitar la diseminación al SNC. El desenlace esperado es la normalización de los estudios de imagen, la mejoría clínica y los cultivos negativos de esputo y sitios infectados.

El tratamiento de la neumonía por criptococo con infección al SNC asociada o diseminación documentada y/o neumonía severa (SIRA) se trata con los mismos regímenes que la criptococosis meníngea. Para pacientes con síntomas mínimos o moderados, con ausencia de infiltrados pulmonares difusos, ausencia de inmunosupresión severa y cultivos negativos durante la evaluación de diseminación se puede tratar con fluconazol 400mg por 6 a 12 meses. La cirugía se debe considerar si hay anomalías pulmonares persistentes o no hay diagnóstico y los síntomas no responden al tratamiento antifúngico.

7.5.1.1 Criptococosis pulmonar en no inmunosuprimidos.

No hay estudios prospectivos que especifiquen de manera dirigida la criptococosis pulmonar en ningún tipo de poblaciones (24, 56). La duración del tratamiento óptimo no está establecida. Para pacientes con síntomas leves a moderados se recomienda la administración de fluconazol (400 mg por día oral) por 6 a 12 meses. Para pacientes con enfermedad severa, se debe tratar similar a la infección neurológica. Entre las alternativas recomendadas se encuentra el itraconazol (200 mg al día), voriconazol (200 mg dos veces al día) y posaconazol (400 mg dos veces al día).

7.5.2 Criptococosis no meníngea, no pulmonar.

En raras excepciones, tales como infecciones primarias, la criptococosis en otro lugar de la economía corporal diferente a la pulmonar y meníngea representan diseminación aún cuando el síndrome clínico es confinado a un sitio anatómico específico. Los regímenes de tratamiento son similares a las infecciones diseminadas o meníngeas, la selección del tratamiento antifúngico y la duración depende de la severidad de la enfermedad, la respuesta a la terapia y el estado inmunológico del paciente (52). Para criptococosis sanguínea o diseminación (involucro de por lo menos dos sitios no continuos o evidencia de una carga fúngica elevada basada en los títulos de antígeno sérico definido como títulos $\geq 1:512$) deben ser tratados como la criptococosis meníngea (52, 70, 71). Si la enfermedad neurológica es excluida, no hay fungemia, la infección ocurre en un solo sitio y no hay factores inmunosupresores, se debe considerar el tratamiento con fluconazol 400mg (6 mg/kg/d) por 6 a 12 meses. El involucro ocular requiere estrategias terapéuticas individualizadas y en conjunto con un oftalmólogo, con tratamiento tópico con anfotericina B.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia y prevalencia de infecciones oportunistas va en aumento debido principalmente a dos situaciones especiales: la pandemia de VIH y el amplio uso de medicamentos inmunosupresores y biológicos. Un grupo de estas enfermedades oportunistas son las micosis invasivas. Las cuales desde hace 20 años han aumentado. En el caso particular de criptococosis, la tasa de incidencia se ha incrementado en relación directa con el aumento de pacientes con VIH. En países desarrollados donde se utiliza universalmente terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART), se ha logrado disminuir las tasas de incidencia y mortalidad en este grupo de individuos. Por el contrario, en países en vías de desarrollo de África y Latinoamérica, estas tasas son aún elevadas debidas principalmente a la poca cobertura de salud con que se cuenta. En México, el programa de cobertura universal inició en 2001 y el impacto sobre las tasas de incidencia y mortalidad en el grupo de pacientes con criptococosis no ha sido evaluada.

Por otro lado, la población mundial de individuos en inmunocompromiso, sin infección por VIH va en aumento. Los grupos más frecuentemente asociados con intensa inmunosupresión son aquellos que reciben trasplante de médula ósea, de órgano sólido, pacientes en quimioterapia, y los pacientes con enfermedades autoinmunes que requieren manejo inmunosupresor a altas dosis y por tiempo prolongado.

Alrededor del mundo se han realizado diversos estudios tratando de identificar los factores predisponentes, pronósticos y de mortalidad en pacientes con infección por *C. neoformans*. Pocos estudios se han realizado en México tratando de identificar las características demográficas y factores determinantes de la evolución y el pronóstico de pacientes infectados por criptococosis. Y aun menos son los que han intentado evaluar el impacto de HAART sobre las tasas de incidencia y mortalidad asociadas a criptococosis. Adicionalmente, las características clínicas, microbiológicas, la mortalidad, y la incidencia ha sido poco explorada en pacientes sin infección por VIH, y en específico en población con enfermedades autoinmunes.

Nuestro instituto es un centro de referencia para pacientes con infección por VIH y con enfermedades reumáticas autoinmunes. Es decir, intensamente inmunosuprimidos, por lo que creímos conveniente explorar las características de criptococosis en poblaciones con y sin VIH.

III. JUSTIFICACION

En el INCMNSZ existe un incremento en la realización de trasplantes (renal y de médula ósea) y una gran población de pacientes inmunosuprimidos por diferentes razones, dichas condiciones clínicas conllevan a la utilización de medicamentos inmunosupresores (esteroides a altas dosis de manera crónica, uso de anticuerpos monoclonales, quimioterapia, etc.), todos factores de riesgo de infección por *Cryptococcus*.

Existen pocos estudios acerca de la infección en esta población de pacientes sin VIH (a diferencia de los pacientes que viven con VIH) y se desconoce la incidencia y características epidemiológicas y clínicas de criptococosis en esta población en nuestro instituto. Por otro lado tampoco se ha comparado el impacto del inicio de HAART sobre las tasas de incidencia y mortalidad de las infecciones por *Cryptococcus spp.* en pacientes con VIH. Por estos motivos se propone este estudio que nos permitirá conocer la tendencia de las infecciones por *C. neoformans* en una cohorte de pacientes con esta patología atendidos en un hospital de tercer nivel (INCMNSZ) del sistema nacional de salud durante un periodo de 20 años.

IV. OBJETIVOS

El **objetivo principal** analizar las características demográficas, clínicas y desenlace de los pacientes con criptococosis diagnosticados y atendidos en el INCMNSZ en el periodo comprendido del 1ero. de enero de 1990 a 31 diciembre de 2011.

Objetivos secundarios:

1. Definir las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico confirmado y probable de criptococosis.
2. Describir los factores asociados al desarrollo de la infección de manera retrospectiva en los pacientes con diagnóstico confirmado de criptococosis.
3. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de criptococosis confirmada.
4. Conocer el impacto de la enfermedad en el desenlace: sobrevida, secuelas y muerte en los pacientes con diagnóstico confirmado de criptococosis.
5. Analizar el impacto de la HAART sobre la frecuencia de criptococosis en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.
6. Describir la frecuencia de criptococosis en pacientes con trasplante de órgano sólido, pacientes con VIH, pacientes con inmunosupresión y sin enfermedad previa aparentemente sanos llevados a cabo en Instituto en el período antes comprendido.
7. En el caso de los pacientes con VIH, comparar la frecuencia, presentación clínica y mortalidad, antes y después de la implementación de HAART.
8. Describir la eficacia de la terapia antifúngica en los pacientes con diagnóstico confirmado de criptococosis.
9. Describir los factores que inciden en el pronóstico de la meningitis por criptococo.

V. PACIENTES Y MÉTODOS.

1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio transversal, observacional y retrolectivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de criptococosis por especies de *C. neoformans* (meníngea, hematógena, pulmonar, cutánea, urinaria o cualquier otro órgano). La obtención de datos fue hecha utilizando una herramienta de recolección previamente diseñada (VER ANEXO 1).

2. POBLACION DE ESTUDIO

Se incluyeron los casos diagnosticados y con registro en el INNCMNSZ entre el primero de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2011, que cumplieran con los criterios de enfermedad comprobada y probable de la EORTC/MSG.

3. DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 Caso definitivo:

Paciente con factores de riesgo y manifestaciones clínicas, y con evidencia histopatológica obtenida de una muestra de biopsia o por aspiración, y/o cultivo positivo en sangre, en LCE o en otro sitio normalmente estéril; con o sin examen microscópico (tinta china o con mucicarmina) positivo, con o sin determinación positiva de antígeno de criptococo en sangre o en LCE. Como lo indica la EORTC-MSG (50).

3.2 Caso probable:

Paciente con factores de riesgo, manifestaciones clínicas o radiológicas y un criterio microbiológico (cultivo positivo de sitios no estériles, antígeno o examen microscópico). Como lo indica la EORTC-MSG (50).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis univariado y multivariado. Se utilizaron medidas de tendencia central y proporción. Para el análisis univariado de las variables categóricas se utilizó prueba de Chi cuadrada y exacta de Fisher según fuera el caso. Para variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney. Se utilizó regresión logística binaria para el análisis multivariado. Se realizaron curvas de sobrevida a 90 días. Y un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Se empleó paquetería SPSS para el análisis de datos.

VI. RESULTADOS.

1. Selección de pacientes.

Después de la búsqueda en el archivo clínico de los pacientes con diagnóstico de criptococosis y de la revisión de los cultivos positivos para especies de *Cryptococcus* encontramos 133 posibles casos entre enero de 1990 a diciembre de 2011. De los 133 posibles casos, 18 casos no cumplieron los criterios por la EORTC/OMG. En 6 casos no se encontró el expediente para su revisión. Dos casos se realizó el diagnóstico y tratamiento fuera de la Institución y 4 casos estuvieron fuera del período establecido para el estudio quedando una cohorte total de 103 cumpliendo criterios de caso comprobado/probable establecida por los criterios de EORTC/MSG 2008 previamente descritos en la metodología (Figura 1).

2. Características demográficas y condiciones subyacentes.

Analizamos 103 casos presentados a lo largo de 22 años (cuadro 1). La mayoría de los casos fueron hombres ($n=72$, 69.9%; $p<0.0001$), la mediana de edad fue de 35 (18-83) años (Cuadro 1). La mayoría de los pacientes fueron originarios del Distrito Federal y del Estado de México (59.6%). De estos, 43 tenían VIH y 18 eran no VIH. La mayoría residía en el Distrito Federal y Estado de México (68%); de estos 76.2% ($n=48$) tenían VIH y 22 sin VIH (Figura 2). Haciendo un análisis de subgrupos se encontró un predominio de hombres en el grupo de pacientes con VIH ($n=55$, 87.3%), no así en el grupo de pacientes no VIH donde el predominio fue en mujeres ($n=23$, 57.3%), (Figura 2).

El número de casos diagnosticados en el período de 1990 al 2000 comprendió 53 casos en total (51.5%) y del 2001 al 2011 50 casos (48.5%). En el primer periodo el diagnóstico de criptococosis fue mayor en pacientes infectados con VIH (63.5%), contra el segundo período siendo más frecuente en pacientes no VIH (67.5%; $p=0.003$). En la figura 3 se realizó una división temporal en períodos de 4 años del número de casos de criptococosis observa una disminución en los pacientes con VIH y un incremento en los no VIH ($p=0.006$).

La mayoría de los casos de criptococosis se presentó en pacientes con VIH/SIDA ($n=63$, 61.2%), seguido en frecuencia por los individuos con lupus eritematoso generalizado (LEG) ($n=13$, 2.6%); la distribución de los casos restantes fue la siguiente: 7 casos sanos (6.8%), pacientes con neoplasia hematológica 6 casos (5.8%), trasplantados renales 4 casos (3.9%), insuficiencia renal crónica (IRC) en 5 casos (4.9%), 3 casos con cirrosis hepática Child C (2.9%), dos pacientes con Artritis reumatoide (AR) (1.9%), un caso con síndrome de Sjögren (SS) (1%); otro caso con granulomatosis de Wegener (GW) (1%); un caso con EPOC (1%); un caso con deficiencia de CD4 (1%); otro caso (1%) con PAM y por último otro caso con anemia aplásica (1%).

3. Presentación clínica.

La presentación clínica más frecuente fue la diseminada 94 casos en total de 103 (91.3%); 79 casos (76.6%) tuvieron meningitis, 40 casos (38.8%) fungemia, 19 casos (18.4%) tuvieron criptococosis pulmonar, 9 casos (8.7%) con infiltración a médula

ósea, 6 casos (5.8%) con aislamiento en ganglios linfáticos, 6 casos (5.8%) presentaron criptococosis cutánea, 5 casos (4.9%) con criptococosis en el sistema urinario y 3 casos (2.9%) se aisló en bazo e hígado, estos últimos se obtuvieron postmortem.

En el subgrupo de pacientes con VIH todos tuvieron criptococosis diseminada (n= 63, 100%); la presentación meníngea fue la más frecuente (n= 57, 90.5%), en segundo lugar fungemia (n=26, 41.3%), 7 aislamientos (11.1) en médula ósea, 6 (9.5%) se aisló en ganglios linfáticos, 5 casos (7.9%) con criptococosis pulmonar, un caso de criptococosis cutánea (1.6%) y otro renal (1.6%). En el subgrupo de pacientes no VIH se clasificaron como diseminados (n= 31, 77.5%). De los casos diseminados, 22 (55%) tuvieron meningitis, fungemia en 14 (35%) y criptococosis pulmonar en 14 (35%). El aislamiento de médula ósea fue en 2 casos (5%), 5 casos tuvieron criptococosis cutánea (12.5%), criptococosis renal en 4 casos (10%), y 3 casos con aislamiento en hígado y bazo con tres casos cada uno (7.5 y 7.5%, respectivamente).

Haciendo una comparación entre ambos grupos la presentación diseminada fue mucho mayor en pacientes con VIH que en los no VIH (100% vs 77%; $p < 0.0001$), así como la presentación meníngea fue mucho más frecuente en pacientes con VIH (90% vs 55%; $p < 0.0001$). Mientras que la criptococosis pulmonar fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes no VIH (35% vs 7.9%; $p < 0.001$). La criptococosis cutánea fue más frecuentes en pacientes no VIH (12.5 vs 1.6%; $p = 0.032$).

4. Manifestaciones clínicas.

- A) Signos/síntomas generales. La cefalea fue el síntoma predominante (67%), seguido de fiebre (58.3%), en tercer lugar náusea (42.7%), vómito en el 41.7%.
- B) Signos/síntomas neurológicos. Presentaron confusión el 31.1% de los pacientes, signos meníngeos el 25.2%, convulsiones el 16.5%, signos de focalización el 16.5%, diplopía el 9.7%, nistagmus el 3.9%, disdiaconocinesia el 2.9% y arreflexia pupilar el 2.9%.
- C) Signos/síntomas respiratorios. El más frecuente fue la tos (16.5%), disnea en el 11.7% y hemoptisis en el 1%.

En el subgrupo de pacientes con VIH el síntoma más frecuente fue cefalea (n= 52, 82.5%), seguido de la fiebre (n =36, 58%), el 50% tuvo náusea, y vómito el 48.4%; en los síntomas neurológicos más frecuentes fueron los signos meníngeos (30.2%) y confusión (30.2%), el 19% tuvo crisis convulsivas, el 16.9% tuvo focalización; en los síntomas respiratorios el 16.5% presentó tos, el 11.7% disnea y el 1% hemoptisis.

En el subgrupo no VIH la fiebre se presentó en el 60%, la cefalea en el 42.5%, náusea en el 32.5% y vómito en el 32.5%; en los síntomas neurológicos se encontró la confusión como el síntoma predominante (n=13, 32.5%), focalización en el 17.5%; signos meníngeos en el 17.5%, convulsiones generalizadas en el 12.5%; con respecto a los síntomas respiratorios fueron muy similares a los pacientes no VIH siendo la tos el síntoma principal (n=8; 20%), seguido de la disnea en 7 casos (17.5%) y hemoptisis en un solo caso (1%).

Comparando ambos grupos la cefalea fue mucho más frecuente en los pacientes con VIH (82.5 vs 42.5%; $p = <0.0001$), así como los signos meníngeos (30.2 vs 17.5%; $p = 0.17$), ambos grupos presentaron confusión casi por igual (30.2 vs 32.5%). En los síntomas respiratorios la disnea se presentó más frecuente en lo no VIH (17.5 vs 7.9%; $p = 0.20$).

