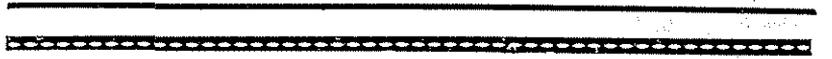


11227  
38



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"CRIPTOCOCCOSIS INTESTINAL PRIMARIA EN UN  
PACIENTE INMUNOCOMPETENTE Y REVISION DE LA  
LITERATURA"

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

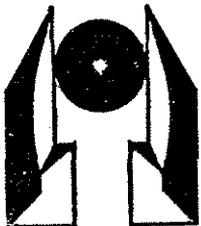


DIRECCION DE ENSEANZA

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**  
**P R E S E N T A :**

**DRA. SOCORRO ADRIANA CABELLO PONCE DE LEON**

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
DR. CESAR RIVERA BENITEZ



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO MEXICO, D. F.,

AGOSTO 2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

**CRIPTOCOCCOSIS INTestinal PRIMARIA. EN UN PACIENTE  
INMUNOCOMPETENTE.**

**AUTOR**

**Dra. Socorro Adriana Cabello Ponce de León**  
**Médico Residente de Medicina Interna**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. César Rivera Benítez**  
**Titular del Curso de Medicina Interna del**  
**Hospital General de México**



... a la Dirección General de Bibliotecas de la  
... a difundir en formato electrónico e impreso el  
... de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Cabello Ponce de  
León Socorro Adriana  
FECHA: 93-09-02  
FMA: \_\_\_\_\_

**DIVISION DE ESPECIALIZACION**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**U. N. A. M**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Hospital General de México por haberme formado como profesional y ser humano.

A todos los pacientes por su cooperación ya que fueron un libro abierto, fuente inagotable de enseñanzas.

A todos y cada uno de mis maestros que participaron en mi formación durante todo lo largo de mi carrera.

Muy especialmente al Dr. César Rivera Benítez Tutor del Curso de la Especialidad de Medicina Interna, quien fomento en mi el interés de las publicaciones médicas. Por su infinita paciencia y tiempo. Muchas Gracias

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **DEDICATORIA:**

Especialmente a mi amado esposo Ricardo Rodríguez:  
Por tu gran apoyo incondicional , comprensión, paciencia  
y sobre todo por tu amor infinito, en toda mi trayectoria  
profesional.

A mi madre y mejor amiga:  
Por tus invaluable consejos y por la mejor herencia que  
me has dejado: mi carrera a base de tus sacrificios y desvelos.  
Muchas gracias mamá.

A mi padre:  
A quien estoy segura sigo siendo uno de sus mayores orgullos y  
porque donde estés siempre estarás a mi lado.  
En tú memoria PAPA.

A mis hermanos Martín, Carlos e Isaim:  
Que esta tesis les sirva de ejemplo y motivación de seguir  
adelante en la vida.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONTENIDO

	PAGINA:
CASO CLINICO.....	02
ESTUDIOS DE GABINETE .....	03
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO .....	05
DISCUSIÓN .....	06
REVISIÓN MONOGRÁFICA .....	09
BIBLIOGRAFÍA .....	25

## CASO CLINICO

Paciente masculino de 21 años de edad, originario y residente en el Estado de México. Radicó durante 10 años en San Luis Potosí (de los 3 a los 13 años). COMBE negativo. Sin contacto con aves. Sin actividad sexual. Padecimiento actual de 5 años, al presentar ganglios en región retroauricular bilateral 2x2 cm, cadena yugular anterior, submaxilares y axilares menores de 1 cm, móviles, no dolorosos; sin otra sintomatología acompañante, permaneciendo sin cambios durante 6 meses, hasta aumentar de tamaño los ganglios retroauriculares aproximadamente a 4x4 cm, náusea, vómito postprandial inmediato y dolor abdominal generalizado de tipo cólico, acompañado de evacuaciones diarreas, líquidas, en número de dos a tres veces al día, aproximadamente de 400 ml, fétidas, sin moco ni sangre, con pujo y tenesmo sin fiebre. Permaneció 1 año con diarrea intermitente y dolor abdominal. Se descarta enfermedad linfoproliferativa. Posteriormente 3 años después del inicio de su padecimiento presenta síndrome febril y tumoración en fosa iliaca derecha y con diagnóstico de abdomen agudo se le interviene quirúrgicamente, se diagnóstica coccidioidomycosis intestinal recibiendo tratamiento con itraconazol y ketoconazol durante 6 meses sin mejoría. Después del tratamiento con antimicóticos a los 4 meses presenta fistulas en fosa iliaca derecha y región glútea con drenaje material verdoso fétido, en cantidad abundante, recibiendo tratamiento con dieta enteral y antibioticoterapia. Persiste la fistula en fosa iliaca derecha y en forma empírica se inicia tratamiento antifímico por 18 meses sin mejoría del cuadro clínico por lo que es internado en el servicio de Infectología del Hospital General de México. Durante su evolución de 5 años tuvo pérdida de peso de 13 kg. A la E.F: T/A :120/80 FC:88x' FR: 18x' T: 37 C°. Cuello con ganglios cervicales, en cadena yugular menores de 1 cm, móviles, no dolorosos, de consistencia blanda, renitentes, cardiopulmonar normal; abdomen, presencia de fistula en fosa iliaca derecha, con drenaje de material verdoso no fétido, en escasa cantidad, no visceromegalías, líquido de ascitis libre en cavidad y peristalsis normal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ESTUDIOS DE GABINETE Y LABORATORIO

Se realizaron los siguientes estudios: Prueba de ELISA para VIH negativa, PPD, coccidioidina, histoplasmina y reacción cutánea para blastomycosis negativas así como las pruebas de precipitinas y ELISA para dichos agentes. Se cultivaron las secreciones y fluidos corporales para bacterias y hongos sin tener desarrollo, BAAR de orina y esputo fueron negativos. Reacciones febriles negativas. LCR citoquímico normal, tinta china, tinción de Gram, cultivos para hongos y bacterias sin desarrollo, BAAR negativo. El antígeno capsular sérico para criptococo fue negativo. En el tránsito intestinal se observan engrosamiento de los pliegues de la mucosa en duodeno, yeyuno e ileo terminal con pérdida de las vellosidades. (Fig. 1A,B). TAC de abdomen con datos sugestivos de colitis inespecífica; el duodeno, yeyuno y el íleo proximal y el medio están dilatados con engrosamiento de la pared que sugieren proceso inflamatorio. Fistulografía: comunicación derecha con la última porción del duodeno (Fig. 2).