5. Características del líquido cerebroespinal.

La mediana de la presión de apertura fue de 24.7 cm de H₂O (rango 7 -350). Las medianas para ambos subgrupos fueron muy similares (24.7 para VIH y 26 para no VIH). La mediana de glucosa fue de 40 mg/mL (rango 1 -79), y fue similar para ambos subgrupos (40.5 para VIH y 32 para no VIH). La mediana de proteínas fue 52 mg/mL (rango 0- 650), con valores similares para ambos subgrupos (52 para VIH y 50 para no VIH). La mediana de leucocitos fue de 15 cel/mL (rango 0- 410), sin diferencias entre grupos (15 para VIH y 19.5 para no VIH).

6. Estudios diagnósticos (serológicos y cultivos).

A 102 pacientes se les realizó cultivo. De 89 cultivos de LCE realizados, fueron positivos 73%. Se hicieron 77 hemocultivos, de los que fueron positivos 49.3%. Se registró aislamiento de criptococos en 9 cultivos de médula ósea, 2 cultivos de líquido pleural, 5 urocultivos, 1 cultivo de biopsia renal, 3 cultivos de biopsia pulmonar, 3 cultivos de LBA, 3 cultivos de bazo, 3 cultivos de hígado, 4 cultivos de ganglio, 3 cultivos de piel, dos cultivos de absceso y uno de expectoración.

Se realizaron 96 pruebas de tinta china y de estas 46.8% fueron positivas. También se realizaron 63 determinaciones de antígeno cefalorraquídeo (90% fueron positivas) y 19 determinaciones de antígeno sérico (positivas 73.6%) (Cuadro 7). Contamos con la titulación de 12 de las 14 pruebas positivas de antígeno sérico. Los títulos de antígeno sérico positivo fueron de mayor de 1:64 en 9 de 14 pruebas. Solo 5 pacientes con hemocultivo positivo tuvieron también determinación de antígeno sérico. Cuando el antígeno sérico fue mayor de 1:512, todos los pacientes tuvieron fungemia.

Para el antígeno en LCE calculamos una sensibilidad de 96%, especificidad 11%, valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo en 33%, cuando se compara con el cultivo de LCE (el cálculo se realizó solo en 59 pacientes tenían tanto cultivo positivo como determinación de antígeno). Ocho determinaciones correspondieron a falsos positivos y 2 falsos negativos. En los pacientes con enfermedad reumatológica que contaban con determinación de antígeno en LCE y cultivo positivo de LCE ($n=11$), el antígeno fue positivo en todos (100%). En el caso de los pacientes con VIH que tenían cultivo positivo y determinación de antígeno ($n=37$), el antígeno de LCE fue positivo en también positivo en 31 (83.7%) casos.

7. Estudios de gabinete.

Se realizaron 95 radiografías de tórax, de las cuales 26 (27.3%) se dictaron con alguna anomalía. En 14 de 26 (53.8%) radiografías se documentó neumonía, 7 (26.9%) tenían derrame pleural, 5 (19.2%) lesiones nodulares múltiples, en 3 (11.5%) infiltrado reticular y en el resto se describieron cavernas, bronquiectasias e infiltrados alveolares solo en una ocasión respectivamente (0.3% para cada una descripción).

Fueron realizadas 18 tomografías (TAC) de tórax, en 16 (88.8%) se reportaron anomalías. Los hallazgos encontrados en las TAC de tórax fueron lesiones nodulares múltiples en 5 (31.5%), neumonía en 5 (31.5%), cavernas 3 (18.7%), infiltrado reticular 2 (12.5%), 1 derrame pleural (6.25%) y bronquiectasia en 1 (6.25%). (Cuadro 8). Sin embargo cabe mencionar que en 7 pacientes con anomalías en la radiografía de tórax las alteraciones podrían ser explicadas por otras patologías. En 4 pacientes concomitantemente tenían neumonía por *E. coli* BLEE, *K. oxytoca*, *Pseudomona aeruginosa*, y *S. aureus*; otra paciente tuvo datos sugerentes de hemorragia alveolar sin confirmarse la misma, otro tenía EPOC y otro más tenía infección concomitante por *M. tuberculosis*.

Debido al número de estudios sólo fue posible realizar sensibilidad y especificidad solamente para los estudios de radiografía simple de tórax. Se realizaron 95 radiografías siendo positivas el 27.3%. Este estudio tuvo una sensibilidad de 88.8%, especificidad de 87%, valor predictivo positivo de 76% y valor predictivo negativo 98%, en el diagnóstico de criptococosis pulmonar.

Se realizaron 52 TAC de cráneo, y 12 resonancias magnéticas de cráneo. De las 52 TAC de cráneo, el 28.8% (n=15) tuvieron alguna anomalía, de las cuales 2 de estas (13.3%) se describieron como criptococoma, otras dos (13.3%) como lesiones isquémicas, 2 (13.3%) como lesiones hemorrágicas, 5 (33.3%) con múltiples lesiones sugerentes de proceso infeccioso no especificado, 5 (33.3%) con lesiones de otra etiología no especificada y 2 (13.3%) con ventriculomegalia, tuvo toxoplasmosis cerebral y otro paciente linfoma vs toxoplasmosis. De las 12 resonancias magnéticas realizadas 7 (58.3%) tuvieron alguna anomalía. De estas 3 (25%) evidenciaron criptocomas, 3 (25%) reportaron lesiones sugerentes de otro proceso infeccioso y una (8.3%) lesiones de otra etiología no infecciosa.

8. Biopsias.

Se realizaron 15 biopsias de las cuales 5 (33.3%) fueron en ganglios linfáticos, de estos dos tuvieron cultivo negativo y tres cultivos positivos; 4 (26.6%) fueron de pulmón, de estas dos tuvieron cultivos positivos y dos negativos; 3 (20%) fueron de piel, 2 tuvieron cultivo negativo y 1 positivo; 1 fue de riñón (6.66%) con cultivo positivo, uno (6.66%) de ganglios basales con cultivo positivo y otro (6.66%) fue de hígado con cultivo negativo.

9. Tratamiento.

El tratamiento antifúngico lo recibieron 84 pacientes (81%). De estos, 72.6% tuvo tratamiento combinado (anfotericina B y fluconazol), el 22.6% solo anfotericina B y el 4% solo fluconazol. Al comparar ambos subgrupos más pacientes VIH recibieron tratamiento (88.9 vs 70%; p= 0.02). El tratamiento combinado fue muy similar en ambos grupos 71.5% vs 75% en los VIH y no VIH, respectivamente. El tratamiento solo con anfotericina B fue más frecuente en los individuos con VIH (26.8 vs 14.3%; p= 0.27), y el tratamiento solo con fluconazol fue más frecuente en los pacientes no VIH (10.7 vs 1%; p= 0.10).

10. Análisis de las características de los pacientes reumatológicos.

En este grupo de pacientes se incluyeron a todos los que tenían alguna condición reumatológica, como LEG, GW, PAM, AR, etc. Este grupo fue el segundo mas frecuente, 18 pacientes no VIH tenían alguna enfermedad reumatológica. Fueron 15 (83.3%) mujeres y 3 (16.6%) eran hombres. Con diagnóstico de LEG 13 (72.2%), 2 (11.1%) pacientes tenían artritis reumatoide (AR), un caso (5.5%) tenía síndrome de Sjögren (SS), otro caso (5.5%) con granulomatosis de Wegener y un caso (5.5%) de poliartritis microscópica. En cuanto al tratamiento para la enfermedad de base, 13 pacientes (72.2%) recibieron 15 mg o más de prednisona por más de tres semanas (mediana 9.5 semanas; rango 1-12 sem), un caso recibió bolos de metilprednisolona una semana antes del diagnóstico de criptococosis. Entre otros agentes, 8 pacientes (44.4%) estaban recibiendo azatioprina (50 – 100 mg al día) con una mediana de 8 semanas (rango de 4 - 84 sem), 4 pacientes (22.2%) recibieron bolos de ciclofosfamida (de 3 a 18 bolos). Un paciente (5.5%) recibió mofetil micofenolato (MMF) por 12 semanas.

11. Análisis de las características de los pacientes con trasplante.

Se encontró infección por *C. neoformans* en 4 pacientes trasplantados, 3 de ellos (75%) fueron hombres y una mujer (25%). Todos ellos fueron renales, dos de ellos de donadores vivos relacionados, un cadavérico y otro de donador vivo no relacionado. Los diagnósticos previos al trasplante se distribuyeron así: un paciente con nefropatía diabética, otro con poliquistosis renal, otro por PAM y el otro idiopático. Tres de ellos (75%) estaba recibiendo más de 15 mg de prednisona por más de tres semanas (rango de semanas 9 - 24), un paciente (25%) estaba recibiendo tacrolimus (9mg/día; por 12 semanas), un paciente recibió tres bolos de 1 g de ciclofosfamida, un paciente estaba recibiendo 0.9 mg de ciclosporina A por 8 semanas. Dos de ellos estaban tomando mofetil micofenolato (dosis 1 - 1.25g) por 12 semanas aproximadamente. Un paciente recibió basiliximab y otro estaba recibiendo azatioprina 150 mg/día por 8 semanas aproximadamente. Durante el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis la paciente con diagnóstico de PAM tuvo candidiasis (aislada en bazo) como coinfección. El tratamiento inmunosupresor fue con prednisona, mofetil micofenolato y bolos de ciclofosfamida, falleciendo por criptococosis.

12. Análisis de las características de los pacientes con neoplasias hematológicas.

Cinco pacientes tenían alguna neoplasia hematológica. Todos ellos eran hombres; 3 (60%) tenían el diagnóstico previo de Linfoma de células B difuso, otro (20%) de linfoma linfoblástico de células T precursoras y otro (20%) leucemia mielocítica aguda M6. Todos ellos recibieron quimioterapia, dos recibieron CHOP, dos pacientes recibieron esquema de 7+3+Ara-C y otro citarabina /L-asparaginasa /daunorrubicina. Ninguno tuvo períodos de neutropenia importantes.

13. Análisis de las características de los pacientes con VIH.

Se encontraron 63 (61.2%) pacientes, 55 (87.3%) eran hombres y 8 (12.7%) eran mujeres, el 59.2% eran originarios del Distrito Federal y Estado de México, el 39.8% del resto de los estados; el 68% residían en el Distrito Federal y Estado de México y el 31.1% en el resto de los estados. La mediana de edad fue de 33 (rango 18 – 68). El 66.6% tenían cuantificación de CD4+ al diagnóstico de VIH, la mediana fue de 71.5 cel/ mm³ (rango 0–500), 70% tenían cuantificación de CD4+ al momento del diagnóstico de la criptococosis con una mediana de 37 cel/ mm³ (rango 2 -100). Veintisiete porciento tenían cuantificación de carga viral al momento del diagnóstico de VIH con una mediana de 312, 185 copias (rango 520 – 358, 408); 38% tenían carga viral de VIH al diagnóstico de criptococosis con un mediana de 312, 185 copias (rango de 40 – 975431). El 47.6% recibieron terapia antirretroviral antes del diagnóstico de criptococosis. El 54% tenían coinfección por otros microorganismos; de estos 26.4% tuvieron coinfección por citomegalovirus (CMV), 47% tuvieron tuberculosis (Tb), 8.8% tenían complejo *Mycobacterium avium/intracellulare*, 20.5% tuvo candidemia, el 11.7% tuvo sífilis, el 8.8% tuvo condilomas, el 14.7% tuvo hepatitis B, el 11.7% tenía *Cryptosporidium* sp., el 2.9% tuvo *Pneumocystis jirovecii*, el 2.9% tuvo hepatitis C, el 2.9% tuvo papiloma virus y el 8.8% tuvo toxoplasmosis cerebral. Ninguno de nuestra cohorte tuvo Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI).

En el cuadro 3 se analizaron las características de esto pacientes antes y después del inicio del programa de antirretrovirales gratuitos iniciado en el 2001 (dividido en dos décadas: 1990-2000 y 2001-2011). La mayoría de los pacientes de la segunda década eran residentes del Distrito Federal y el Estado de México (91.3 vs 67.5%; p= 0.033), las cuentas de CD4 eran muy similares (22 vs 22 cel/mm³; p=0.565). En la presentación clínica fue más frecuente la pulmonar en la segunda década (17.4 vs 2.5%; p= 0.055), así como la sanguínea (56.5 vs 32.5; p= 0.062). No hubo diferencias significativas en las manifestaciones clínicas. Los pacientes tuvieron tratamiento en porcentajes similares en ambas décadas (87.5 vs 91.3), el tratamiento combinado se dio en una proporción mayor en la segunda década (85.7 vs 62.9%; p=0.67). No hubo cambios estadísticos significativos en las complicaciones, las características de la hospitalización y la mortalidad entre décadas

14. Análisis de las características de los pacientes sin comorbilidades.

De la población general estudiada, 7 (6.7%) tuvieron criptococosis sin ninguna comorbilidad previa documentada en el expediente. El 57.1% eran mujeres y el 42.9% hombres, el rango de edad fue de 19 -82 años. Cuatro de ellos eran originarios del Distrito Federal y 3 de otros estados, 5 eran residentes del Distrito Federal y 2 de otros estados. Uno tenía antecedente de tabaquismo crónico, 4 pacientes (57.1%) tuvieron infecciones nosocomiales y en 2 de ellos se diagnóstico candidemia y neumonía a la vez, 3 pacientes estuvieron en terapia intensiva con un rango de 10 a 16 días, 2 de estos el desenlace hospitalario fue por fallecimiento. Todos tuvieron criptococosis diseminada; el 57.1% tuvo presentación meníngea, el 28.5% pulmonar, el 14.25% criptococosis cutánea, y el 14.25% se aisló *C. neoformans* en el bazo e hígado (el diagnóstico fue postmortem) y el 14.2% tuvo aislamiento a nivel renal.

15. Comparación entre pacientes con VIH y pacientes con enfermedades reumatológicas.

La mayoría eran mujeres en las enfermedades reumatológicas (83.3 vs 12.7%; RR 34.3, IC (8.1-145); $p = <0.0001$); ambos grupos tenían medianas de edades similares (33 años). El diagnóstico de criptococosis se realizó predominantemente en la primera década en pacientes con VIH (63.5% vs 16.7%), y en la segunda década (2001 al 2011) del estudio se realizó predominantemente en pacientes reumatológicos (83.3% vs 36.5%); $p = 0.001$). En la figura 4 se realizó una división temporal en períodos de cada cuatro años se observó un incremento gradual de los casos de criptococosis en los reumatológicos y una disminución en los casos de VIH ($p = 0.006$). La presentación clínica más frecuente en los VIH fue la meníngea (90.5 vs 72.2%; RR 0.27 IC 0.072-1.0; $p = 0.06$), así como la diseminada (100 vs 83.3%; RR 5.2 (3.3 - 8.1; $p = 0.01$). En los reumatológicos fue la pulmonar (38.9 vs 7.9%; IC 7.38, IC 1.9 -27.5; $p = 0.004$). En las manifestaciones clínicas la cefalea fue más frecuente en VIH (82.5 vs 55.6%; RR 0.26 IC 0.085-0.82; $p = 0.027$). Dentro de las características de la hospitalización las pacientes reumatológicas tenían una mayor frecuencia de presentar infecciones nosocomiales con respecto a los pacientes con VIH (38.9 vs 6.5%), con un riesgo relativo de 9.2 (IC 95% 2.3-36.9; $p = 0.002$), así como los días de estancia intrahospitalaria fueron el doble en los pacientes reumatológicos que en los pacientes VIH (15 vs 31 días; $p = 0.001$). En el análisis de LCE se observó una diferencia en el valor de glucosa siendo menor en los pacientes reumatológicos que en los pacientes con VIH (20 vs 40 mg/mL respectivamente; $p = 0.007$).