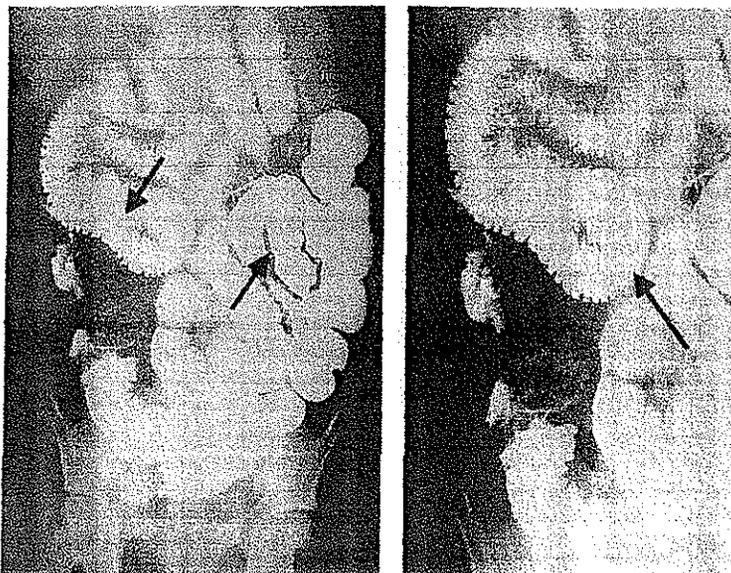


Figura 1 (A,B) Datos de colitis inespecífica. La flecha señala el engrosamiento de los pliegues de la mucosa con pérdida de las vellosidades.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

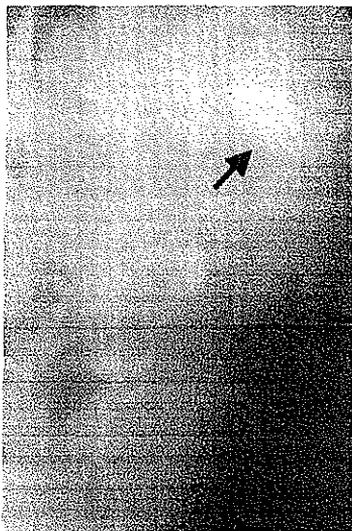


Figura 2. Fistulografía comunicacion enterocutanea hasta la tercera porcion del duodeno. La flecha indica el paso del medio de contraste a la camara gastrica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ESTUDIO HISTOPALOGICO

La biopsia de sigmoides e ileo, reportó una gran reacción granulomatosa severa, células gigantes multinucleadas y linfocitos entre las que hay numerosas esporas que miden entre 3 y 20 micras; se realizó la tinción de mucicarmin con refuerzo del contorno de la pared capsular, compatible con criptococcosis intestinal (Fig. 3) El diagnóstico final fue criptococcosis intestinal primaria.

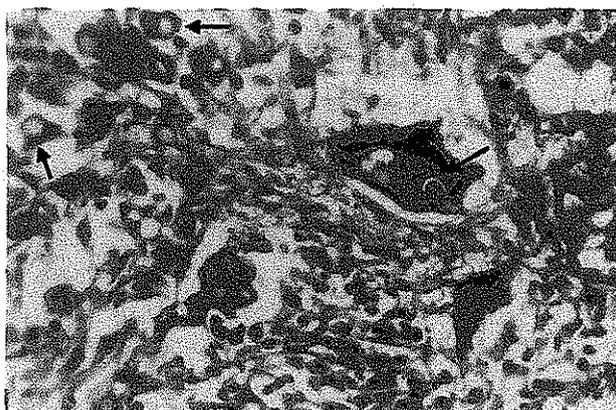


Figura 3 . Tinción de mucicarmin. La flechas señalan el reforzamiento de la pared capsular y del citoplasma del microorganismo, con apariencia concéntrica y coloración rojiza intensa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

La criptococcosis es una micosis profunda oportunista. Existen dos variedades de *C. neoformans* y 4 serotipos basados en las epítopes capsulares. Hay 19 especies dentro del género de *criptococcus*. El más estudiado es la especie de *C. neoformans* con dos variedades *C. neoformans* variedad *neoformans* y *C. neoformans* variedad *gattii*. La variedad *neoformans* puede tener serotipos A-D y la variedad *gattii* tiene los serotipos B-C.<sup>13</sup> En los pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida) el agente etiológico en un 99% de los casos es el *C. neoformans* var. *neoformans*. Por lo que es más frecuente la presentación de *C. neoformans* var. *gattii* en pacientes inmunocompetentes.

La criptococcosis afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos y con mayor prevalencia en pacientes con VIH hasta 5-10%. La enfermedad pulmonar ocurre en un 30-40%,<sup>11</sup> siendo la principal vía de entrada. La afección a partes blandas en forma localizada es infrecuente y en otras localizaciones es rara, sin enfermedad sistémica.<sup>1,9</sup> La infección por criptococcosis extrapulmonar ocurre en un 2.3% de los pacientes VIH positivo y en un 14.3% en pacientes VIH negativos.<sup>9</sup>

Diferentes autores han descrito casos de criptococcosis diseminada y localizada en pacientes sin VIH. Moosa, y col, realizaron un estudio retrospectivo de 1991 a 1994 reportando 65 pacientes con meningitis criptococcosica; 44 VIH positivos y 21 VIH negativo demostrando la misma prevalencia tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes.<sup>9</sup>

Es muy raro la forma localizada a nivel intestinal y sobretodo en pacientes VIH negativo. Washington K, y col, reportaron un caso de criptococcosis gástrica por biopsia endoscópica en un paciente VIH positivo con criptococcosis pulmonar, adicionalmente realizaron una revisión de 23 autopsias en pacientes VIH con criptococcosis diseminada y pulmonar con manifestaciones gastrointestinales, reportando 10 diferentes

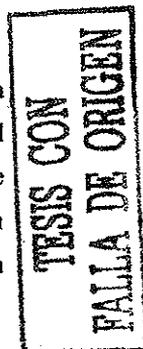
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

sitios de afección a nivel gastrointestinal: en esófago (tres), colon (tres), ileo terminal (uno), estomago (uno), vesícula (uno) e intestino delgado además de Sarcoma de

Kaposi.<sup>14</sup> Otro estudio realizado por Chalasani, y col, reportan tres casos de criptococcosis a nivel gastroduodenal en pacientes VIH positivos.<sup>15</sup> Refieren que la afección gastrointestinal puede ser la manifestación inicial de criptococcosis diseminada en pacientes con VIH positivos. Dali JS, y col, reportan otro caso de criptococcosis gastrointestinal en un paciente de 63 años que recibió prednisona como tratamiento para hepatitis crónica y cirrosis. Los estudios patológicos revelaron necrosis y numerosos criptococos en colon, mesenterio y piel.<sup>16</sup> Como se hace mención en estos estudios se han descrito casos de criptococcosis gastrointestinal como parte de una afección sistémica en pacientes con VIH positivos o con algún tipo de inmunocompromiso. Nosotros reportamos un caso de criptococcosis intestinal primaria en un paciente sin VIH y no inmunocomprometido. Hasta el momento no se ha establecido la forma de entrada al tracto intestinal; se ha sugerido la vía portal y la vía linfática *sin embargo ambas hipótesis no han sido suficientemente documentadas.* Aunque

la criptococcosis puede ocurrir tanto en animales como en humanos, la transmisión de animales a personas no ha sido documentada aún después de la ingestión de leche no pasteurizada producida por ganado con mastitis criptococcica . Mauro M, y col reportaron un caso aislado de criptococcosis en sigmoides en un paciente inmunocompetente simulando un pólipo adenomatoso.<sup>7</sup> Este tipo de lesión fue la primera en su clase reportada en la literatura médica.