En el modelo multivariado con regresión logística (cuadro 10) se encontró correlación entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumatológicas y la criptococosis. Los pacientes con enfermedades reumatológicas que presentan criptococosis se presentan con mayor riesgo en el género femenino (RR 81.2, IC95% 7.5-876; $p = 0.000$), Con afección pulmonar (RR 42, IC95% 3.4-515; $p = 0.003$), y se asocian con infección nosocomial RR 9.13, IC95% 1.1-69; $p = 0.033$).

16. Comparación de los casos de criptococosis por décadas.

En el cuadro 2 se realizó una descripción comparativa de los casos de criptococosis por décadas (1er. período de 1990 al 2000 y 2do. período de 2001 al 2011). El mayor número de casos fueron hombres con una distribución muy similar entre décadas (77.4 vs 62%), respectivamente. La mediana para la edad fue de 31 vs 36 años ($p = 0.01$). El número de casos de criptococosis fue mucho mayor en pacientes con VIH en la primera década (75.5 vs 46%; $p = 0.003$), y los casos de criptococosis en pacientes con enfermedades reumatológicas fue mucho mayor en la segunda década (7% vs 39.5%; $p = 0.001$), de estos fueron en pacientes con LEG (5.7% y 20%; RR de 4.1, IC 95% 1.0-16.1; $p = 0.038$). En pacientes sanos se reportaron 4 en la primera y 3 en la segunda (7.5 vs 6%). En las presentaciones clínicas la presentación pulmonar fue más frecuente en la segunda década (30 vs 7.5%; RR 5.2, IC 1.6-17; $p = 0.005$). en la meníngea fue muy similar (83% vs 70%); en la cutánea se observaron 6 casos en la primera década y ninguno en la segunda ($p = 0.027$).

17. Análisis de las complicaciones.

La hipertensión intracraneal aguda se presentó en 12 casos (11.7%), siendo mucho más frecuente en pacientes con VIH contra los no VIH (17.5 vs 2.7%; $p= 0.03$), hidrocefalia se diagnóstico en 6 pacientes (5.8%) de estos 5 eran pacientes con VIH (7.9%) y 1 era no VIH (2.6%) ($p= 0.4$). Nueve pacientes (8.7%) tuvieron algún tipo de cirugía; 3 casos eran VIH (4.8%) y 6 casos eran no VIH (15.4%).

18. Análisis de las características de la hospitalización.

La mediana de los días de estancia intrahospitalaria fue de 18 (rango 1-69), en pacientes no VIH fue mayor en contra de los VIH (23 vs 15 días; $p= 0.06$). Las infecciones nosocomiales se presentaron en 19 pacientes (18.4%) fue mayor en los no VIH que los VIH (38.5 vs 6.5); $p= 0.0001$), 37 pacientes (36%) requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos, 25 pacientes (53.8%) siendo mayor en los no VIH que los VIH 53.8 vs 25.4%; $p= 0.006$). No hubo diferencia entre estos subgrupos en muerte intrahospitalaria (22.2 vs 35%; $p= 0.17$) (cuadro 1).

En el subanálisis entre paciente VIH y pacientes reumatológicos (cuadro 4) la estancia en terapia intensiva fue mayor en los pacientes reumatológicos (61.1% vs 25.4%; RR 4.6 (IC 95% 1.5- 13.9; $p= 0.009$). Las infecciones nosocomiales fueron más frecuentes en los reumatológicos (38.9 vs 6.5%; RR 9.2, IC 95% 2.3 -36.9; $p= 0.002$). Los días de estancia intrahospitalaria fueron mayores en los reumatológicos (31 vs 15 días; $p=0.001$). La muerte como desenlace de la hospitalización fue muy similar entre estos dos grupos 22.2% vs 27.8%; $p= 0.75$, en VIH y reumatológicos respectivamente).

La mediana de los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes aparentemente sanos fue de 18 días (rango 12-69), el 57% presentaron infecciones nosocomiales, el 57% estuvo en UTI y el 28.5% tuvo muerte intrahospitalaria.

19. Análisis de Mortalidad.

Se registraron 28 muertes intrahospitalarias (27.1%), 14 muertes entre los individuos con VIH y 14 en los no VIH. La mortalidad a los 15 días del diagnóstico fue en 21 pacientes (21.4%), 19% ($n=12$) en los VIH y 22.5% ($n= 9$) en los no VIH. A los 30 días fallecieron 23 pacientes (22.3%), 19% ($n= 12$) en el grupo con VIH y 27.5% ($n=11$) en no VIH. A los 90 días, 28 casos fallecieron (27.1%), 22.2% ($n=14$) para VIH y 35% ($n= 14$) en no VIH. Ninguno de estos valores tuvo significancia estadística (cuadro 1). En el análisis comparativo de VIH contra enfermedades reumatológicas se encontró una mortalidad a los 90 días de 23.3% para los VIH y 27.8% para los reumatológicos ($p= 0.75$).

En el cuadro 5 se evaluaron 98 pacientes, 70 sobrevivientes y 28 muertos. La mediana de edad fue similar (32 vs 35 años). El género fue equitativo, hombres (68.6 vs 67.9%); mujeres 21 (31.4 vs 32.1%). Eran mayor los sobrevivientes originarios en el Distrito Federal y Estado de México (68.6 vs 40.7%; $p= 0.019$) y en los residentes del D.F. y Edo. de México (75.7 vs 53.6%; $p= 0.029$). La presentación pulmonar fue más evidente en las defunciones aunque sin significancia estadística aparente (32.1 vs 12.9%; RR 3.1, IC95% 1.1–9.2; $p= 0.41$). La fungemia fue más frecuente en las

defunciones (53.6 vs 34.3%; RR 2.2, IC95% 0.9-5.3; p= 0.1). La confusión fue más frecuente en los muertos (50 vs 22.9%; RR 3.3 (1.3-8.5, IC95% p= 0.008). La HIC fue más frecuente en las defunciones (34.6 vs 4.3%; RR 11.6, IC95% 2.8-47; p= <0.0001). El ingreso a UCI fue mayor en las defunciones (89.3 vs 15.9%; RR 49, IC95% 11.2-171; p= <0.0001, así como los días de estancia intrahospitalaria (21 vs 6.5 días; p= <0.0001). La presentación meníngea fue más frecuente en los pacientes sobrevivientes (82.9 vs 60.7; RR 0.32, IC95% 0.012-0.85; p= 0.033) Los que recibieron tratamiento sobre vivieron más (100 vs 35.7%; RR 8 (4.4-14); p= <0.0001), con el tratamiento combinado 78.6 vs 30% (RR 0.11, IC95% 0.02-0.5; p= 0.004)

En el modelo multivariado con regresión logística los factores asociados a muerte a los 90 días fueron confusión, HIC, y la presentación pulmonar (cuadro9). Se observó asociación positiva para confusión (RR 7.1, IC95% 1.8-27; p=0.004), HIC (RR 40.2, IC95% 6.8-237; p= <0.0001), la presencia de afección pulmonar (RR 6.1, IC95% 1.4-26.1; p= 0.014) y como negativa a la presentación meníngea (RR 0.12, IC95% 0.03-0.39; p= 0.003).

VII. DISCUSIÓN.

Los resultado de nuestro estudio encontramos que la mediana de edad en los pacientes con criptococosis fue de 35 años con edades similares entre los grupo VIH y no VIH. El género principal en los pacientes con VIH fue masculino (87.3%), en los pacientes no VIH fue el femenino. La mayoría de los pacientes eran originarios del Distrito Federal y del Estado de México; y la mayoría residía en el D.F. y Estado de México. En la primera década del estudio fue mayor número con VIH (63.5 vs 32.5%) y en la segunda en no VIH. Las principales comorbilidades fueron VIH (N=63) y LEG (N=13). La presentación clínica más frecuente en ambos grupos fue la diseminada; la meningitis fue más frecuente en VIH y en los no VIH la pulmonar. La cefalea fue el síntoma predominante en los VIH. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento, el 88.9% de los VIH y el 70% de los no VIH. La complicación más frecuente en los VIH fue hipertensión intracraneal, los no VIH presentaron mayor número de infecciones nosocomiales y mayor ingreso a UCI. Al comparar la población de VIH y los reumatológicos la mayoría eran mujeres en los reumatológicos. En el modelo multivariado se realizó una correlación entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumatológicas y la criptococosis. Se asoció positivamente al género femenino, a la afección pulmonar, a la infección nosocomial.

El diagnóstico de criptococosis fue más frecuente en el periodo 1990-2000 en VIH y en el 2001-2011 fue en los no VIH. La criptococosis pulmonar fue más frecuente en los reumatológicos y la diseminada en los VIH. La cefalea fue más frecuente en los VIH. Se encontró menores niveles de glucosa en los reumatológicos. Los pacientes reumatológicos tuvieron más infecciones nosocomiales, más días de estancia intrahospitalaria y mayor número de pacientes en UCI. La meningitis más frecuente en los sobrevivientes, la criptococosis pulmonar en las defunciones, la confusión fue más frecuente en los fallecidos; la HIC fue más frecuente en las defunciones además de mayor ingreso a UTI. En el análisis multivariado asociados a muerte a los 90 días Se observó asociación positiva para confusión, HIC, presentación pulmonar y como negativa a la presentación meníngea.

De los hallazgos importantes de este estudio encontramos que la población de estudio principal fueron los pacientes con VIH (61.1%) esto va acorde a diversas publicaciones con resultados similares aquí en México se han tenido resultados similares en dos estudios en el Instituto Nacional de Neurología (42, 44, 77, 89, 90). La edad en los pacientes con criptococosis fue de 35 años con edades similares entre los grupo VIH y no VIH, esto es probablemente que la mayoría de los pacientes tanto VIH como no VIH, son adultos jóvenes, resultados parecidos se han tenido en estudio mexicanos (78). El género predominante en los pacientes con VIH fue masculino (87.3%), mientras en los pacientes no VIH fue el femenino (57.3%), esto tiene correlación a la prevalencia de VIH en personas de riesgo, siendo la mayoría hombres (42, 44), mientras que en los pacientes no VIH el género femenino fue predominante esto tiene correlación con el subgrupo de enfermedades reumatológicas que son más prevalentes en mujeres jóvenes. La mayoría de los pacientes eran originarios del Distrito Federal y del Estado de México; y la mayoría residía en el D.F. y Estado de

México, como anteriormente se mencionó la distribución de *C. neoformans* var. *grubii* es cosmopolita, además de la accesibilidad de otros centros de tercer nivel en otras áreas del país, y la lejanía de la capital de otros estados.

La mayoría de los pacientes con criptococosis en el período de 1990 tenían VIH (63.5 vs 32.5%) mientras que la segunda se observó un predominio en los no VIH, como se ha descrito en algunos estudios el advenimiento de la HAART en los últimos años ha disminuido la incidencia de enfermedades oportunistas en los pacientes con VIH (42, 44) y el uso prolongado de inmunosupresores y actualmente los biológicos han modificado la incidencia de la criptococosis (17, 38, 39, 40, 46,) presentándose más casos en pacientes no VIH. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición (INCMNSZ) se ha considerado un centro de referencia de enfermedades reumatológicas de México, esto podría explicar en parte que la segunda comorbilidad en pacientes con criptococosis se encuentren las enfermedades reumatológicas, de estos 13 pacientes tenían LEG.

La presentación clínica en ambos grupos fue la diseminada, esto correlaciona con diversos estudios realizados en la literatura tanto universal como mexicana (19, 20, 78). La meningitis se presentó más frecuente en los pacientes con VIH, resultados similares se han reportado en otros estudios con incidencias hasta del 97% (48), resultados parecidos se han presentado en Nueva Zelanda y Australia. En el subgrupo no VIH la criptococosis con afección pulmonar fue la más predominante, solo en un estudio se ha descrito resultados similares donde 34 de 41 pacientes tenían afección pulmonar y alguna condición de inmunocompromiso diferente a VIH (22), la causa de la predilección hasta el momento es desconocida; una de las teorías que proponemos es que el tipo de inmunosupresión podría alterar la inmunidad pulmonar y permitir el desarrollo de la infección.

La cefalea fue el síntoma predominante en los pacientes con VIH, coincidiendo con otros estudios en la literatura donde la cefalea fue el síntoma predominantemente neurológico en la mayoría de los casos. En la Latinoamérica se han realizado en Colombia, México y Brasil con resultados similares (76, 77, 80).

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento 88.9% y 70% en los no VIH, la proporción menor en los no VIH probablemente se deba a que en nuestro estudio a que el diagnóstico se retrasó o en su defecto muchos de los pacientes no VIH el diagnóstico se hizo postmortem.

La complicación más frecuente en los pacientes VIH fue hipertensión intracraneal la cual se presentó hasta en el 88.9%, en diversas publicaciones se ha descrito que la carga microbiológica en el sistema nervioso central correlaciona con el grado de hipertensión intracraneal (70). En un estudio realizado en Australia la hipertensión intracraneal fue una de las complicaciones más frecuentes (25), otros estudios han dado resultados comparativos con el nuestro (1, 2, 52, 72, 95).

Los pacientes no VIH presentaron mayor número de infecciones nosocomiales y mayor ingreso a terapia intensiva, esto se explica debido a que los pacientes con criptococosis pulmonar fueron los más graves en este estudio, requiriendo

probablemente manejo avanzado de la vía aérea, y cuidados de terapia intensiva. En dos estudios se ha determinado que en pacientes con criptococosis pulmonar existe diseminación en el 95% (23, 24) y esto tiene correlación con la gravedad de la enfermedad en algunos estudios y en este (aunque sin significancia estadística). Probablemente exista una relación estrecha entre los pacientes con infecciones nosocomiales y el ingreso a terapia intensiva ya que ambos fueron factores que repercutieron en la sobrevida (Ver gráficos 6, 11 y 12).

Como se mencionó con anterioridad el género de la población de paciente no VIH eran predominantemente femenino, de estos la mayoría de los pacientes reumatológicos eran mujeres, esto concuerda con la prevalencia del género femenino en las enfermedades reumatológicas.

En el análisis de pacientes con VIH y pacientes reumatológicos el diagnóstico de criptococosis fue más frecuente en el período 1990-2000 en VIH y en el 2001-2011 fue en los no VIH, esto podría ser explicado por la introducción de HAART (75) y el uso de nuevos inmunosupresores en pacientes reumatológicos, en el gráfico 3 se observa que el incremento de los casos de criptococosis en pacientes reumatológicos va en aumento mientras que los VIH van en disminución. La presentación clínica más frecuente en los VIH fue la diseminada y en los reumatológicos la pulmonar, actualmente no hay estudios comparativos entre estos tipos de poblaciones, sin embargo extrapolando los resultados de otros estudios donde se observó un predominio de las presentación pulmonar en pacientes no VIH siendo congruente con nuestro estudio. Una de nuestras teorías es que como se ha mencionado en la literatura (1, 2) la enfermedad pulmonar se cree que podría ser una reactivación de una infección latente y que los cambios dinámicos en la inmunosupresión en los pacientes reumatológicos reactive el microorganismo oportunista desarrollando el cuadro clínico, o bien que la inhalación reciente en un paciente inmunosuprimido de estos síntomas agudos, mientras que en los VIH la fungemia correlaciona con la carga fúngica de la infección siendo esta mayor en pacientes VIH que en otras poblaciones.

Se encontraron niveles de glucosa menores en el LCE en pacientes reumatológicos, sin embargo como se menciona en la literatura estos resultados deben tomarse con reserva debido a que el análisis del LCE son pocos sensibles y poco específicos (2).

Los pacientes reumatológicos tuvieron más días de estancia intrahospitalaria y mayor ingresos a la unidad de terapia intensiva. Esto se debe a que los pacientes más graves de nuestra cohorte de estudio eran pacientes con afección pulmonar y de estos la mayoría eran reumatológicos, la estancia en terapia intensiva se ha relacionado desde hace mucho con incremento en la mortalidad (por la gravedad del padecimiento per se) y la prolongación de días de estancia intrahospitalaria

A pesar de su diagnóstico y tratamiento la incidencia y la mortalidad de la criptococosis sigue siendo extremadamente alta en áreas donde la enfermedad por VIH esta incontrolada y con limitado acceso a la terapia antirretroviral o centros de salud (52). Además con el crecimiento de un grupo heterogéneo de pacientes que reciben dosis altas de esteroides, anticuerpos monoclonales y otros agentes

inmunosupresores, incrementan su incidencia. En el análisis de mortalidad se encontró que la criptococosis pulmonar fue más frecuente en las defunciones y la criptococosis meníngea en los sobrevivientes. Esto va en contra de la literatura revisada ya que la mortalidad a tres meses durante el manejo de la meningoencefalitis aguda se aproxima al 20 - 30% (54, 82). Aun más, sin tratamiento antifúngico específico la meningoencefalitis por criptococo en ciertas poblaciones de infectados por VIH se aproxima al 100% dentro de las dos semanas del diagnóstico clínico (52) y a excepción de algunos pacientes con SIRA la presentación de la criptococosis pulmonar regularmente es asintomática. Como probable teoría es que estos pacientes muchos de estos tenían inmunosupresión severa, además de que la mayoría tenía algún otro proceso infeccioso contribuyendo a la gravedad general del paciente y más importante aún un probable retraso en el diagnóstico de la enfermedad, además de que la criptococosis pulmonar es factor de riesgo para presentar la forma diseminada, que es factor de mortalidad en algunos estudios (23, 24).

La hipertensión intracraneal se presentó con frecuencia elevada en los pacientes que fallecieron, este es un factor reconocido de mortalidad en este estudio y otros realizados (1, 71, 95), así como su persistencia se relaciona con un empeoramiento de los síntomas (52), por lo que se recomienda su vigilancia estrecha y tratamiento temprano con múltiples punciones. Los pacientes fallecidos ingresaron más a terapia intensiva y por ende tuvieron un mayor número de días hospitalizados, esto es entendible por la gravedad que los pacientes tuvieron al momento del diagnóstico de la enfermedad.

En el análisis de mortalidad multivariado asociados a 90 días se observó asociación positiva para la confusión, la hipertensión intracraneal y la presentación pulmonar, los dos primeros como se mencionó con anterioridad tienen relación con la mortalidad, y ya son reconocidos como factores de mortalidad (17, 52, 54, 70, 77), mientras que la presentación pulmonar, las teorías por la que estos pacientes fallecen mucho más que los de criptococosis meníngea, ya se presentaron en párrafos anteriores. Además se realizó un análisis multivariado de las manifestaciones clínicas de los pacientes reumatológicos y la criptococosis. Demostrando asociación positiva para el género femenino, la afección pulmonar y la infección nosocomial. La identificación del género femenino como factor de riesgo de mortalidad viene directamente relacionado con el predominio de las enfermedades reumatológicas en el género femenino. El desarrollo de la criptococosis pulmonar predominantemente en este tipo de pacientes probablemente pudiera estar explicado por el tipo de inmunosupresión que se recibe, en algunos casos de estos pacientes recibieron ciclofosfamida el cual se ha relacionado directamente con daño a nivel pulmonar y probablemente un mayor desarrollo de neumatías intersticiales, además de predisposición a infecciones por otros microorganismos por la inmunosupresión per se, el uso de esteroides y de azatioprina se han relacionado en otros estudios como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas, esto podría explicar el incremento de infecciones nosocomiales en estos pacientes.

Limitaciones del estudio

Se reconocen varias limitaciones del estudio. Es un estudio retrospectivo. Por lo que no se tuvieron todos los datos en algunos casos. Es un estudio observacional, por lo que el investigador no hace ninguna intervención que pueda modificar el resultado del pronóstico y presentación de la enfermedad.

Muchos de los pacientes perdieron seguimiento por diversas razones posteriores al alta por lo que no pudo lograr valorar completamente la mortalidad a 90 días después del diagnóstico. Varios expedientes estaban incompletos, por lo que la obtención de algunos datos de laboratorio, gabinete, etc. No fue posible.

No es un estudio de casos y controles, por lo que los factores de riesgo no pueden ser evaluados con mayor objetividad. Sobre todo en las poblaciones de pacientes sin HIV, en donde la literatura al respecto de criptococosis es escasa.

No contamos con los elementos para calcular tasas de incidencia, por lo que saber si el aumento de casos en no-HIV en el tiempo se relaciona efectivamente a mayor inmunosupresión en este grupo de pacientes o solo refleja un aumento correspondiente a un mayor número de pacientes atendidos en el INNSZ con estas patologías. De la misma forma, la reducción del número de casos con criptococosis y HIV puede asociarse al inicio del tratamiento con HAART. Sin embargo, se requiere el cálculo de las tasas de incidencia para hacer una aseveración concreta.

En los últimos dos años de estudio se observó un incremento del número de casos de criptococosis, principalmente en el grupo con HIV. No sabemos si este aumento se debe a un mayor número de pacientes atendidos por la clínica de HIV del INNSZ. Otra explicación puede ser un probable brote de criptococosis. Entre 2010 y 2011, existió un problema en la ventilación del instituto por invasión de palomas. No sabemos la repercusión del problema en la presentación de criptococosis. Un estudio más afondo del problema, para identificar un probable brote es necesario.

Perspectivas

Este estudio se encontró un incremento de los casos de criptococosis en pacientes no VIH, principalmente en pacientes con enfermedades reumatológicas. Por lo que, consideramos relevante estudiar esta población en específico por medio de un estudio de casos y controles, para determinar si la actividad de la enfermedad reumatológica y/o el grado de inmunosupresión por fármacos tiene alguna correlación directa con el desarrollo de criptococosis y alguna presentación clínica específica. Así podríamos determinar si es factible alguna medida preventiva en este grupo para la reducción de morbimortalidad

Consideramos que estudiar la distribución de serotipos y susceptibilidad en los pacientes con criptococosis del Instituto tendría relevancia para determinar la incidencia y distribución de estos en la población en riesgo. Además, de determinar si son factores asociados con menor tasa de éxito terapéutico y mortalidad.

VIII. CONCLUSIONES.

En este estudio fuimos capaces de documentar las características de la infección por *Cryptococcus* sp a diversos niveles. A pesar de que los pacientes con VIH siguen representando el grupo más afectado con criptococosis, identificamos un incremento considerable y significativo del número de casos de criptococosis en pacientes no VIH principalmente en la segunda década del estudio. Además de un incremento de los casos de criptococosis en pacientes reumatológicos en todo el período del estudio y una disminución de los casos con VIH. Las poblaciones afectadas parecen tener características clínicas distintivas probablemente asociadas con el tipo de inmunosupresión recibida. Además de presentar una mayor tasa de infecciones nosocomiales, estancia intrahospitalaria, y en UTI. La hipertensión intracraneal, la confusión y la presentación pulmonar tuvieron correlación con la mortalidad a 90 días del diagnóstico.

Debido a lo anterior, proponemos que el diagnóstico de criptococosis sea sospechado no solo en pacientes con VIH, sino también en el diagnóstico diferencial en pacientes con enfermedades reumatológicas con inmunosupresión importante meningitis, y afección pulmonar. Estudios prospectivos y de casos y controles deben realizarse para confirmar los hallazgos en este estudio. Estos estudios también deben tener el objetivo de plantear medidas preventivas y de identificación temprana de los pacientes en riesgo a fin de disminuir las complicaciones asociadas con criptococosis.

IX. CUADROS Y FIGURAS.

Cuadro 1.

Características generales de los pacientes con diagnóstico de criptococosis en el período de estudio.

Características	Frecuencia general N=103 (%)	Pacientes con VIH n= 63 (%)	Pacientes sin VIH N=40 (%)	Valor de p
Edad (años cumplidos)	35 (18-83)	33 (18-68)	37 (19-83)	0.046
Género				
Hombre	72 (69.9)	55 (87.3)	17 (42.5)	<0.0001
Mujer	31 (30.1)	8 (12.7)	23 (57.5)	
Origen				
DF y Estado de México	61 (59.2)	43 (68.3)	18 (46.2)	0.038
Resto de Estados	41 (39.8)	20 (31.7)	21 (46.2)	
Residencia				
DF y Estado de México	70 (68)	48 (76.2)	22 (56.4)	0.048
Resto de Estados	32 (31.1)	15 (23.8)	17 (43.6)	
Casos diagnosticados antes y después de HAART^{****}				
1990 al 2000	53 (51.5)	40 (63.5)	13 (32.5)	0.003
2001 al 2011	50 (48.5)	23 (36.5)	27 (67.5)	
Comorbilidades				
VIH/SIDA	63 (61.2)			
No-VIH/SIDA	40 (38.8)			
LEG	13 (12.6)			
Sanos	7 (6.8)			
Neoplasia hematológica	6 (5.8)			
Trasplante renal	4 (3.9)			
IRC	5 (4.9)			
Cirrosis	3 (2.9)			
AR	2 (1.9)			
Síndrome de Sjögren	1 (1)			
Síndrome de Wegener	1 (1)			
PAM	1 (1)			
EPOC ^{***}	1 (1)			

Def. selectiva de CD4	1 (1)			
Anemia aplásica	1 (1)			
Presentación Clínica				
Diseminada	94 (91.3)	63 (100)	31 (77.5)	<0.0001
Meningea	79 (76.7)	57 (90.5)	22 (55)	<0.0001
Fungemia	40 (38.8)	26 (41.3)	14 (35)	0.542
Pulmonar	19 (18.4)	5 (7.9)	14 (35)	0.001
Médula ósea	9 (8.7)	7 (11.1)	2 (5)	0.47
Ganglios linfáticos	6 (5.8)	6 (9.5)	0	0.079
Cutánea	6 (5.8)	1 (1.6)	5 (12.5)	0.032
Renal	5 (4.9)	1 (1.6)	4 (10)	0.073
Bazo	3 (2.9)	0	3 (7.5)	0.056
Hígado	3 (2.9)	0	3 (7.5)	0.056
Manifestaciones Clínicas				
Signos/Síntomas generales				
Fiebre	60 (58.3)	36 (58)	24 (60)	1
Cefalea	69 (67)	52 (82.5)	17 (42.5)	<0.0001
Nausea	44 (42.7)	31 (50)	13 (32.5)	0.10
Vómito	43 (41.7)	30 (48.4)	13 (32.5)	0.15
Signos/Síntomas en SNC				
Signos meníngeos	26 (25.2)	19 (30.2)	7 (17.5)	0.17
Confusión	32 (31.1)	19 (30.2)	13 (32.5)	0.83
Convulsiones	17 (16.5)	12 (19)	5 (12.5)	0.42
Focalización	17 (16.5)	10 (16.9)	7 (17.5)	1
Nistagmus	4 (3.9)	4 (6.3)	0	0.15
Diplopia	10 (9.7)	7 (11.1)	(7.7)	0.73
Papiledema	1 (1)	0	1 (2.6)	0.38
Alucinaciones A.	4 (3.9)	3 (4.8)	1 (2.5)	1
Disdiadococinesia	3 (2.9)	1 (1.6)	2 (5)	0.55
Arreflexia pupilar	3 (2.9)	1 (1.6)	2 (5)	0.55
Signos/Síntomas Resp.				
Disnea	12 (11.7)	5 (7.9)	7 (17.5)	0.20
Tos	17 (16.5)	9 (14.3)	8 (20)	0.58
Hemoptisis	1 (1)	0	1 (2.5)	0.38
Características de LCE				
Presión de A (cm de H2O) ***	24.7 (7-350)	24.7 (10-350)	26 (7-300)	1

Glucosa (mg/mL) ***	40 (1-79)	40.5 (5-79)	32 (1-72)	0.22
Proteínas (mg/mL) ***	52 (0-650)	52 (0-650)	50 (0-500)	0.9
Leucocitos (cel/mL) ***	15 (0-410)	15 (0-410)	19.5 (0-180)	0.8
Tratamiento				
Recibieron Tx	84 (81.6)	56 (88.9)	28 (70)	0.02
Tx Combinado*****	61 (72.6)	40 (71.5)	21 (75%)	0.8
Sólo Anfotericina B	19 (22.6)	15 (26.8)	4 (14.3)	0.27
Sólo Fluconazol	4 (4.8)	1 (1.8)	3 (10.7)	0.10
Complicaciones				
HIC aguda	12 (11.7)	11 (17.5)	1 (2.7)	0.03
Hidrocefalia	6 (5.8)	5 (7.9)	1 (2.6)	0.40
Cirugía	9 (8.7)	3 (4.8)	6 (15.4)	0.085
Características de la hospitalización				
Días de estancia intrahospitalaria	18 (1-69)	15 (1-68)	23 (1-69)	0.06
Infecciones nosocomiales	19 (18.4)	4 (6.5)	15 (38.5)	<0.0001
Estancia en UCI	37 (36)	16 (25.4)	21 (53.8)	0.006
Muertes intrahospitalarias	28 (27.7)	14 (22.2)	14 (35)	0.17
Mortalidad ****				
Mortalidad a los 15 días	21 (21.4)	12 (19)	9 (22.5)	0.80
Mortalidad a los 30 días	23 (22.3)	12 (19)	11 (27.5)	0.30
Mortalidad a los 90 días	28 (27.1)	14 (22.2)	14 (35)	0.17

* Todos los resultados están expresados en mediana y rangos de valor.

** EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

*** El análisis de las características en LCE no esta hecho en los 103 pacientes, en el caso de apertura la mediana corresponde a los datos de 22 casos, glucosa 51 casos, proteínas 55 casos, y leucocitos en LCE 61 casos.

**** Las tasas de mortalidad están calculadas con los datos de 98 pacientes. En 5 casos la información sobre mortalidad no estuvo disponible.

***** El inicio de HAART esta definido para nuestra población como el año en que inició el programa gratuito de medicamentos en México, 2001.

***** El tratamiento combinado consistió en anfotericina B desoxicolato y fluconazol. Los calculos de tx combinado y tratamiento solamente con anfotericina y solamente con fluconazol estan basados solo en la población que recibió tratamiento.

Cuadro 2

Análisis univariado de las características de los pacientes que presentaron la infección en el período de 1990-2000 en comparación con el período de 2001-2011.