La patogenicidad esta determinada por la cápsula que impide la fagocitosis y la activación del complemento y por la enzima feniloxidasasa que contribuye al especial neurotropismo del hongo. Cuando el criptococco se disemina a los pulmones se desencadena una respuesta de inmunidad celular y humoral del huésped, que en algunos pacientes inmunocompetentes es suficiente para controlar la infección. En modelos experimentales se ha demostrado que la resistencia a la infección parece



depender de la activación de los macrófagos y neutrófilos por parte de los linfocitos T sensibilizados, además de una buena respuesta humoral con anticuerpos opsonizantes. En pacientes más susceptibles a la infección por este hongo presentan una alteración de

la inmunidad celular o humoral, por lo que el microorganismo no es eliminado por los mecanismos de defensa cuando penetra las vías respiratorias, progresando hacia el pulmón y diseminándose por vía hematógena hasta el sistema nervioso central (SNC); siendo esta la localización más frecuente, produciendo cuadros de meningitis o meningoencefalitis.<sup>13</sup>

Al parecer la presentación de criptococcosis intestinal primaria en nuestro paciente es de una evolución crónica con una fase inicial de primoinfección intestinal primaria con respuesta ganglionar e inflamatoria y persistencia de la reacción granulomatosa intestinal, provocando perforación a nivel del duodeno y persistencia de la infección a través de la fistula.

Debido a las formas de presentación inespecíficas el diagnóstico clínico es difícil, por lo que el diagnóstico definitivo es el histopatológico. Debe de seleccionarse la muestra adecuada según el sitio de infección. La biopsia fue obtenida de fleo y sigmoides. En este caso se utilizó la tinción de mucicarmin que refuerza la cápsula de rojo rosáceo. El tratamiento de elección es la anfotericina B (0.5-1 mg/kg de peso/día) durante 6-10 semanas. El fluconazol es utilizado en pacientes inmunocompetentes con afección sistémica y localizada a dosis aproximadas de 200-400mg/día durante 24-36 meses. En algunos casos se utiliza el tratamiento con anfotericina B (0.7-1 mg/kg de peso/día) más 5- flucitosina (100mg/kg de peso/día) durante 6-10 semanas seguida con dosis de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día.<sup>17</sup>

Al paciente tratado se le administro anfotericina B (1mg/kg de peso/día) más 5-fluocitosina (100mg/kg de peso/día) durante 10 semanas con dosis de fluconazol 200mg/día como mantenimiento. Evolucionando en forma satisfactoria con cierre de la fistula entertocútea en fosa iliaca derecha.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REVISIÓN MONOGRÁFICA

La criptococcosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme redondo u oval encapsulado (3.5-8  $\mu\text{m}$ ) denominado *Cryptococcus neoformans*, fue descubierto hace aproximadamente 100 años por Sanfelice, quién aisló originalmente el microorganismo de un jugo de melocotón. Busse y Buschke aislaron al criptococco de la tibia de una mujer de 31 años de edad. En 1905 Von Hansemann presentó el primer reporte de meningitis por criptococco. Una gran parte de los casos de criptococcosis pulmonar fue descrita por Baker y Haugen. Tras varios años de controversias sobre la nomenclatura de *C. neoformans* se establecieron una gran variedad de nombres como *Saccharomyces neoformans*, *Blastomyces neoformans*, *Cryptococcosis humans* y *Torula histolytica*; eliminando los términos de torulosis, European blastomycosis y torula meningitis. En 1976 Kwon-Chong descubrió dos estados de basidioporados denominados *Fillobasidella* y *F. bacillispora*.

Existen dos variedades de *C. neoformans* y 4 serotipos basados en las epítipes capsulares. Hay 19 especies dentro del género de *criptococcus*. El más estudiado es la especie de *C. neoformans* con dos variedades *C. neoformans* variedad *neoformans* y *C. neoformans* variedad *gattii*. También se han reportado casos de otras especies que son extremadamente raras: *C. albidus* y *C. laurentii*. La variedad *neoformans* puede tener serotipos A-D, AD y la variedad *gattii* tiene los serotipos B-C.<sup>44</sup>

El *C. neoformans* variedad *neoformans* ha sido asilado de la tierra y de aves. Crece y se nutre de componentes nitrogenados asociados al guano de las aves. Las palomas y diversas aves se convierten en hospederos o vectores indirectos que mantienen al microorganismo pero no adquieren la enfermedad, atribuido entre otras cosas al estado inmune y a la temperatura corporal que es de 40-42° C, a la cual el *C. neoformans* se puede reproducir pero es poco virulento a esa temperatura. El *C. neoformans* variedad *gattii* ha sido encontrada en las flores de eucalipto. (Tabla 1)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Comparación de las variedades del *Cryptococcus neoformans*

Comparación de 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>
Telemorfismo	Filobasidiella <i>neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	Filobasidiella <i>neoformans</i> var. <i>baclispom</i>
Ecología	Suelo y guano de aves	Arboles de eucalipto
Distribución geográfica	Cosmopolita	Tropical (Sureste de California, Australia, Sureste de Asia y Africa)
Producción de fenil-oxidasa	Si	Si
Asimilación de malato	Si	Si
Cápsula	Si	Si
Susceptibilidad a canavanina	Si	No
Asimilación de glicina %	10 a 20	100
Serotipos	A, D y AD	By C

Fuente. Clinical Microbiology Reviews, Oct. 1995

Existen también diferencias bioquímicas: los serotipos B y C asimilan los ácidos l-málico, fumárico y succínico.

El mecanismo de la virulencia por el *criptococco* no es muy claro. Para su patogenicidad se requiere de la producción de la fenil-oxidasa, temperatura de 37°C y la presencia de la cápsula. Estas propiedades son esenciales pero no son suficientes para su virulencia. El neurotropismo por el *criptococco* no es muy claro pero involucra la evasión selectiva del huésped o enriquecimiento a través de los órganos afectados (por ejemplo, la utilización de catecolaminas son excelentes substratos de fenil-oxidasa y es abundante en el sistema nervioso central [SNC], glándula adrenal y otros órganos blanco). La patogenicidad de la cápsula se le ha atribuido al polisacárido glucoronoxilmanasa (GXM), que disminuye la respuesta inflamatoria, inhibe la fagocitosis, suprime la inmunidad celular y humoral, independientemente de su tamaño. Los cultivos para *C. neoformans* se han aislado tres antígenos: GXM, galactoxilmanasa, y la manosaproteína.<sup>41,42</sup>

La biología molecular es necesaria para entender completamente la patogénesis del *C. neoformans*. Hasta hace 5 años fue limitado solo a la relevancia del ácido desoxirribonucleico (ADN) entre las variedades. Sin embargo en años recientes los estudios se han enfocado en el análisis de la restricción de los fragmentos polimorfos con varios elementos repetitivos o del ADN mitocondrial para identificar la clase

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

aislada. También ha sido utilizado la detección del PCR amplificando la porción del ribosomal del hongo. Los métodos para separar los cromosomas del *C. neoformans* y su determinación del cariotipo han sido desarrollados para detectar las variedades del *criptococco*.

La clonación de genes del *C. neoformans* ha sido comenzada. Solo una serie de genes han sido identificados y algunos han sido secuenciados. Tabla 2

Tabla 2 . Genes clonados del *C. neoformans*

Genes

rDNA genes  
 Reductasa Dihidrofolato  
 URA5 (ornitina, monofosfato, pirofosforilasa)  
 URA3 (5'oritidina, fosfato, descarboxilasa)  
 ADE1 (fosforibosilaminoimidazole- succinocarboxamina sintetasa)  
 LEU2 (desohidrogenasa malato 3-isopropil)  
 HIS\*3 (imidazolglicerol-fosfato deshidratasa)  
 CAP (gen capsular)  
 DPO-S (gen oxidasa fenol a)  
 MTH-1 ( ? Deshidrogenasa manitol regulador)  
 NMT (N-miristol tranferasa)  
 ARF (factor ribosilación- ADP)  
 Actina  
 Beta-tubulina  
 TRPI (isomerasa antranilato fosforibosil)  
 MAT alfa locus  
 Sintetasa timidilato

Fuente. Clinical Microbiology Reviews, Oct. 1995

Anteriormente el *criptococco* era raro y afectaba solo a pacientes con alguna enfermedad de base y alteración de la inmunidad celular (neoplasias, lupus eritematoso sistémico, transplantes de órganos sólidos o médula ósea, diabetes mellitus, sarcoidosis, alcoholismo o aquellos que recibían tratamiento con corticoides u otra medicación inmunosupresora).