Con formato: Fuente

Con formato: Justifi

Características*	Casos del período 1990 a 2000 N= 53 (%)	Casos del período 2001 a 2011 N= 50 (%)	Riesgo (IC 95%)	p
Género				
Hombre	41 (77.4)	31 (62)	2.0 (0.88-4.95)	0.13
Edad	31 (18-70)	36 (19-83)		0.01
Origen				
DF y Estado de México	32 (60.4)	29 (59.2)	0.95 (0.43-2.1)	1
Residencia				
DF y Estado de México	35 (66)	35 (71.4)	1.28 (0.55-2.9)	0.67
Diagnóstico de base				
VIH/SIDA	40 (75.5)	23 (46)	0.27 (0.12- 0.63)	0.003
Enf. Reum.**	3 (7)	15 (39.5)	8.6 (2.2-33.2)	0.001
LEG **	3 (5.7)	10 (20)	4.1 (1.0-16.1)	0.038
AR**	0	2 (4)	0.47 (0.38-0.58)	0.23
SS**	0	1 (2)	0.48 (0.39-0.58)	0.48
GW**	0	1 (2)	0.48 (0.39-0.58)	0.48
PAM**	0	1 (2)	0.48 (0.39-0.58)	0.48
SANOS	4 (7.5)	3 (6)	0.78 (0.16-3.6)	1
Enf.Hematológica	2 (3.8)	4 (8)	2.2 (0.38-12.6)	0.42
Trasplante renal	2 (3.8)	2 (3.8)	1.0 (0.14-7.8)	1
Cirrosis	2 (3.8)	1 (2)	0.52 (0.046-5.9)	1
EPOC	0	1 (2)	0.48 (0.39-0.58)	0.48
Def. sel. CD4	0	1 (2)	0.48 (0.39-0.58)	0.48
Presentación clínica				
Meningea	44 (83)	35 (70)	0.47 (0.18-1.2)	0.16
Pulmonar	4 (7.5)	15 (30)	5.2 (1.6-17.1)	0.005
Sanguínea	18 (34)	22 (44)	1.5 (0.68-3.3)	0.31
Cutánea	6 (11.3)	0	0.48 (0.39-0.59)	0.027
Médula ósea	4 (7.5)	5 (10)	1.3 (0.34-5.38)	0.73

Ganglios	4 (7.5)	2 (4)	0.51 (0.89-2.9)	0.67
Renal	2 (3.8)	3 (6)	1.6 (0.26-10)	0.67
Enf Diseminada***	50 (94.3)	44 (88)	0.44 (0.1-1.8)	0.31
Tratamiento				
Recibieron Tx	42 (79.2)	42 (84)	1.3 (0.5-3.7)	0.6
Tx combinado*****	27 (64.3)	34 (81)	2.3 (0.87-6.3)	0.14
Sólo Anfotericina B	14 (33.3)	5 (11.9)	0.27 (0.87-0.83)	0.035
Sólo Fluconazol	1 (2.4)	3 (7.1)	3.1 (0.31-31)	0.61
Complicaciones				
Hipertensión intracraneal	9 (17.3)	3 (6.3)	0.31 (0.081-1.25)	0.12
Carácter. de la hospitalización				
Infecciones nosocomiales	7 (13.2)	12 (25)	2.1 (0.78-6.1)	0.2
Estancia en UCI	16 (30.8)	21 (42)	1.6 (0.72-3.6)	0.30
Muerte durante hospitalización	14 (26.4)	14 (28)	1.0 (0.45-2.5)	1
Mortalidad a los 15 días				
	12 (22.6)	9 (18)	0.6 (0.26 -1.8)	0.6
Mortalidad a los 30 días				
	12 (22.6)	11 (22)	0.89 (0.35 – 2.2)	1
Mortalidad a los 90 días ****				
	14 (28.6)	14 (28.6)	1 (0.41-2.4)	1

* EL análisis esta hecho sobre 99 pacientes a menos que otra cosa se indique. Un paciente seleccionado no cuenta con todos los datos.

** Como enfermedad reumatológica se agruparon todos aquellos con los siguientes diagnósticos: lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS), enfermedad de Wegener (GW), poliangiitis microscópica (PAM).

*** Enfermedad diseminada se define como afección meníngea, fungemia o en dos o más sitios.

**** Las tasas de mortalidad están calculadas con los datos de 98 pacientes. En 5 casos la información sobre mortalidad no estuvo disponible.

Cuadro 3.

Características de los pacientes con VIH/SIDA antes y después del inicio del programa de antirretrovirales gratuitos en 2001.

Características*	Casos del período 1990 a 2000	Casos del período 2001 a 2011	P
	N=40 (%)	N=23 (%)	
Género			
Hombre	35 (87.5)	20 (87)	1
Origen			
DF y Estado de Mexico	25 (62.5)	18 (78.3)	0.264
Residencia			
DF y Estado de Mexico	27 (67.5)	21 (91.3)	0.033
Cuenta de CD4+ al momento del Dx	22 (2 -91)	22 (4 -11)	0.565
Presentación clínica			
Meningea	38 (95)	19 (82.6)	0.179
Pulmonar	1 (2.5)	4 (17.4)	0.055
Sanguínea	13 (32.5)	13 (56.5)	0.062
Médula ósea	3 (7.5)	4 (27.4)	0.24
Manifestaciones clínicas			
Signos/Síntomas en SNC			
Confusión	11 (27.5)	8(34.8)	0.544
CCTCG	11 (27.5)	1 (4.3)	0.42
Nistagmus	1 (2.5)	3 (13)	0.134
Diplopía	4 (10)	3 (13)	0.699
Características de LCE			
Presión de apertura (cm de H2O) ***	9 (10 -350)	7 (22 -210)	0.210
Glucosa (mg/mL) ***	19 (7 -29)	15 (50 -71)	0.212
Proteínas (mg/mL) ***	21 (0 -200)	16 (7-650)	0.055
Leucocitos (cel/mL) ***	25 (0 - 200)	18 (0- 410)	0.605
Tratamiento			
Recibieron Tx	35 (87.5)	21 (91.3)	1
Tx combinado*****	22 (62.9)	18 (85.7)	0.67
Sólo Anfotericina B desoxicolato	12 (34.3)	3 (14.3)	0.102
Complicaciones			

Hipertensión intracraneal	8 (20)	3 (13)	0.732
Características de la hospitalización			
Días de estancia intrahospitalaria	40 (1 -68)	23 (2 -44)	0.617
Infecciones nosocomiales	1 (2.5)	3 (13.6)	0.124
Estancia en UCI	9 (22.5)	7 (30.4)	0.486
Muerte durante hospitalización	12 (30)	4 (17.4)	0.268
Mortalidad a los 90 días	9 (24.3)	5 (21.7)	1

Cuadro 4.

Análisis univariado de las diferencias clínicas de la criptococosis entre los pacientes con VIH/SIDA y los pacientes con enfermedades reumatológicas.

Características*	Pacientes con VIH/SIDA N=63 (%)	Pacientes con enfermedad reumatológica* N=18 (%)	Riesgo (IC 95%)	P
Genero				
Mujer	8 (12.7)	15 (83.3)	34.3 (8.1-145)	<0.0001
Edad	33 (18-68)	33 (19-63)		0.82
Origen				
DF y Edo Mex	43 (68.3)	8 (44.4)	0.37 (0.12-1.0)	0.096
Residencia				
DF y Edo Mex	48 (72)	10 (55.6)	0.39 (0.13-1.16)	0.13
Década del Dx				
1990-2000	40 (63.5)	3 (16.7)		
2001-2011	23 (36.5)	15 (83.3)	8.6 (2.2-33.2)	0.001
Presentación clínica				
Menígea	57 (90.5)	13 (72.2)	0.27 (0.072-1.0)	0.06
Pulmonar	6 (7.9)	7 (38.9)	7.38 (1.9-27.5)	0.004
Sanguínea	26 (41.3)	5 (27.8)	0.54 (0.17-1.7)	0.41
Médula ósea	7 (11.1)	2 (11.1)	1 (0.18-5.2)	1
Ganglios	6 (9.5)	0	0.76 (0.66-0.86)	0.32
Enfermedad diseminada **	63 (100)	15 (83.3)	5.2 (3.3-8.1)	0.01
Manifestaciones clínicas				
Signos/Síntomas generales				
Fiebre	36 (58.1)	12 (66.7)	1.4 (0.48-4.3)	0.59
Cefalea	52 (82.5)	10 (55.6)	0.26 (0.085-0.82)	0.027
Nausea	31 (50)	8 (44)	0.8 (0.27-2.2)	0.79
Vomito	30 (48.4)	8 (44.4)	0.85 (0.29-2.4)	0.79

Signos/Síntomas en SNC				
Signos meníngicos	19 (30.2)	5 (27.8)	0.89 (0.27-2.8)	1
Confusión	19 (30)	5 (27.8)	0.89 (0.27-2.8)	1
Convulsiones	12 (19)	5 (27.8)	1.6 (0.48-5.4)	0.51
Focalización	10 (15.9)	5 (27.8)	2.0 (0.59-6.9)	0.30
Diplopía	7 (11.1)	2 (11.8)	1.0 (0.2-5.6)	1
Nistagmus	4 (6.3)	0	0.76 (0.67-0.86)	0.57
Signos/Síntomas respiratorios				
Disnea	5 (7.9)	4 (22.2)	3.3 (0.78-13.9)	0.10
Tos	9 (14.3)	5 (27.8)	2.3 (0.66-8.0)	0.28
Características de LCE				
Presión de apertura (cmH ₂ O)	24.7 (10-350)	17.5 (7-33)		0.25
Glucosa (mg/mL)	40.5 (5-79)	20 (5-43)		0.007
Proteínas (mg/mL)	52 (0-650)	77.5 (2-150)		0.88
Leucocitos (cel/mL)	15 (0-410)	13.5 (0-180)		0.57
Complicaciones				
Hipertensión intracraneana	11 (17.5)	1 (5.9)	0.29 (0.035-2.4)	0.44
Características de la hospitalización				
Infecciones nosocomiales	4 (6.5)	7 (38.9)	9.2 (2.3-36.9)	0.002
Estancia intra hospitalaria (días)	15 (1-68)	31 (2-49)		0.001
Estancia en UCI	16 (25.4)	11 (61.1)	4.6 (1.5-13.9)	0.009
Muerte como desenlace de la hospitalización	14 (22.2)	5 (27.8)	1.3 (0.4-4.4)	0.75
Mortalidad a los 15 días	12 (19)	2 (11.1)	0.5 (0.1 -2.4)	0.5
Mortalidad a los 30 días	14 (23.3)	5 (27.7)	1.2 (0.38 – 4.1)	0.7
Mortalidad a los 90 días ***	14 (23.3)	5 (27.8)	1.2 (0.38-4.16)	0.75

*Incluyó pacientes con lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Wegener, poliangeitis microscópica. El análisis se hizo en 81 pacientes. Solo la población de pacientes con enfermedad reumatológica y los pacientes con VIH. El resto se excluyó para este análisis.

** Enfermedad diseminada se define como afección meníngea, fungemia o en dos o más sitios.

*** Las tasas de mortalidad están calculadas con los datos de 78 pacientes. En 3 casos la información sobre mortalidad no estuvo disponible.

Cuadro 5.

Análisis univariado de las diferencias entre los pacientes que sobrevivieron y fallecieron en los primeros 90 días del diagnóstico, de 98 pacientes evaluables.

Característica *	Sobrevivida N= 70 (%)	Muerte N= 28 (%)	Riesgo (IC 95%)	P
Edad	32 (19-82)	35 (18-83)		0.92
Genero				
Hombre	48 (68.6)	19 (67.9)	1.03 (.40-2.6)	1
Mujer	22 (31.4)	9 (32.1)		
Lugar de Origen				
DF y Edo Mex	48 (68.6)	11 (40.7)	0.31 (0.12-0.79)	0.019
Lugar de Residencia				
DF y Edo Mex	53 (75.7)	14 (51.9)	0.34 (0.13-0.87)	0.029
Presentación clínica				
Meningea	58 (82.9)	17 (60.7)	0.32 (0.012-0.85)	0.033
Pulmonar	9 (12.9)	9 (32.1)	3.1 (1.1-9.2)	0.041
Sanguínea	24 (34.3)	15 (53.6)	2.2 (0.9-5.3)	0.1
Manifestaciones clínicas				
Signos/Síntomas generales				
Fiebre	43 (61.4)	14 (51.9)	0.67 (2.76-1.6)	0.49
Cefalea	49 (70)	17 (60.7)	0.66 (0.25-1.6)	0.47
Náusea	33 (47.1)	10 (37)	0.66 (0.26-1.6)	0.49
Vómito	33 (47.1)	9 (33.3)	0.56 (0.22-1.4)	0.25
Signos/Síntomas en SNC				
Signos meníngeos	16 (22.9)	9 (32.1)	1.5 (0.6-4.2)	0.44
Confusión	16 (22.9)	14 (50)	3.3 (1.3-8.5)	0.008
Convulsiones	10 (14.3)	6 (21.4)	1.6 (0.53-5.0)	0.38
Focalización	2 (2.9)	2 (7.1)	2.6 (0.35-19)	0.32
Diplopía	5 (7.2)	5 (17.9)	2.7 (0.7-10.5)	0.14
Nistagmus	13 (18.6)	2 (7.1)	0.37 (0.07-1.6)	0.21
Signos/Síntomas respiratorios				
Disnea	8 (11.4)	4 (14.3)	1.2 (0.35-4.6)	0.73

Tos	12 (17.1)	5 (17.9)	1.0 (0.33-3.3)	1
Características de LCE				
Presión de apertura (cmH ₂ O)	24.7 (14-350)	33 (7-300)		0.92
Glucosa (mg/mL)	40 (1-54)	37 (5-75)		0.79
Proteína (mg/mL)	35 (0-398)	58 (0-650)		0.44
Leucocitos (cel/mL)	19.5 (0-160)	15 (0-410)		0.93
Tratamiento				
Recibieron Tx	70 (100)	10 (35.7)	8 (4.4-14)	<0.0001
Tx combinado****	55 (78.6)	3 (30)	0.11 (0.02-0.50)	0.004
Sólo Anfotericina B desoxicolato +	11 (15.7)	7 (70)	12 (2.7-55.9)	0.001
Complicaciones				
HIC ***	3 (4.3)	9 (34.6)	11.6 (2.8-47)	<0.0001
Características de la Hospitalización				
Infecciones nosocomiales	11 (15.7)	8 (30.8)	2.3 (0.83-6.3)	0.14
Estancia en UCI	11 (15.9)	25 (89.3)	49 (11.2-171)	<0.0001
Estancia intra-hospitalaria (días)	6.5 (1-44)	21 (1-69)		<0.0001

* Se cuenta con los datos de 98 pacientes. En 5 casos se desconoce el desenlace.

** Enfermedad diseminada se define como afección meningea, fungemia o en dos o más sitios

*** Solo se tiene información de 95 pacientes, 76 que sobrevivieron y 19 fallecieron

**** En el análisis del tratamiento sólo se tomaron en cuenta los pacientes que recibieron tratamiento

Cuadro 6.**Características de los pacientes considerados previamente sanos.**

Características	N= 7 (%)
Edad (años cumplidos)	44.5 (19 -82)
Género	
Hombre	3 (43 %)
Mujer	4 (57 %)
Origen	
DF y Estado de México	4 (57%)
Resto de Estados	3 (43%)
Residencia	
DF y Estado de México	5 (71.4%)
Resto de Estados	2 (28.5%)
Presentación Clínica	
Diseminada	6 (85.7%)
Meningea	4 (57%)
Fungemia	2 (28.5%)
Pulmonar	2 (28.5%)
Cutánea	1 (14.3%)
Renal	1 (14.3%)
Bazo	1 (14.3%)
Hígado	1 (14.3%)
Manifestaciones Clínicas	
Signos/Síntomas generales	
Fiebre	2 (28.5%)
Cefalea	4 (57%)
Nausea	2 (28.5%)
Vómito	2 (28.5%)
Signos/Síntomas en SNC	
Signos meníngeos	1 (14.3%)
Confusión	3 (43 %)
Focalización	1 (14.3%)
Papiledema	1 (14.3%)
Arreflexia pupilar	1 (14.3%)

Signos/Síntomas respiratorios	
Disnea	1 (14.3%)
Tos	1 (14.3%)
Características de LCE	
Presión de apertura (cm de H2O) ***	159.5 (19 – 300)
Glucosa (mg/mL) ***	42.5 (13 - 72)
Proteínas (mg/mL) ***	205 (40 – 500)
Leucocitos (cel/mL) ***	72.5 (25 – 120)
Tratamiento	
Recibieron Tx	4 (57%)
Tx Combinado*****	1 (14.3%)
Sólo Anfotericina B desoxicolato	0
Sólo Fluconazol	
Características de la hospitalización	
Días de estancia intrahospitalaria	18 (12 – 69)
Infecciones nosocomiales	4 (57%)
Estancia en UCI	4 (57%)
Muertes intrahospitalarias	2 (28.5%)
Mortalidad ****	
Mortalidad a los 15 días	1 (14.3%)
Mortalidad a los 30 días	2 (28.5%)
Mortalidad a los 90 días	2 (28.5%)

Cuadro 7.**Resultado de los estudios de laboratorio, serológicos, cultivos y de líquido cefalorraquídeo utilizados en el diagnóstico de los 103 pacientes.**

Estudio realizado	Número de estudios realizados	Estudios positivos
		N (%)
Tinta china en LCE	96	45 (46.8)
Antígeno en LCE*	63	57 (90)
Antígeno sérico	19	14 (73.6)
Cultivo LCE	89	65 (73%)
Hemocultivos	77	38 (49.3)
Cultivo Médula Ósea	9	9 (100%)
Cultivo Líquido Pleural	2	2 (100%)
Urocultivo	5	5 (100%)
Cultivo Bx renal	1	1 (100%)
Cultivo Bx pulmonar	3	3 (100%)
Lavado bronquioalveolar	3	3 (100%)
Cultivo de Bazo	3	3 (100%)
Cultivo de Hígado	3	3 (100%)
Cultivo de ganglio	4	4 (100%)
Cultivo de Piel	3	3 (100%)
Cultivo de Absceso	2	2 (100%)
Cultivo de expectoración	1	1 (100%)

* LCE: líquido cefalorraquídeo.

Cuadro 8.**Resultado de los estudios de gabinete utilizados en el diagnóstico de los 103 pacientes.**

Estudio realizado	Número de estudios realizados	Estudios positivos
		N (%)
Radiografía tórax*	95	26 (27.3)
Tomografía tórax	18	16 (88.8)
Tomografía de cráneo	52	15 (28.8)
MRI cráneo**	12	7 (58.3)

*Dictadas como anormales o con algún tipo de alteración no necesariamente asociada a criptococosis (ver texto).

**MRI: Resonancia magnética.

Cuadro 9.**Modelo de regresión logística para factores asociados a muerte a los 90 días.**

Variable	RR	IC 95%		Valor de p
Confusión	7.1	1.8	27	0.004
Hipertensión intracraneal	40.2	6.8	237	<0.0001
Presentación pulmonar	6.1	1.4	26.1	0.014
Presentación meníngea	0.12	0.03	0.39	0.003

Los pacientes con criptococosis que durante los primeros 90 días después del diagnóstico presenten confusión, hipertensión intracraneal y afección pulmonar tienen mayor riesgo de muerte. Mientras que la presentación meníngea parece ser un factor de protección.

Cuadro 10.

Con formato: Fuente

Modelo de regresión logística para las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades reumatológicas y criptococosis.

Variable	RR	IC 95%		Valor de p
Genero (Mujer)	81.2	7.5	876	0.000
Afección Pulmonar	42.0	3.4	515	0.003
Infección nosocomial	9.13	1.1	69	0.033
Afección meníngea	2.6	0.24	29.27	0.41

Los pacientes con criptococosis con enfermedades reumatológicas tienen más riesgo de ser mujeres, con frecuente afección pulmonar, independientemente de la afección meníngea, y con mayor riesgo de infección nosocomial.

Figura 1. Selección de los casos analizados.



Figura 2. Ubicación de los pacientes por lugar de origen y residencia.

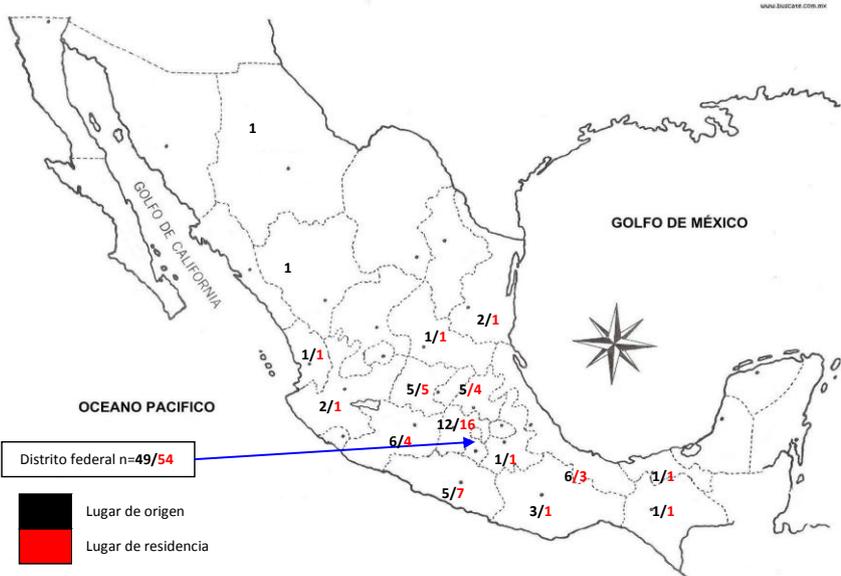
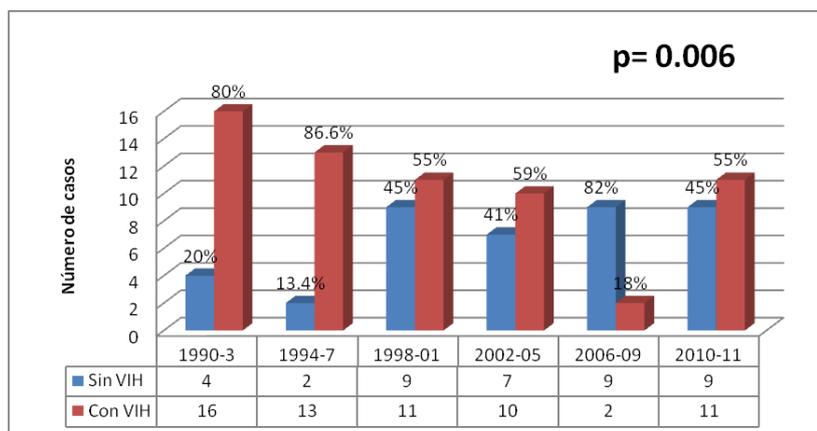


Figura 3.

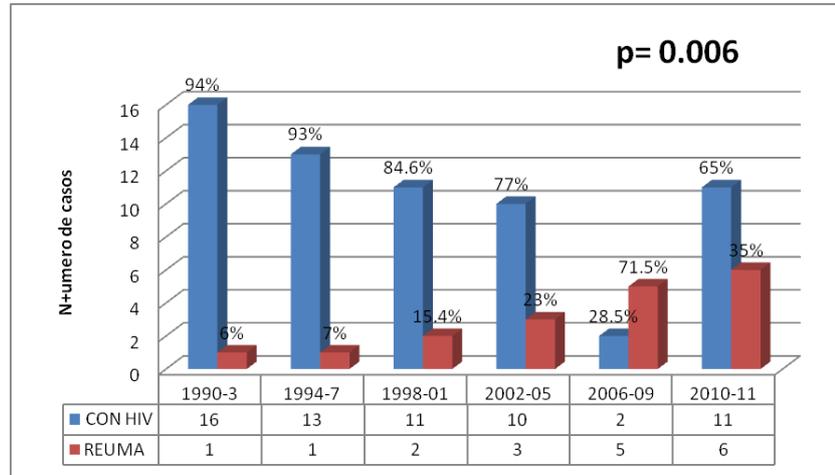
Número de casos de criptococosis diagnosticados por cada 4 años en pacientes con y sin VIH.



Año	1990-3	1994-7	1998-01	2002-05	2006-09	2010-11
Sin VIH	4	2	9	7	9	9
Con VIH	16	13	11	10	2	11
TOTAL	20	15	20	17	11	20

Figura 4.

Número de casos de criptococosis diagnosticados por cada 4 años entre los pacientes con VIH y enfermedades reumatológicas.

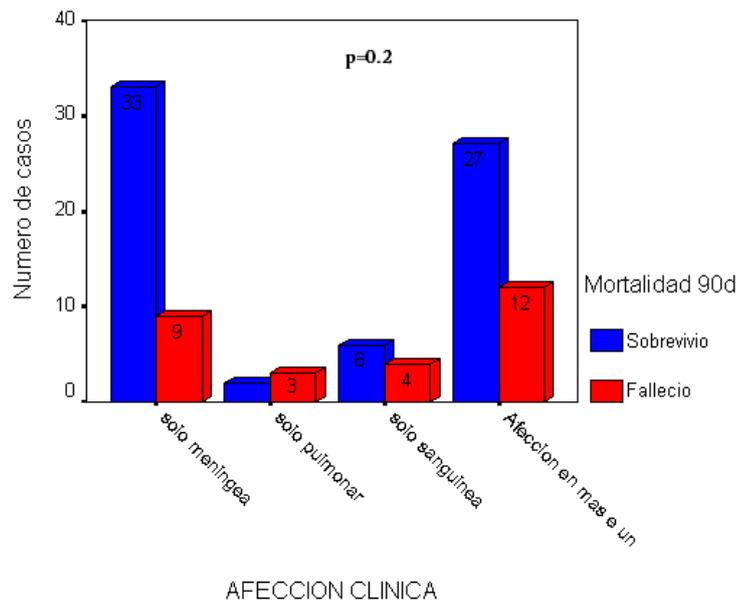


Año	1990-3	1994-7	1998-01	2002-05	2006-09	2010-11
VIH	16	13	11	10	2	11
REUMATICAS	1	1	2	3	5	6
TOTAL	17	14	13	13	7	17

La distribución de los casos ha cambiado a lo largo del tiempo. Ha disminuido los casos de VIH y aumentado los casos en pacientes con enfermedades reumáticas.

Figura 5.

Tablas de contingencia para riesgo de mortalidad a los 90 días por sitio de afección.



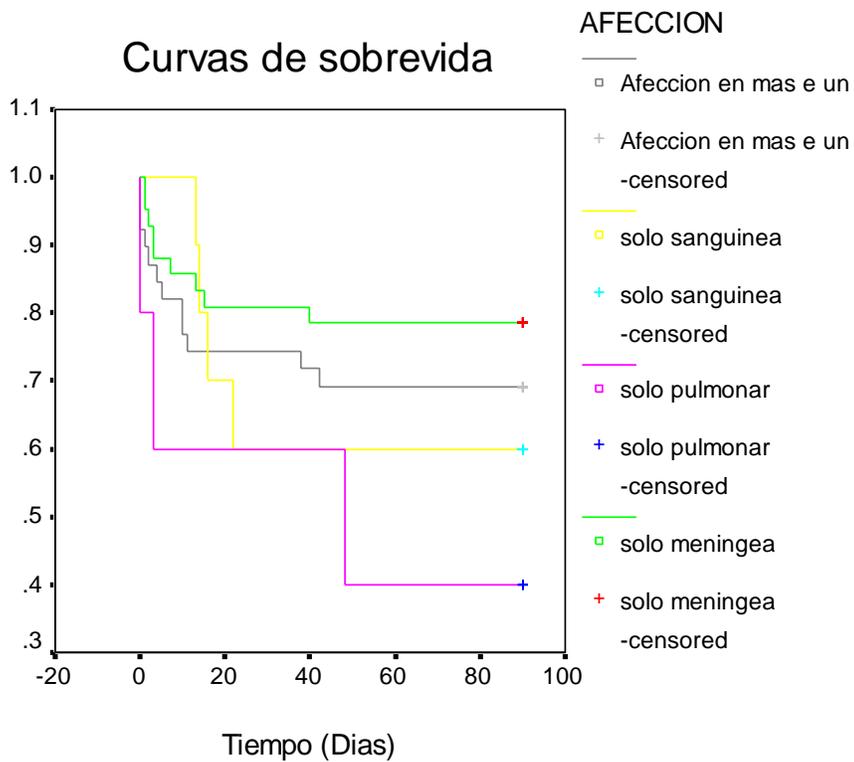
Afección	Solo meníngea	Sólo pulmonar	Sólo sanguínea	Mas de un sitio
Muerto (28)	9 (32.1)	3 (10.7)	4 (14.2)	12 (42.8)
Vivo (68)	33 (48.5)	2 (2.9)	6 (8.8)	27 (39.7)
Total (96)	42 (43)	5 (5.2)	10 (10.4)	39 (40.6)

La presentación con afección a un solo sitio o más de un sitio anatómico no afectó la mortalidad.

Figura 6.

Curvas de sobrevivencia a 90 días después del diagnóstico en pacientes con una sola afección y con afección en más de un sitio.

	Statistic	df	Significance
Log Rank	4.24	1	0.23

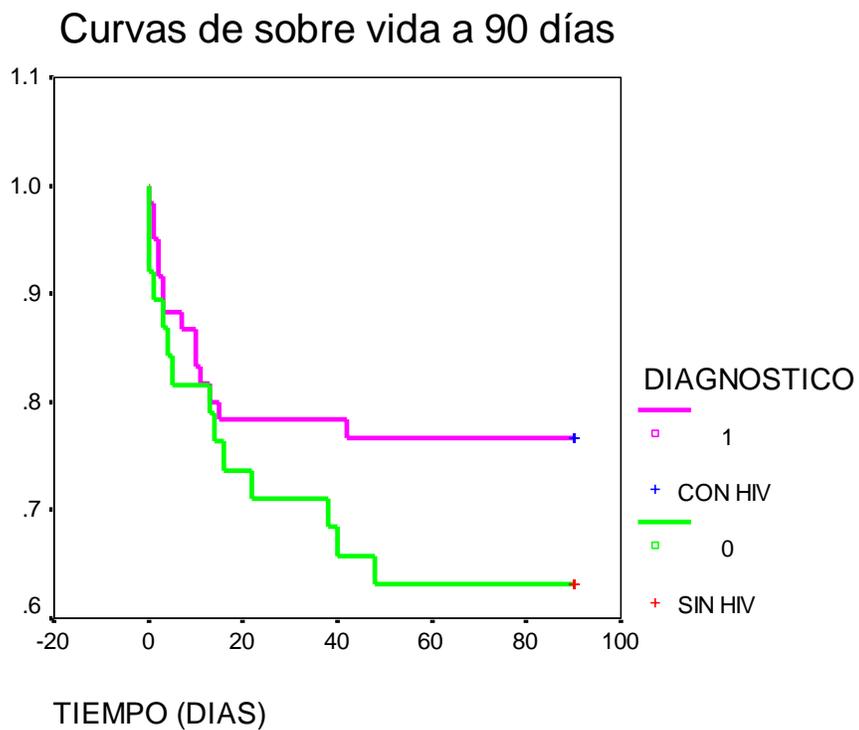


Los pacientes con afección pulmonar tuvieron menos sobrevivencia a los 90 días (40%), seguido de aquellos que tuvieron fungemia (60%) y afección diseminada (70%) siendo los de menor aquellos con meningitis (80%), $p= 0.23$.

Figura 7.

Curvas de sobrevivencia en pacientes con y sin VIH con criptococosis a 90 días después del diagnóstico.

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1.85	1	0.17



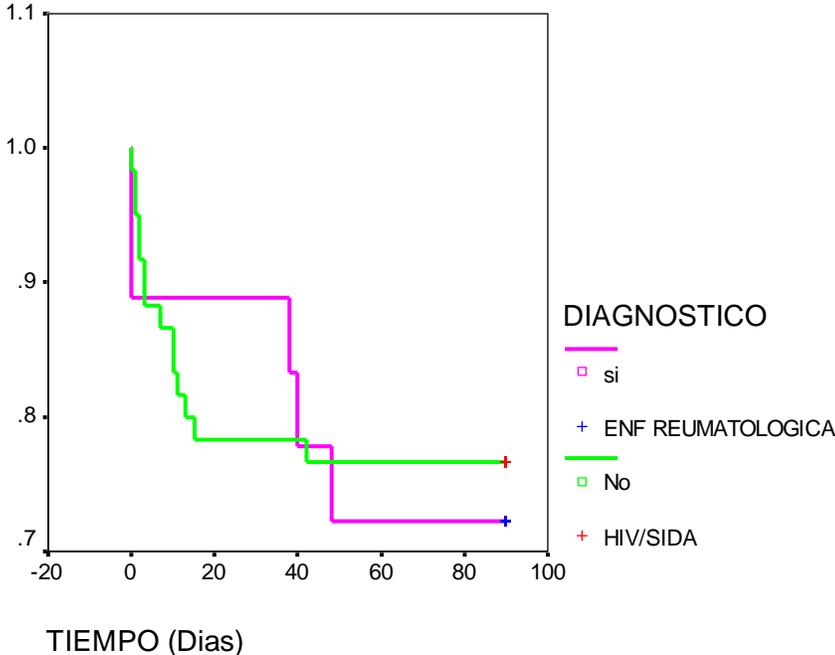
Tuvieron menos sobrevivencia a los 90 días aquellos que pertenecían al grupo no VIH (63% vs 78%; $p=0.17$).