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Actualmente es una de las primeras manifestaciones clínicas de los pacientes con SIDA afectando principalmente al sistema nervioso central y a nivel pulmonar.<sup>13</sup>

La mayoría de los casos de criptococcosis en pacientes con SIDA pertenecen al *C. neoformans* var. *neoformans* serotipo A. La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas ( $<3\mu\text{m}$ ) existentes en la naturaleza que llegan hasta los alveolos atravesando las vías respiratorias generando así el primocontacto pulmonar y en los espacios alveolares, el criptococco es inicialmente confrontado por los macrófagos, dependiendo de la respuesta inmune celular del huésped y de la virulencia del criptococco se desarrolla la infección y enfermedad que la mayoría de la veces cursa de manera subclínica o asintomático, no genera una respuesta inflamatoria tan intensa como lo hacen otros hongos o microbacterias. El *C. neoformans* prolifera rápidamente si no existe una adecuada respuesta celular en especial células mononucleares, esto explica porqué los pacientes inmunocomprometidos son altamente susceptibles a la enfermedad. Los pacientes con SIDA tienen una cuenta linfocitaria de CD4 menor de 200 células/ $\mu\text{l}$ . Solo el 5 al 25% de los enfermos de SIDA presentan síntomas tos (54%), dolor pleural (46%), producción de esputo (32%), pérdida de peso (26%), fiebre (26%) y hemoptosis (18%). Otros síntomas poco frecuentes son la disnea, diaforesis nocturna y síndrome de la vena cava superior. Se han reportado manifestaciones muy raras. En un caso se reportó como "neumonía criptococcica alérgica" manifestada por urticaria, hipotensión y disnea.<sup>23</sup> Otro caso de criptococcosis pulmonar fue reportado como tumor de Pancoast.<sup>24</sup> Un caso de criptococosis pulmonar fue reportado en un paciente inmunocompetente coinfectado por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>25,26</sup> La mortalidad puede llegar al 42% en este tipo de pacientes.

Bulmer y Tacker sugirieron que la enfermedad puede iniciarse en pacientes inmunocompetentes después de una exposición crónica con el inoculo del hongo, como sucede en la coccidioidomicosis e histoplasmosis pulmonar.<sup>22</sup> En la gran mayoría de los pacientes inmunocompetentes cursan asintomáticos. El criptococco puede coexistir subyacente a otras enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar crónica; como consecuencia el aislamiento del criptococco en el esputo, las pocas o ninguna manifestaciones clínicas y la evidencia radiológica de infiltrado pulmonar deben ser interpretados cuidadosamente. No todos los pacientes reciben tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

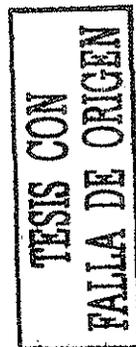
Las radiografías de tórax en la criptococcosis pulmonar puede tener nódulos pulmonares solitarios o múltiples, no calcificados, infiltrados hiliares, ocasionalmente derrames pleurales y muy rara vez cavitaciones y se han reportado casos de empiema. Lo más común es encontrar nódulos solitarios o múltiples periféricos.<sup>27,28</sup>

En los casos primarios o no diseminados los cultivos en sangre, orina, LCR, antígeno capsular pueden ser negativos. La presencia del antígeno capsular del criptococco sérico en pacientes con aparente enfermedad pulmonar es muy significativo. Los títulos del antígeno  $\geq 8$  en un paciente asintomático y con afección pulmonar nos evidencia infección pulmonar o diseminación sistémica, por lo que debe iniciarse tratamiento antimicótico.

Más del 70-90% de los pacientes con afección al sistema nervioso central presentan signos y síntomas de meningitis subaguda o meningoencefalitis como: cefalea, fiebre, cambios de personalidad, pérdida de memoria. Sin embargo algunos pacientes no presentan estas características diagnósticas. Por ejemplo algunos pacientes solo presentan cefalea intermitente por varios días.

Todos los síntomas y signos de meningitis en los pacientes con o sin SIDA son similares. Sin embargo hay tres diferencias importantes en los pacientes con SIDA. La primera es la duración más corta de los síntomas y signos en estos pacientes debido a una gran cantidad de hongos y a la pobre respuesta inflamatoria. Los pacientes inmunocompetentes persisten con esta sintomatología durante meses. La segunda los pacientes con VIH frecuentemente desarrollan un segundo sitio de infección que es detectado en piel, pulmón, sangre. La tercera pueden desarrollar otras infecciones oportunistas como *Toxoplasma gondii* o neoplasias.

Desde hace más de 50 años se han reportado casos de *C. neoformans* en la piel en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. Las lesiones pueden ser acneiformes, púrpuricas, papulas, vesiculares, nodulares, abscesos, úlceras, granulomas superficiales, lesiones equimóticas. Recientemente se han reportados casos en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos con lesiones herpetiformes, lesiones de molusco contagioso like y celulitis. Estas lesiones centinelas pueden ser la primera



manifestación de criptococcosis y casi siempre representan la diseminación de la enfermedad. También se han reportado casos de criptococcosis de piel primaria, atribuida a la inoculación accidental en el laboratorio.

Las levaduras del *C. neoformans* pueden penetrar por vía cutánea, ocasionando una criptococcosis primaria cutánea, que se inicia por la formación de un complejo primario similar al de la esporotricosis, es decir se forma un chancro o lesión inicial, constituido por linfagitis y adenitis. La afección cutánea aparece en el 10% de los pacientes con SIDA con criptococcosis diseminada y principalmente el cuello y cabeza.<sup>29,30,31</sup>

La afección a nivel genitourinario puede ser primaria o secundaria a diseminación sistémica involucrando próstata, riñones, glándula adrenal y pene. La próstata es una glándula que ha sido reconocida como un reservorio para *C. neoformans*. La infección no causa comúnmente síntomas de prostatitis, pero el criptococco ha sido aislado de tejido prostático posterior a los procedimientos urológicos. En el examen rectal pueden encontrarse datos sugestivos de prostatitis o carcinoma. El ultrasonido transrectal no aporta datos específicos. En ocasiones la próstata desempeña el papel de santuario para el criptococco, constituyendo la causa de recidivas en pacientes tratados exitosas.

La infección renal por criptococcosis puede manifestarse como pielonefritis o abscesos renales. La infección ha sido reportada en pacientes transplantados en asociación criptococcosis diseminada.

La infección en pene y vulva han sido reportados en pacientes con o sin SIDA. Las lesiones pueden manifestarse como úlceras y pseudotumores.<sup>32,33,34</sup>

La afección a nivel ocular es rara. Las manifestaciones oculares pueden ocurrir hasta en un 45% de los pacientes con meningitis criptococcosica, causando parálisis ocular, endoftalmitis, retinitis, papiledema y pérdida de la agudeza visual. Puede coexistir con citomegalovirus. El ojo también puede ser una vía de entrada para el criptococco. Se han reportado casos de transmisión de criptococcosis por trasplante de cornea y con posterior diseminación hacia SNC.<sup>35,36,37</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La afección a otros sitios es poco común sin embargo se han descrito recientemente en lesiones en glándula tiroides, testículos, laringe, faringe, miocardio, mama, rodillas, páncreas, bazo, médula ósea, etc.<sup>3,4,5,6</sup> En algunos casos con afección gastrointestinal, se han reportado como mimetismo de metástasis de carcinoma de la cabeza de páncreas y pólipo adenomatoso.<sup>7</sup>

#### DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico es difícil cuando se observan formas inespecíficas, por lo que debe realizarse una serie de pruebas analíticas complementarias, finalmente el diagnóstico se realiza por histopatología. Especialmente en aquellos pacientes con SIDA, en los que el líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele mostrar alteraciones o que son mínimas.

Los estudios para establecer el diagnóstico son: la tinción con tinta china (Fig 1); la pared del criptococco es refractaria y en ocasiones se pueden observar el movimiento de vacuolas. El hongo mide aproximadamente de 5 a 7  $\mu\text{m}$  de diámetro. Es de gran utilidad diagnóstica en la forma meningoencefálica, no así en las forma pulmonar primaria y secundaria. En la muestra de esputo, numerosos elementos pueden inducir un diagnóstico falso-positivo al examinar al fresco con KOH y la tinción de tinta china.

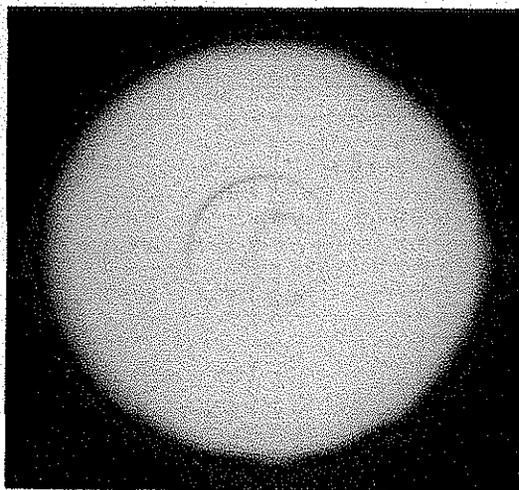


Figura 1. Tinción de Tinta china

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La tinción con mucicarmin de Mayer refuerza el contorno de la cápsula del criptococco de color rojo rosáceo. (Fig 2)

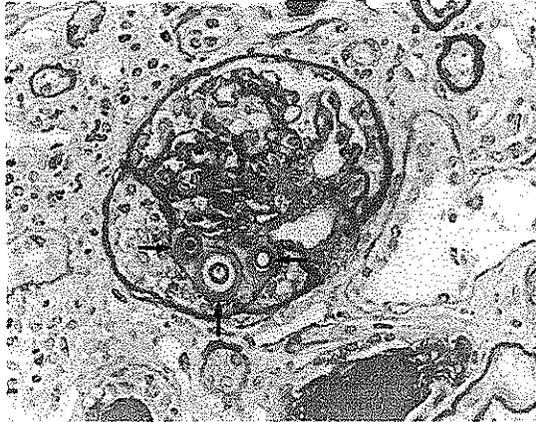


Figura 2. Tinción de mucicarmin de Mayer. Criptococcosis renal. Las flechas señalan el reforzamiento de la cápsula rosáceo intenso

Otras tinciones útiles en histopatología, como la de la metamina-plata o la del ácido periódico de Schiff (PAS) (Fig 3), permiten identificar al *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha.

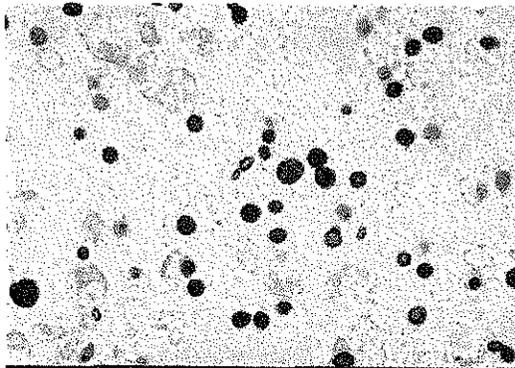


Figura 3. Tinción de metamina de plata.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Rara vez se pueden observar hifas cortas y sus filamentos. El tamaño y grosor de la cápsula están determinados genéticamente y por factores de crecimiento. El *C. neoformans* crece fácilmente en los medios de Agar Sabouraud sin ciclohexamina al cabo de 48-72 hrs de incubación. Para un crecimiento óptimo del criptococco es necesario la presencia de glucosa al 1%, tiamina  $\geq 1\mu\text{g/ml}$ ,  $\geq 1.0\text{ mg/ml}$  de glutamato, pH neutral, temperatura de 37 °C y dióxido de carbono a dosis elevadas. El *C. neoformans* var. *gattii* es más sensible a temperaturas de 40°C y en 24 hrs puede provocar su muerte. Otra de las características fisiológicas del *C. neoformans* es la elevada producción de ureasa.

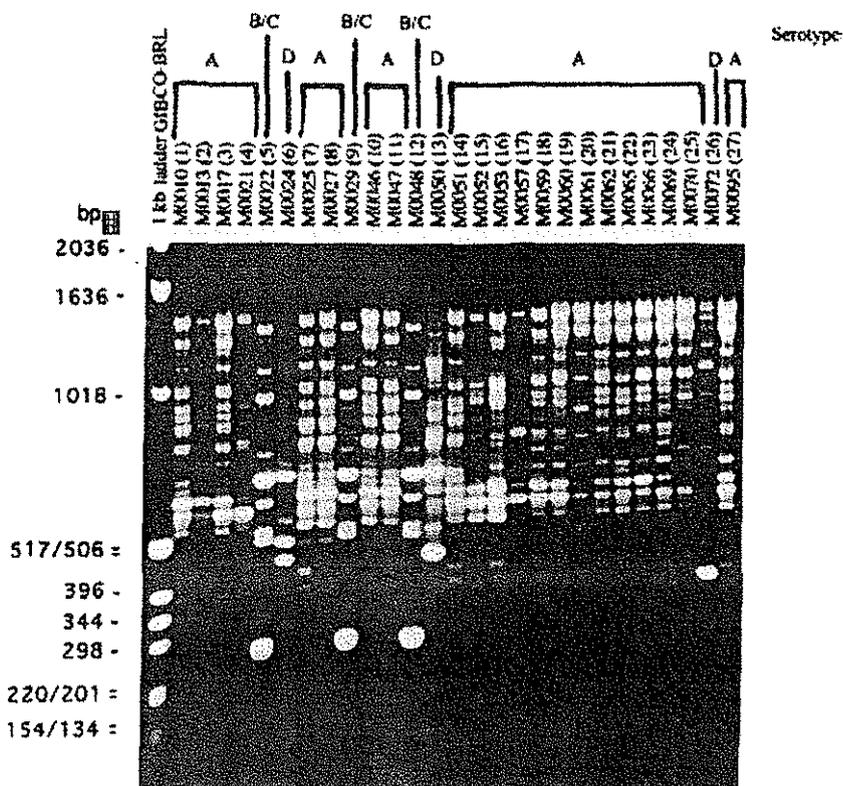
La detección del antígeno capsular es útil en las muestras de suero, LCR, orina e incluso muestras respiratorias; es común utilizar la prueba de aglutinación de látex. La aglutinación positiva a dilución 1:4 es fuertemente sugestiva de infección por criptococco. Los títulos de  $\geq 8$  indican actividad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con SIDA presentan estos títulos. Es una prueba con mayor sensibilidad (95%) que los cultivos del (75%) ó el examen directo con Tinta china (50%). Los resultados falsos positivos en su mayoría son ocasionados por el factor reumatoide, el cual puede ser eliminado tratando la muestra con pronasa o ditioteitol o con EDTA. Rara vez puede dar una reacción cruzada con el *Trichosporon beigelli* u otros organismos. Los pacientes con VIH y criptococosis pulmonar primaria sin diseminación pueden dar falsos positivos. Sin embargo detectándose en el lavado bronquial títulos del antígeno capsular mayores de  $\geq 8$  y con datos clínicos puede realizarse el diagnóstico de criptococosis pulmonar. En cambio en los casos de meningitis criptocococosa los falsos positivos son muy raros y pueden ser causados por: niveles bajos del antígeno, la presencia de complejos inmunes, altos títulos del anticuerpo principalmente.