Figura 8.

Curvas de sobrevivida a 90 días después del diagnóstico en pacientes con criptococosis en pacientes con enfermedades reumatológicas

	Statistic	df	Significance
Log Rank	0.1	1	0.74

Curvas de sobrevivida a 90 días

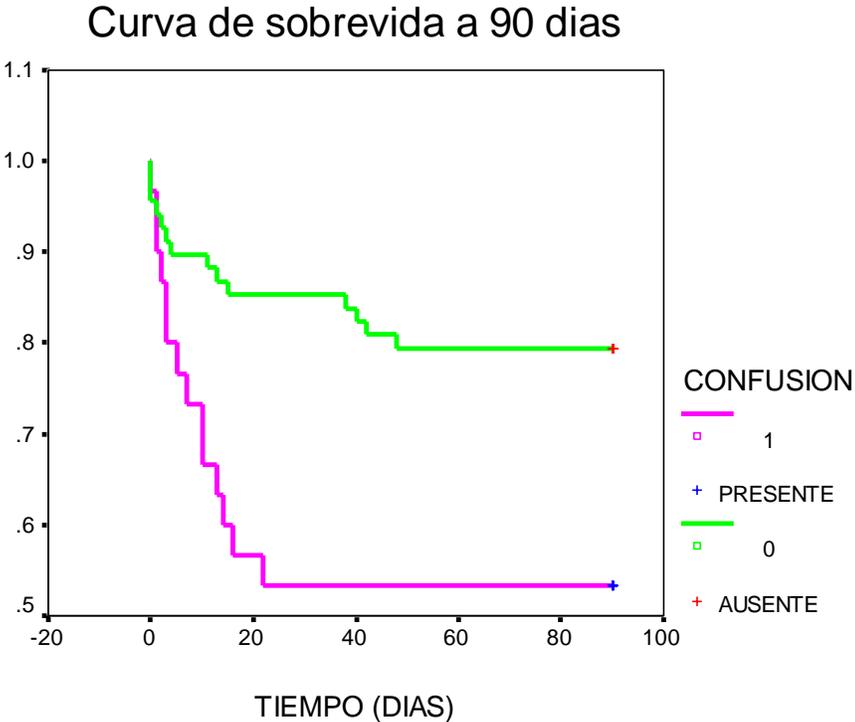


Tuvieron menos sobrevivida a los 90 días aquellos que pertenecían al grupo de enfermedades reumatológicas que aquellos con VIH (72%% vs 77%%; p= 0.74).

Figure 9.

Curvas de sobrevivida a 90 días después del diagnóstico en pacientes con criptococosis que presentaron confusión (1) al momento del diagnóstico

	Statistic	df	Significance
Log Rank	7.66	1	0.0056

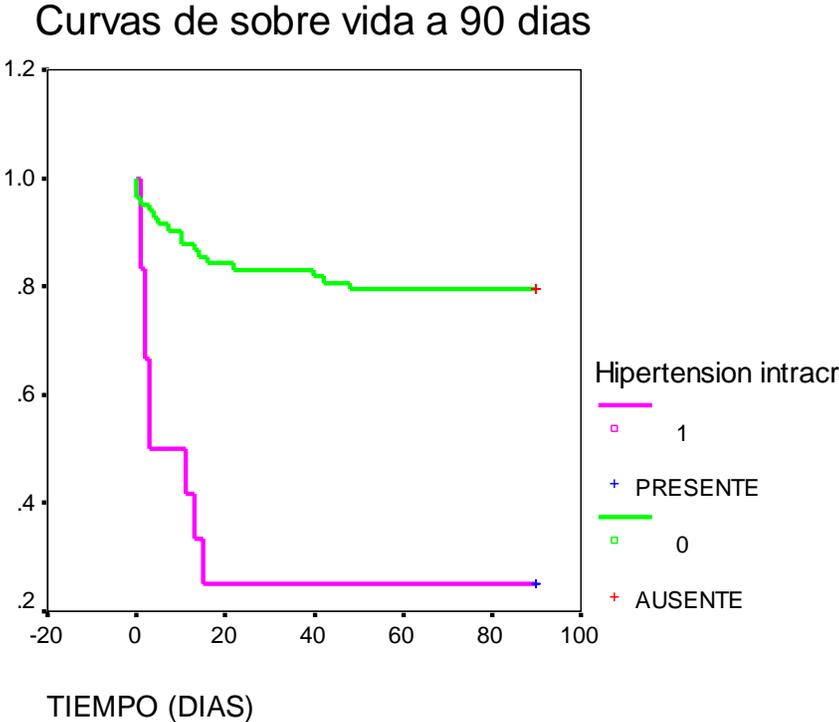


Tuvieron menos sobrevivida a los 90 días aquellos que tuvieron confusión al diagnóstico de la criptococosis que aquellos que estaban alertas (53%% vs 81%; $p= 0.0056$).

Figure 10.

Curvas de sobrevida a 90 días después del diagnóstico en pacientes que presentaron hipertensión intracraneal en el momento del diagnóstico (1)

Statistic	df	Significance	
Log Rank	24.36	1	< 0.00001

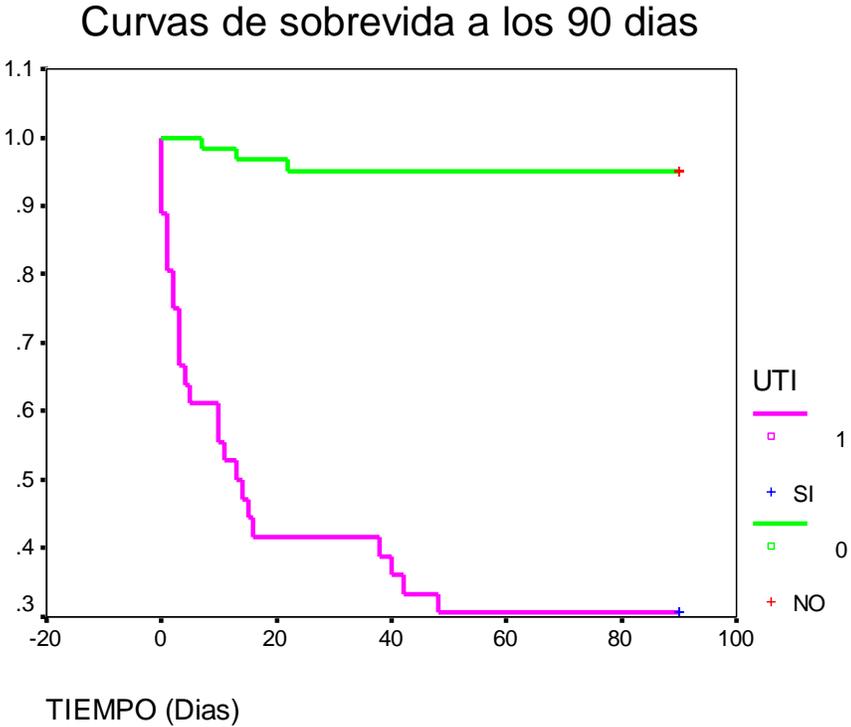


Tuvieron menos sobrevida a los 90 días aquellos que tenían hipertensión intracraneal que aquellos con normotensión intracraneal (22%% vs 81%; p= <0.00001).

Figura 11.

Curva de sobrevivencia de pacientes a 90 días después del diagnóstico que estuvieron en UTI (1)

	Statistic	df	Significance
Log Rank	54.3	1	<0.00001

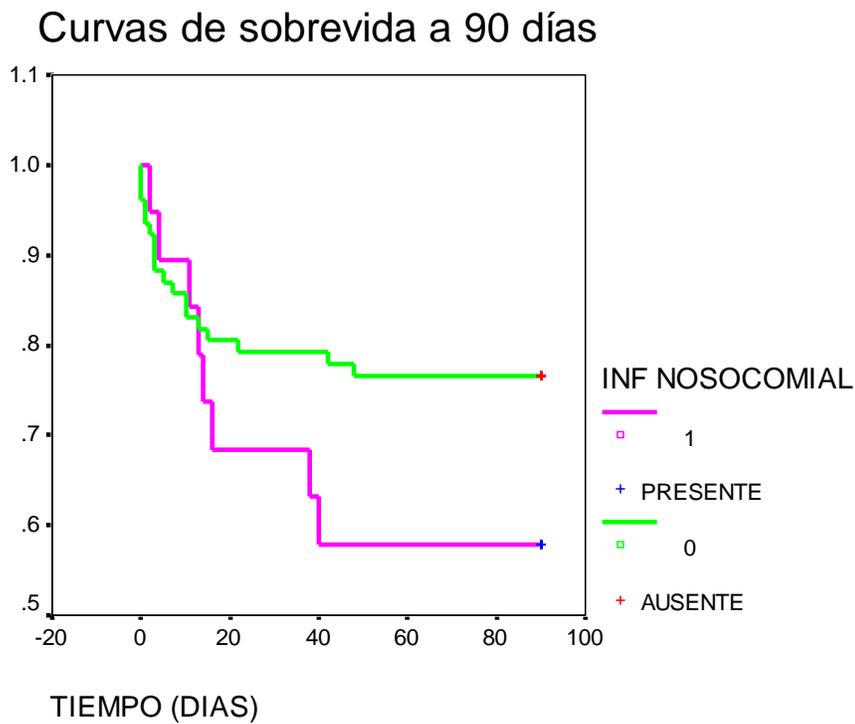


Tuvieron menos sobrevivencia a los 90 días aquellos que estuvieron en UTI a diferencia de los que no la requirieron (30% vs 96%; $p < 0.0001$).

Figura 12.

Curva de sobrevivida de pacientes a 90 días después del diagnóstico que presentaron infecciones nosocomiales (1)

	Statistic	df	Significance
Log Rank	2.18	1	0.13



Tuvieron menos sobrevivida a los 90 días aquellos que tuvieron infecciones nosocomiales a diferencia de los que no (57%% vs 77%; $p= 0.13$).

X. REFERENCIAS

1. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS—100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8:515-48.
2. Buchanan KL, Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a Pathogen? . Emerging Infectious Disease 1998; 1: 71-83.
3. Cherniak R, Sundstrom JB. Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1994; 62:1507-12.
4. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80: 176-81.
5. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1991; 91: 267-72.
6. Emergence of *Cryptococcus gattii*, Pacific Northwest 2004 – 2010. Centers for Disease Control And Prevention. MMWR 2010; Vol. 59, No. 28.
7. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Individual and Environmental Factors Associated with Infection Due to *Cryptococcus neoformans* Serotype D. Clin Infect Dis 1996; 23: 91-6.
8. Lynch, JP, Schaberg DR, Kissner DG, et al. *Cryptococcus laurentii* lung abscess. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 123:135–138.
9. Levitz, S. M. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 1163–69.
10. Bulmer GS. Twenty-five years with *Cryptococcus neoformans*. Mycopathology. 1990; 109: 111–122.
11. Fromtling, RA, Shadomy HJ, and Jacobson CE. Decreased virulence in stable, acapsular mutants of *Cryptococcus neoformans*. Mycopathology. 1982; 79: 23–29.
12. Dykstra MA, Friedman L, Murphy JW. Capsule size of *Cryptococcus neoformans*: control and relationship to virulence. Infect. Immun. 1990; 16: 129–135.
13. Ikeda R, Shinoda T, et al. Characterization of a phenol oxidase from *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. Microbiol. Immunol. 1993; 37: 759–764.
14. Jacobson ES, Jenkins ND, Todd JM. Relationship between superoxide dismutase and melanin in a pathogenic fungus. Infect. Immun. 1994; 62: 4085–4086.
15. Rozenbaum R, and Rios AGJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 369–380.
16. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. Clin. Infect. Dis. 1993; 17: 837–842.
17. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001; 33(5): 690–9.
18. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal Infections In Transplant and Oncology Patients. Hematol Oncol.Clin N Am 2011; 25: 193 – 213.
19. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J. Infect. Dis. 1988; 157: 624–628.
20. Perfect, JR. Cryptococcosis. Infect. Dis. Clin. N. Am. 1989; 3: 77–102.
21. Campbell, GD. Primary pulmonary cryptococcosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1966; 94: 236–243.

22. Kerkering, TM, Duma RJ, Shadomy, S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann. Intern. Med.* 2981; 94: 611–614.
23. Chechani V, and Kamholz, SL. Pulmonary manifestations of disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. *Chest.* 1990; 98: 1060–1066.
24. Cameron, ML, Bartlett LA, et al. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13:64–67.
25. Speed, BR. Comparison of the clinical manifestations of the two varieties of *Cryptococcus neoformans*, var. *gattii* and var. *neoformans*. 2nd Int. Conf. Cryptococcus Cryptococcosis. International Society of Human and Animal Mycology, Milan. 1993; 28: 27.
26. Pema KJ, Diaz, GG, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis: comparison of clinical manifestations in the pre-AIDS and AIDS eras. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1032–1034.
27. Braman, RT. Cryptococcosis (torulosis) of prostate. *Urology.* 1981; 17: 284–286.
28. Crump JRC, Elnor SG, et al. Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 1069–1073.
29. Taelman H, Bogaerts J, Batungwanayo J, et al. Failure of the cryptococcal serum antigen test to detect primary pulmonary cryptococcosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 119–120.
30. Baughman RP, Rhodes JC, et al. 1992. Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. 145: 1226–1229.
31. Tan CT, Kuan BB. Cryptococcus meningitis, clinical-CT scan considerations. *Neuroradiology.* 1987; 29: 43–46.
32. Poprich, M J, Arthur RH, Helmer E. CT of intracranial cryptococcosis. *Am. J. Roentgenol.* 1990; 154: 603–606.
33. Ingram CW, Haywood BH, et al. Cryptococcal ventricular peritoneal shunt infection: clinical and epidemiological evaluation of two closely associated cases. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1993; 14: 719–722.
34. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal infections in Trasplant and Oncology Patients. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011; 25: 193- 113.
35. Dixit A, Carroll SF, Qureshi ST. *Cryptococcus gattii*: an emerging cause of fungal disease in North America. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009: 840452.
36. Yang HL, Shu-Ting NgE, Piu KL. Common and Emerging Fungal Pulmonary Infections. *Infect Dis Clin N Am.* 2010; 24: 557-577.
37. Bovers M, Hagen F, Kuramae EE, et al. AIDS Patient Death Caused by Novel *Cryptococcus neoformans* x *C. gattii* Hybrid. *Emerg Inf Dis.* 2008; 14: 1105 -1108.
38. MacDougall L, Fyte M, Romney N, et al. Risk Factors for *Cryptococcus gattii* Infection, British Columbi, Canada. *Emerg Inf Dis.* 2011; 17: 193-199.
39. Horcajada JP, Oeña JL, Matínez.Taboada, VM, et al. Invasive Cryptococcosis and Adalimumab Treatment. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13: 953- 955.
40. Olson PE, Earhart KC, Rossetti RJ, et al. Smoking and risk of cryptococcosis in patients with AIDS. *JAMA.* 1997; 277: 629–30.