Se han desarrollado otras pruebas serológicas como los estudios de inmunoradiensayo para detectar tanto al antígeno como el anticuerpo, sin embargo son menos específicas que la prueba de aglutinación de látex. Esta prueba no tiene reacción cruzada con el factor reumatoide.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El uso de las técnicas moleculares son una alternativa de las infecciones fúngicas de difícil diagnóstico. Varias de las pruebas han sido diseñadas para la identificación del serotipo, variedad y cepa del *C. neoformans*. El estudio genómico del ADN es realizada por medio de la restricción de la endonucleasa, separada por electroforesis e hibridación con las siguientes pruebas CND1.7 y la CND 1.4 respectivamente. Otras pruebas que pueden identificar las cepas del criptococco es la prueba del plásmido UT-4p y el gen URA5 y el elemento repetitivo CRNE-1 y la prueba sencilla del ADN.

El PCR es una de las primeras pruebas más específicas. Puede identificar las cepas del criptococco mediante RFLP genómico y el ADN mitocondrial. (Fig 4)



Primer: M13

Figura 4. Separación por electroforesis del PCR. Las diferentes variedades del *C. neoformans*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TRATAMIENTO

### ANFOTERICINA

La anfotericina B es un macrólido estudiado en los últimos 35 años. Utilizada principalmente en la criptococcosis diseminada. Posteriormente aplicada en todos los tipos de criptococcosis. Debido a su alta toxicidad el período de tratamiento y dosis son reducidas, por lo que es asociada a la 5-fluocitosina. Sus efectos colaterales incluyen desequilibrio de los electrolitos principalmente por potasio y nefrotoxicidad. Actualmente se han desarrollado nuevos tipos de anfotericinas menos tóxicas y bien toleradas a dosis altas, como la presentación lipídica, liposomal, coloidal, complejo lipídico y las aplicaciones intralipídicas.<sup>19,38,39</sup>

La actividad de la anfotericina B está dada por su afinidad al unirse con el ergosterol componente de la membrana celular del criptococco. La permeabilidad de la membrana celular se incrementa al adherirse con la parte lipofílica de la pared del hongo ocasionando fuga de los componentes intracelulares y por último su muerte. Desafortunadamente la anfotericina B también se une en menor grado al colesterol. Se distribuye a nivel de hígado, bazo, pulmón, riñones, músculo, piel y glándula suprarrenal. Se han encontrado concentraciones de anfotericina en peritoneo, pleura y líquido sinovial. En el LCR se ha encontrado de 2 a 4% y en algunas veces es indetectable. El metabolismo de la anfotericina no es muy claro. La anfotericina B se une en un 91 a 95% de las proteínas. En ausencia de insuficiencia hepática o renal no son detectables los metabolitos. La eliminación es bifásica, inicialmente la vida media es de 24-48 horas con una subsecuente fase terminal de la vida media de 15 días. La administración por vía oral es menor del 5% e ineficaz.

Las dosis intravenosas son de 0.25 a 1.0 mg/kg/día, las más utilizadas son de 0.4 a 0.7 mg/kg/d diluida en solución glucosada al 5%. La dosis máximas son de 1.2 mg/kg/día., se recomienda realizar una dosis de prueba para evitar las reacciones de hipersensibilidad (1 mg en 50 ml de glucosa al 5% en 20 minutos), durante este tiempo se deben monitorizar los signos vitales del paciente.

Las reacciones agudas son frecuentes en más del 50%, caracterizado por fiebre, escalofríos, cefalea, náusea y malestar general. La premedicación con aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno o difelhidramina pueden disminuir este tipo de reacción.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Adicionalmente se puede agregar 25 mg de hidrocortisona a la infusión, disminuyendo así las reacciones febriles. La tromboflebitis también es muy común con la administración de anfotericina B por lo que se recomienda para disminuir esta reacción el uso de 1000/L de heparina en la infusión así como una vía central venosa. La náusea y el vómito generalmente son manejados con la administración de fenotiacinas como la proclorperacina o prometacina. La hipocalcemia es un efecto collaterale frecuente en pacientes con daño renal.

La nefrotoxicidad puede ocurrir en más del 80% que reciben anfotericina manifestada por azoemia, desequilibrio hidroelectrolítico (K y Mg) y disminución en la función renal. El mecanismo no está aún bien definido. La acidosis tubular renal también ha sido asociada con la anfotericina. Se sugiere para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad mantener volúmenes intravasculares con suplementos de sodio inhibiendo así el sistema de feedback. Debe administrarse bolos de solución salina de 500 a 1000ml antes de la administración de la anfotericina. Cuando la creatinina sérica es mayor de 3 mg/dl deben disminuirse la dosis, descontinuarse o ser sustituida por la forma lipídica para preservar la función renal. Las dosis máximas acumulada es de 4 a 5 gr.

La anemia normocítica normocromica con disminución de la hemoglobina por debajo del 35% se ha encontrado rutinariamente en los pacientes que les aplica dosis mayores de 5 gr de anfotericina. Se ha propuesto como mecanismo a la supresión indirecta de la eritropoyetina. La concentración de hemoglobina retorna a la normalidad en meses posteriormente a su suspensión. La neutropenia y la trombocitopenia son infrecuentes.<sup>48</sup>

#### ANFOTERINA B LIPÍDICA

Recientemente se han creado nuevas variedades de anfotericina: Anfotericina B más complejo lipídico (ABLC, Abelcet), Anfotericina B más complejo de sulfato de colesteril (ABCD, Amfotec) y la anfotericina liposomal. La farmacocinética es muy diferente a la anfotericina B deoxicolato. La fórmula lipídica es liberada hacia los tejidos reticuloendoteliales como hígado, bazo y pulmón. Las dosis utilizadas en la anfotericina B liposomal son 1 a 5mg/kg, 5 mg/kg/día (ABLC), 3 a 5 mg/kg (ABCD). El uso de la anfotericina lipídica es una alternativa en aquellos pacientes con nefrotoxicidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 5- FLUOCITOSINA

La fluocitosina un análogo de la citosina formulado originalmente como agente antineoplásico. Actúa directamente sobre el RNA y DNA del criptococco, convirtiéndose en 5-fluorouracilo en citoplasma por la citosina desaminasa y incorporándolo en el ARN (ácido ribonucleico) desorganizando el código genético. Subsecuentemente el 5-fluorouracilo es convertido en 5-fluorodeoxiuridina y por último inhibe la síntesis del ADN. Las concentraciones séricas adecuadas se obtienen con la administración oral absorbiéndose más del 80% por el tracto gastrointestinal, alterándose con la administración de antiácidos y alimentos. Se distribuye en ampliamente en todo el organismo, incluyendo SNC, peritoneo y articulaciones inflamadas. Inicialmente fue usada en el tratamiento de la criptococosis meníngea con excelente penetración a nivel del SNC. Sin embargo por la alta carga de microorganismos en la criptococosis cerebral ( $10^6$  CFU/ml) hubo desarrollo resistencia a este antimicótico. Las recaídas de las meningitis se presentaron en un 30-40%. Posteriormente fue utilizada en las neumonías por criptococcus en combinación con anfotericina B actuando con diferentes farmacocinéticas y con mecanismos de acción sinérgicos, obteniendo menos resistencia a la fluocitosina y además de requerir dosis menos tóxicas de anfotericina.

Algunos de los efectos colaterales más frecuentes de la fluocitosina son: diarrea, náusea y vómito. Ocasionalmente puede provocar alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. También pueden presentar rash y eosinofilia. La supresión de la médula ósea es una de complicaciones más severas (neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia) sobre todo en los pacientes con SIDA. La toxicidad se puede desarrollar a partir de la segunda semana de tratamiento. Solo esta disponible en vía oral. La dosis para infecciones severas es de 100mg/kg/día dividida en cuatro dosis. En los pacientes con depuración de creatinina mayor de 50 ml/min deben recibir dosis 25mg/kg cada 6 hrs. En los pacientes con depuración de creatinina de 25 a 50 ml/min debe reducirse la dosis a un 50% y los pacientes con depuración menor del 25% se reduce la dosis hasta un 25%. La pico se obtiene de 1 a 2 horas, posterior a la ingesta por vía oral, la concentración terapéutica debe mantenerse entre 50-80 mcg/ml. Las

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

concentraciones subterapéuticas menores de 25mcg/ml puede provocar resistencia a la fluocitosina. <sup>20,40,41,45</sup>

#### AZOLEZ Y TRIAZOLES

Los azoles incluyen a los imidazoles (ketaconazol) y triazole (fluconazol, itraconazol, posaconazole) ambos actúan inhibiendo el citocromo P-450 por la acción de la enzima lanosterol 14-alfa-demetilasa la cual es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo interrumpiendo su biosíntesis causando daño significativo de la membrana por incremento de la permeabilidad y por último causando lisis y muerte celular .

Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de los esteroides que los imidazoles.

Los triazoles, itraconazol y fluconazol tienen diferentes farmacocinéticas. El fluconazol esta disponible en vía oral e intravenosa . En comparación a otros azoles el fluconazol no modifica su biodisponibilidad con la ingesta de alimentos o el pH gástrico. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 4 a 8 µg/ml después de dosis repetitivas de 100 mg de fluconazol. Se unen a las proteínas de 10 a 12% , penetra fácilmente en todos los líquidos corporales. Las concentraciones en el LCR son de 50-90% de los valores en plasma. Debe ajustarse la dosis en aquellos pacientes con compromiso de la función renal. En cambio el itraconazol tiene baja biodisponibilidad con el ayuno prolongado, ingesta de alimentos y también en quienes tienen menor acidez gástrica. Más del 90% de su une a las proteínas plasmáticas. En el LCR no detectan niveles del medicamento y con muy baja concentración en la orina. Se metaboliza principalmente por la vía hepática.

Los triazoles generalmente son bien tolerados en la mayoría de los pacientes. Los efectos colaterales más frecuentes son los gastrointestinales incluyendo: nausea, dolor abdominal, vómito y diarrea. Otros relativamente frecuentes son el rash y la cefalea. Puede haber elevación discreta elevación de las pruebas de función hepáticas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

aproximadamente de 1 a 7%, las transaminasas se pueden elevar ocho veces por arriba de su valor normal. Se han reportado casos de alopecia en tratamientos a largo plazo y a dosis muy altas, siendo reversible al disminuir las dosis o suspender el fluconazol. Las dosis de itraconazol de 600 mg/día pueden ocasionar efectos de aldosteronismo-like acompañado de hipertensión, hipocalcemia y edema periférico. Las dosis del fluconazol son de 200-800 mg dependiendo de la severidad de la infección por el criptococco. Se recomienda disminuir la dosis al 50% cuando la depuración de creatinina sea de 20 a 50ml/min. En los pacientes con depuración de creatinina menor de 20ml/min debe disminuirse la dosis al 75%.

Las dosis de itraconazol son de 100 a 400 mg por día. La concentración terapéutica sérica es mayor de 1 mcg/ml

El posaconazole es un nuevo triazole con amplio espectro contra *Candida* spp., *C. neoformans*, *Aspergillus* spp., *Fusarium solani*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*. Se ha demostrado que se incrementa su eficacia al combinarse con fluocitosina.<sup>20</sup>

Algunos estudios han demostrado que la terapia coadyuvante con la interleucina-12 o el interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) actuando en forma sinérgica con la anfotericina B en los casos de criptococcosis en ratones.<sup>21,46,47,49,50</sup>

#### PREVENCIÓN

La criptococcosis es una enfermedad difícil de prevenir, pues ocurre durante severos estados de inmunocompromiso. Hay una posibilidad de prevenir la criptococcosis en grupos de alto riesgo con fluconazol.

La inmunidad activa en forma de vacuna es una estrategia ideal, sin embargo las vacunas basadas en polisacáridos siempre han tenido muy pobre inmunogenicidad. La vacuna conjugada con toxoide tetánico-GXM tiene altamente inmunogenica y con alta afinidad IgG con la subsecuente aparición de anticuerpos en ratones.

La prevención pasiva es llevada a cabo con anticuerpos monoclonales humanos en pacientes pediátricos con SIDA disminuyendo el riesgo de infección.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La resistencia a la 5-fluocitosina y al fluconazol son raras hasta 1-4%. Por lo que darse tratamiento como monoterapia o combinado. El medicamento de elección es la anfotericina B a dosis (0.5-1 mg/kg de peso/día) por periodos de 6 a 12 semanas o en combinación con itraconazol 400 mg/día, anfotericina 200-400mg/día, 5-fluocitosina (75mg/kg de peso/día). Dependiendo del sitio de infección sistémica o localizada, se pueden usar dosis de tratamiento intensivo y posteriormente dosis de mantenimiento. La anfotericina B es muy eficaz a dosis elevadas sin embargo su alta toxicidad limita su uso. Se han descubierto una nueva variedad de anfotericina B-718 encapsulada por nanoesferas lipídicas que utiliza un sistema de dispersión coloidal además de su bajo peso molecular que le permite llegar a los sitios de inflamación.<sup>19</sup> El pasaconazole es un nuevo antimicótico el cual se ha observado es muy potente in vitro como in vivo utilizándose dosis (2mg/kg de peso/día) durante 10 días.<sup>20</sup>