Con formato: Español (México)

41. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Pankey GA, Henderson H, Haas DW, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without VIH infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:937–43.
42. Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: An Emerging Respiratory Mycosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 253–264.
43. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3204–9.
44. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3): 507–44.
45. Kozic H, Riggs K, Ringpfeil F, et al. Disseminated *Cryptococcus neoformans* after treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5 Suppl 1): 95–96.
46. Silveira FP, Husain S, Kwak EJ, et al. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab. *Transpl Infect Dis* 2007; 9(1): 22–7.
47. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, et al. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997– 2002): Epidemiology, Microbiology and Histopathology. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 9):935–40.
48. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high VIH seroprevalence. *AIDS* 2006; 20(17): 2199–206.
49. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
50. Pauwa B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1813-21.
51. Pati SA, Katyayani S, Arvind N. Significance of Antibody Detection in the Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *J Immunoassay and Immunochemistry*. 2012; 33: 140- 148.
52. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:291–322.
53. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with VIH/AIDS. *AIDS*. 2009; 23: 525–530.
54. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007; 4:e21.
55. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naive or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis* 2007; 45:76–80.
56. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for VIH-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1764–1767.

57. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, et al. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS ONE* 2008; 3:e2870.
58. Milefchik E, Leal MA, Haubrich R, et al. Fluconazole alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Med Mycol* 2008; 46: 393–395.
59. Bicanic T. Symptomatic relapse of VIH-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1069 – 1073.
60. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326:793–798.
61. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 291– 6.
62. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20: 2183–91.
63. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1049–1056.
64. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2002; 2: 575–580.
65. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. *Transplantation* 2005; 80:1033 – 1039.
66. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without VIH infection. *Chest* 1999; 115:734–740.
67. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Chest* 2001; 119: 1865–1869.
68. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 745–755.
69. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1122–31.
70. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*. 2009; 23:701–706.
71. Graybill JR, Sobel J, Saag M, 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.
72. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegaly secondary to VIH-associated cryptococcal meningitis. *Surg Neurol* 2005; 63:529–531; discussion 531–532.
73. Springer DJ, Chaturvedi V. Projecting Global Occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerg Inf Dis*. 2010; 16: 14 – 20.

74. Lee YCh, Wang JT, Sun HY. Comparisons of Clinical Features and Mortality of Cryptococcal Meningitis Between Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Microbio, Immunol and Infect.* 2011; 44: 338- 345.
75. Martín del Campo LE, Sifuentes J. Infecciones Oportunistas en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: La Historia en México a 20 años del Inicio de la Epidemia. *RIC.* 2004; 56: 169 -180.
76. Rivera F, Santos J, Moreno T, et al. The Clinical Spectrum of Neurological Manifestations in AIDS patients in Mexico. *Arch Med Res.* 2000; 31: 393- 398.
77. López R, Soto JL, Ostrosky L. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* among patients with cryptococcal meningitis in Mexico. First observations. 1996; 134: 61 – 64.
78. Castañón LR, Aristegín R, Ruíz Palacios G, et al. Frequency of Cryptococcus Species and Varieties in México and their Comparison with some Latin American Countries. *Rev Latin Microb.* 2000; 42: 35 - 40.
79. Lizarano J, Linares M, Bedout C, et al. Estudio Clínico y Epidemiológico de la Criptococosis en Colombia: Resultados de Nueve Años del Encuesta Nacional, 1997 - 2005. *Biomédica;* 2007: (27) 94 – 107.
80. Siqueira A, Rodrigues M, Melo A, et al. Clinical and Epidemiological Features of 123 Cases of Cryptococcosis in Mato Grosso Do Sul, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2008; 50(2): 75-78.
81. McCall MJ, Baddley JW. Epidemiology of Emerging Fungi and Fungi-like Organisms. *Curr Fungal Infect Rep.* 2010; 4: 203– 9.
82. Prado M, Barbosa da Silva M, Laurenti R. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2009; 104(3): 513 - 21.
83. Leal AL, Faganello J, Meneghello A. Epidemiological Profile of Cryptococcal Meningitis Patients in Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia.* 2008; 166: 71–75.
84. Bruatto M, Vidotto V, Maina AM. Growth of *Cryptococcus neoformans* in thiamine-free media. *Mycopathologia.* 1992.119:129–132.
85. Osawa R, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Transplantation* 2010 Jan 15; 89(1): 69-74.
86. Wang Y, Casadevall A. Growth of *Cryptococcus* in presence of L-dopa decreases its susceptibility to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2648-50.
87. Chen SCA, Wright LC, Santangelo RT, Muller M, Et al. Identification of extracellular phospholipase B, lysophospholipase, and acyltransferase produced by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1997; 65: 405-11.
88. Brueske CH. Proteolytic activity of a clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 631-3.
89. Wong B, Perfect JR, Beggs S, et al. Production of the hexitol D-mannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and in rabbits with experimental meningitis. *Infect Immun* 1990; 58: 1664-70.
90. Sifuentes Osornio J, Corzo Leon DE, Ponce de Leon LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012; 6(1): 23-34.

91. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, et al. Molecular typing of Iberoamerican *Cryptococcus neoformans* Isolates. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 189–95.
92. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Estrada JA, et al. Cutaneous mixed infections in AIDS. *Am. J. Dermatopathol*. 1990; 12: 63–66.
93. Larsen RA, Bozzette SA, McCutchan A, et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Ann. Intern. Med*. 1989; 111: 125–8.
94. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon γ 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2185–91.
95. Sun HY, Hung CC, Chang SC. Management of cryptococcal meningitis with extremely high intracranial pressure in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1790–92.
96. Hospenthal DR, Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1303–06.
97. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, et al. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003; 124: 2143–47.

XI. ANEXOS

1. Herramienta de trabajo

Herramienta de recolección:

1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: -

_____ FOLIO _____ REGISTRO _____ EDAD: _____

SEXO: __

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE CRIPTOCOCOSIS _____

ORIGINARIO: _____

LUGAR DE RESIDENCIA EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS: _____

OCUPACIÓN EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS: _____

2. SITIO DE IDENTIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

2.1 Sitio de criptococosis Fecha del diagnóstico: _____

(Marque todas las identificadas)

1. MENINGEA
2. PULMONAR
3. SANGUÍNEA
4. CUTÁNEA
5. MÉDULA ÓSEA
6. OTRO SITIO (especifique):

2.2 Antecedente Clínico en momento del Dx:

- | | |
|---|--|
| 1. <input type="checkbox"/> HIV/ SIDA | 7. <input type="checkbox"/> Enfermedad autoinmune |
| | a. LEG |
| 2. <input type="checkbox"/> Malignidad | b. Artritis Reumatoide |
| | c. Enfermedad mixta de tejido conectivo |
| 3. <input type="checkbox"/> Trasplante | d. Otra Especifique |
| 4. <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica | |
| a. Diálisis peritoneal | |
| b. Hemodiálisis | 11. <input type="checkbox"/> Otra: (especifique, p. ej.: Cirrosis, EPOC, Def |
| c. Sin TRR | |
| d. Tiempo de Dx: | |

2.3 Principales manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:

SÍNTOMA	TIEMPO	EVOLUCION
a. Fiebre		
b. Cefalea		
c. Nausea, vómito		
a. Lesiones cutáneas		
b. Disnea		
c. Tos		
d. Hemoptisis		
e. Signos meníngeos		
f. Confusión o ECG disminuida		
g. Crisis convulsivas		
h. Otro:		

3. METODOLOGIA DIAGNOSTICA:

3.1 FORMA DE DX (marque todas las identificadas positivas):

- a. Tinta China
- b. Antígeno LCR

3.2 Descripción del Primer Estudio de imagen al Dx:

Estudio	Fecha	Descripción
1.		
2.		

3.3 Cultivo: Sí () No ()

Sitio	Fecha	Resultado

3.4 Biopsia: Sí () No ()

Sitio	Fecha	Resultado

3.5 Antígeno de cryptococo

Antígeno sérico		Antígeno LCR	
Fecha	Dilución	Fecha	Dilución

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SITIO DE ENFERMEDAD

4.1 Si la presentación fue meníngea y/o encefálica

a. Meningitis:

Bioquímica LCR	
Presión de apertura	
Glucosa	
Proteínas	
pH	
DHL	

Citológico LCR	
Leucocitos	
Diferencial	
Eritrocitos	
Crenocitos	

- 1.
- 2.
- 3.

b. Cryptococoma:

- Número de lesiones

- Localización:

c. Otra: (Especifique) _____

4.2 Si la presentación fue pulmonar (Marque las que apliquen):

a. Neumonía Sí () No ()

b. Nódulo (s) pulmonar (es) Sí () No ()

i. Un nódulo _____

ii. Micronódulos _____

i. Macronódulos _____

c. Infiltrado intersticial Sí () No ()

d. Cavernas Sí () No ()

e. Otra: (Especifique) _____

4.3 Si la presentación fue cutánea:

a. Topografía: Localizada _____ Generalizada _____

b. Tipo de lesión:

a. Úlcera

b. Nodular

c. Pápula

d. Celulitis

5. TRATAMIENTO

Peso	Talla	IMC

5.1 Anfotericina B	
Fecha de inicio	
Fecha de término	
Dosis diaria	
Dosis acumulada	
Modificaciones a la dosis	
Creatinina al inicio del Tx	
Creatinina un mes después del Tx	

5.2 Fluconazol	
Fecha de inicio	
Fecha de término	
Dosis diaria	
Vía de administración	
Modificaciones a la dosis	

5.3 Otro antifúngico	
Fecha de inicio	
Fecha de término	
Dosis diaria	
Vía de administración	
Modificaciones a la dosis	

5.4 Se suspendió el tratamiento con anfotericina SI NO / fluconazole SI NO

Motivo de la suspensión: _____

- e. Por toxicidad renal
- f. Por toxicidad hepática

- g. Por intolerancia
- h. Por resistencia
- i. Otra causa: _____

6. EVOLUCIÓN:

ESTUDIOS DE IMAGEN DE CONTROL: Rx Tórax: _____ TAC: _____

6.1 Recaídas: Sí () No ()

En caso de responder sí a la pregunta anterior, la recaída se definió con: (marque todas las que apliquen)

- Cultivo positivo
- Aumento de los síntomas después de mejoría
- Antígenos positivos o aumento de títulos
- Causa
 - a. Dosis
 - b. Tiempo No apego al tx

6.2 Persistencia: Sí () No ()

Cultivos persistentemente positivos por más de 4 semanas de adecuado tratamiento

- Dosis
- Tiempo
- No apego al tx antifúngico
- No apego a HAART
- CD4 bajos

Antígenos positivos o aumento de títulos

6.3 Complicaciones:

Hipertensión intracraneal prolongada

Hidrocefalia

Insuficiencia renal crónica

6.4 Tiempo de estancia IH:

Infecciones nosocomiales durante su hospitalización: _____

Requirió atención:

- Cuidados intensivos: Sí () No () Tiempo de EIH _____

- Cirugía Si () No () ¿Cual?: _____

7. PRONÓSTICO Y DESENLACE:

7.1 El paciente se dio de alta del hospital:

SI Indique la fecha _____

NO, falleció, indique la fecha _____

7.1.1 El paciente Vivió a los 15 días del Dx? SI NO

7.1.2 El paciente Vivió a los 30 días del Dx? SI NO

7.1.3 El paciente Vivió a los 60 días del Dx? SI NO

7.1.4 EL paciente Vivió al año del Dx? SI NO

7.1.5 Déficit clínicos residuales a los 15 días del Dx? SI NO

Síntomas: _____

7.1.6 Déficit clínicos residuales a los 30 días del Dx? SI NO

Síntomas: _____

7.1.7 Déficit clínicos residuales a los 60 días del Dx? SI NO

Síntomas: _____

7.1.8 Criterios de curación a los 15 días: Sí () No ()

7.1.9 Criterios de curación a los 30 días: Sí () No ()

7.2 Criterios de curación a los 60 días: Sí () No ()

PACIENTE REUMATOLOGICO: COLOR AZUL.

1. Enfermedad autoinmune: Fecha del diagnóstico: _____

a. LEG

b. Artritis Reumatoide

c. Enfermedad mixta de tejido conectivo

d. Otra () Especifique: _____

2. Uso de esteroides crónico (*) Sí No:

* Más de 15 mg de prednisona o equivalente por más de 3 semanas.

Especifique:

2.1 Dosis: _____

2.2 Causa: _____

1.3 Tiempo: _____

2. Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

3.1 Dosis: _____

3.2 Causa: _____

3.3 Tiempo: _____

f. Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

4.1 Dosis: _____

4.2 Causa: _____

4.3 Tiempo: _____

g. Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

5.1 Dosis: _____

5.2 Causa: _____

5.3 Tiempo: _____

PACIENTE TRASPLANTADO: COLOR VERDE.

1. Diagnóstico por el cual se realizó el trasplante: _____

2. Trasplante

- a. Renal
- b. Hígado
- c. Corazón
- d. Médula Ósea
 - i. Alogénico
 - ii. Autólogo
- e. Pulmón

3. Fecha de trasplante: _____

4. Tratamiento actual: _____

3.1 Uso de esteroides crónico (*) Sí No:

* Más de 15 mg de prednisona o equivalente por más de 3 semanas.

Especifique:

3.1.1 Dosis: _____

3.1.2 Causa: _____

3.1.3 Tiempo: _____

3.2 Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

3.2.1 Tipo: _____

3.2.2 Dosis: _____

3.2.3 Causa: _____

3.2.4 Tiempo: _____

3.3 Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

3.3.1 Tipo: _____

3.3.2 Dosis: _____

3.3.3 Causa: _____

3.3.4 Tiempo: _____

3.4 Uso de otro inmunosupresor (-umab, -imab, -ib, Sirolimus, CyA) () Sí No ():

3.4.1 Tipo: _____

3.4.2 Dosis: _____

3.4.3 Causa: _____

3.4.4 Tiempo: _____

5. EICH/ Rechazo agudo o crónico:

4.1 Tipo de rechazo: _____

4.2 Fecha del rechazo: _____

4.3 Tratamiento del rechazo: _____

6. Otras infecciones oportunistas: Sí () No ()

6.1 _____

6.2 _____

6.3 _____

PACIENTE CON DIAGNOSTICO DE NEOPLASIA MALIGNA: COLOR AMARILLO.

1. Tipo de neoplasia:

1.1 Hematológica: ()

1.1.1 Tipo: _____

1.1.2 Fecha del diagnóstico: _____

1.2 Tumor sólido: ()

1.2.1 Tipo: _____

1.2.2 Fecha del diagnóstico: _____

2. Quimioterapia: Si () No ()

2.1 Tipo de quimioterapia: _____

2.2 Tiempo: _____

2.3 Números de Ciclos: _____

2.4 Tipo y Fecha de última quimioterapia: _____

3. Episodios de neutropenia relevantes:

Fecha	Neutrófilos totales	Aislamientos Microbiológicos	Tratamiento	Desenlace

4. Otras infecciones oportunistas: Sí () No ()

4.1 _____

4.2 _____

4.3 _____

PACIENTE CON VIH: COLOR ROJO.

1. Fecha de diagnóstico: _____

2. CD4 al diagnóstico de VIH: _____

3. CD4 al diagnóstico de criptococosis: _____

4. CV al diagnóstico de VIH: _____

5. CV al diagnóstico de criptococosis: _____

6. Uso de retrovirales: Si () No ()

6.1 Tipo (esquema): _____

6.2 Fecha de inicio: _____

7. HAART Si No

7.1 Fecha de inicio de HAART: _____

7.2 Tipo de HAART (Poner Hx de Esquemas):

8. Coinfección actual: Si No

1. Citomegalovirus

2. Tuberculosis

3. Complejo *Mycobacterium avium/intracellulare*

4. Histoplasmosis

5. Candidiasis

9. Síndrome de Reconstitución inmune: () Si () No

9.1 Tipo: _____

9.2 Fecha del diagnóstico: _____

9.3 Tratamiento: _____