#### PRONOSTICO.

La sobrevida media para un paciente con SIDA es de 9 meses con criptococcosis meníngea comparado con los dos meses de vida de los pacientes con cancer. Similarmente el 78% de los pacientes con SIDA y 43% de los pacientes con alguna neoplasia ambos con la infección controlada. Otros factores pronostico son el órgano blanco afectado inicialmente, la carga de criptococcus, los títulos del antígeno capsular y la reacción inflamatoria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Vilchez RA, Linden P, Lacomis J et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non aids patients. *Chest* 2001; 119(6): 1865-1869
- 2.- Pappas PG, Perfect RJ, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients in the era of Effective Azole Therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33: 690-699
- 3.- RibasAT, MatanzasGI, SalasVS y col. Criptococcosis de partes blandas mediante punción por aspiración con aguja fina. I Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Comunicaciones libres. León, España 1997. <http://www.conganat.org/icongreso/comunic/com011>
- 4.- Bosch X, Robert R, Font J, et al. Bilateral Cryptococcosis on the Hip. A case report. *J. Bone Joint Surg Am* 1994; 76-A(8):1234-1238
- 5.- Mandreker RS, Pinto RGW, Rebello M, et al. Cryptococcosis of the spleen: Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1997;18:471-472
- 6.- Costello C, Thompson G, Sonato N et al. Imágenes in haematology. Overwhelming cryptococcal infection detected by bone marrow. *Br J Haematol* 1999;105(4):851
- 7.- Gopalan R, Simsir A. Disseminated Cryptococcosis Mimicking Metastatic Carcinoma: Diagnostic by fine Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol* 2001;45:279-280
- 8.- Melato M, Gorji N. Primary intestinal cryptococcosis mimicking adenomatous polyp in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1592-3.
- 9.- Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal Meningitis in Durban, South Africa: A Comparison of Clinical Features Laboratory Findings, and Outcome for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV- Negative Patients. *Clin Infect Dis* 1996;24:131-4
- 10.- Meyomas MC, Roux P, Bollen D et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):628-633
- 11.- Polan R, Gero B. Omental cryptococcosis related to HIV infection. *Applied Radiology* 1998;27(11): 67-68

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

- 12.- Mulanovich EV, Dismukes EW, Markowitz N. Cryptococcal Empyema: Case marrow. *Br J Heamatol* 1999;105(4):851 Report and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:1396-8
- 13.- Thomas GM, Perfect JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS 100 Years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:515-548
- 14.- Washington K, Gottfried MR, Wilson ML. Gastrointestinal cryptococcosis. *Mod Pathol* 1992;5(2):211
- 15.- Chalasani N, Wilcox CM, Hunter HT. Endoscopic features of gastroduodenal cryptococcosis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1997;45:315-7
- 16.- Daly JS, Porter KA, Chong FK, Robillard RJ. Disseminated, nonmeningeal gastrointestinal cryptococcal infection in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 1990;85(10):1421-417.- Saag MS; Graybill RJ; Larsen RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-8
- 17.- Saag MS; Graybill RJ; Larsen RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-8
- 18.- Ronaldo R, Adrelirio JR. Clinical Epidemiological Study of 171 cases of Cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369-80
- 19.-Mohammad AH, Shigefumi M, Hiroshi K et al. Efficacy of NS-178, a Novel Lipid Nanosphere-Encapsulated Amphotericin B, against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1722-25
- 20.- Barchiesi F, Schinizzi AM, Najvar LK et. Interactions of Posazole and Fluocytosine against *Cryptococcus neoformans* . *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(5):1355-59
- 21.- Clemons KV, Lutz JE, Stevens DA. Efficacy of Recombinant Gamma Interferon for Treatment of Systemic Cryptococcosis in SCID Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(3): 686-89.
- 22.- Bulmer GS, Tacker JR. Phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* by alveolar macrophages. *Infect Immun* 1975;11:73-79

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 23.- Gerstenhaber MA, Weiner B, Morecki R et al. "Allergic" cryptococcal pneumonia. *Lung* 1977;154:195-99
- 24.- Mitchell DH, Sorrell. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Clin Infect Dis* 1992;14:1142-44
- 25.- Kahn FW, England DM, Jones JM. Solitary pulmonary nodule due *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Med* 1985;78:677-81
- 26.- Mayank CP, Miller A, Aslam et al. *Cryptococcus neoformans* and *mycobacterium tuberculosis* infection occurring simultaneously in an immunocompetent host. *CHEST* 2001; 120(4) suppl 345
- 27.- Roebuck JD, Fischer AD, Currie JB. Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest radiography. *Thorax* 1998;53:554-57
- 28.- Mulanovich EV, Dismukes EW, Markowitz N. Cryptococcal Empyema: Case Report and Review. *Clin Infec Dis* 1995;20:1396-8
29. - Cooper DC, Houston HS. Disseminated Cryptococcosis. *Infec Med* 2002;19(4):159
- 30.- Sánchez AB, Rodríguez PJ, Romero G. Cryptococcal cellulitis in immunocompetent host. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(1): 109-112
- 31.- Emme LD, Gurevich AW. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(5):844-50
- 32.- Larsen RA, Bozzette AM, McCutchan JC et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Am Intern Med* 1989;111:125-28
- 33.- Caballanes RL, Caballanes RA. Primary cryptococcal prostatitis in an apparently uncompromised host. *Prostate* 1999;39(2):119-22
- 34.- Wise JG, Talluri SG, Marella KV. Fungal Infections Of The Genitourinary System: Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):701-18
- 35.- Fay PM, Strominger MB. Wall-eyed bilateral ophthalmoplegia in central nervous system cryptococcosis. *J. Neuroophthalmol* 1999;19(2):133-35
- 36.- Rajagopalan S, Fong DS, Boyapalli R. Photo quiz. Choroidal lesions of disseminated cryptococcosis. *Clin Infec Dis* 1997;24(6):1079

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 37.- Gandhi SA, McMeeking AA, Friedberg D et al. Cryptococcal choroiditis in a patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):1193-94
- 38.- Saags MS, Powderly WG, Cloud GA et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-89
- 39.- Coker RJ, Viviani MA, Gazzard BG et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients with AIDS 1993;7:829-35
- 40.- Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: New insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. 1992 *Clin Infect Dis* 15:1003-1018.
- 41.- Patel R: Antifungal Agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. 1998 *Mayo Clin Proc* 73:1205-1225.
- 42.- Miller PG, Puck J. In vitro human lymphocyte responses to cryptococcus neoformans. Evidence for primary and secondary responses in normals and infected subjects. *J Immunol* 1984;133(1):166-72
- 43.- Goldman D, Song X, Kitai R et al. Cryptococcus neoformans: Induces Macrophage Inflammatory Protein 1a (MIP-1a) and MIP-1b in Human Microglia: Role of Specific Antibody and Soluble Capsular Polysaccharide. *Infect Immun* 2001;69(3):1808-15
- 44.- Grosse P, Tintelnot K, O Söllner et al. Encephalomyelitis due to Cryptococcus neoformans var gattii presenting as spinal tumour: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:113-16
- 45.- Kauffman CA, Carver PL: Antifungal agents in the 1990's: current status and future developments. *Drugs* 1997; 53:539-549.
- 46.- Kauffman CA, Carver PL: Use of azoles for systemic antifungal therapy. *Adv Pharmacol* 1997;39:143-189
- 47.- Le TP, Tuazon CU, Levine M: Resistance to fluconazole and amphotericin B in a patient with AIDS who was being treated for candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:649-650
- 48.- Lin AC, Goldwasser E, Bernard EM, et al: Amphotericin B blunts erythropoietin response to anemia. *J Infect Dis* 1990;161:348-351.
- 49.- Terrell CL: Antifungal Agents. Part II. The Azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78-100.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

50.- Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al: Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;19:741-745.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA