



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS  
PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS POR *Cryptococcus* CON Y  
SIN INFECCIÓN POR VIH”**

**T E S I S D E P O S G R A D O**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
**INFECTOLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. MARCO ISAAC BANDA LARA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA**

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**PRESENTA:**  
MARCO ISAAC BANDA LARA

**ASESOR DE TESIS:**  
DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA



## AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes por permitirme ayudar en su recuperación.

A mi esposa por ser la razón y motivación en mi vida.

A mi hija Ana por cederme de su tiempo en sus primeros años para realizar mi preparación.

A mis padres y mis suegros por ser ejemplo de vida.

A mis profesores de quienes he aprendido más que habilidades clínicas o académicas.

Al Hospital General de México por haberme dejado ser parte de su historia y poder egresar orgulloso y seguro de mi formación.

Gracias.



## ÍNDICE

Resumen	4
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Pregunta de investigación	19
Objetivos	19
Material y métodos	19
Resultados	21
Conclusiones	77
Discusión	79
Bibliografía	80



## RESUMEN

### Introducción:

La criptococosis es una infección invasiva por hongo causada por *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii*, cuya prevalencia ha incrementado en pacientes inmunocomprometidos; los cuadros más severos involucran afección del sistema nervioso central. Hasta el momento no se han realizado estudios comparativos de esta infección en pacientes con y sin inmunocompromiso asociado a virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

### Objetivo:

Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes con y sin infección por VIH que presentaron meningoencefalitis por criptococo al momento del ingreso, complicaciones desarrolladas asociadas a la enfermedad y tratamiento, así como el desenlace de su padecimiento.

### Material y Métodos:

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo de casos. Población: pacientes con diagnóstico de criptococosis de sistema nervioso central mediante prueba de tinta china, antígeno capsular o cultivo de *Cryptococcus* en líquido cefalorraquídeo (LCR) atendidos en el servicio de Infectología del Hospital General de México. Edad: adultos mayores de 18 años. Tamaño y tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos encontrados en expedientes que cumplan criterios de inclusión. Variable Independiente: Diagnóstico de criptococosis. Variables Dependientes: Características demográficas, clínicas, y microbiológicas, complicaciones asociadas al tratamiento y la infección, desenlace clínico de la infección y supervivencia global. Análisis: Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión y se verificó normalidad de los datos. El análisis univariado para variables continuas fue realizado con prueba de T y para variables nominales con  $X^2$ .

### Resultados:

Se encontraron 40 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, 38 fueron hombres (95%) y 2 mujeres (5%). La media de edad fue de 32 años y la mediana de 30.5 años. 6 pacientes (15%) tuvieron VIH negativo mediante prueba de ELISA y 34 pacientes (85%) VIH positivo con prueba de ELISA y confirmatoria con Western Blot. En cuanto al cuadro clínico, la cefalea prácticamente se observó en todos los casos: 39 pacientes (97.5%). La fiebre se observó en 38 pacientes (95%); menos frecuentes fueron náusea y vómito 36 pacientes (90%), cada una. Las crisis convulsivas sólo se observaron en 5 (12.5%). Se reportó papiledema en 18 pacientes (45%). En ninguno de los expedientes revisados se reportó haber encontrado signos meníngeos. Los reportes de TAC o RMN de cráneo fueron normales en 14 (35%) y edema o hidrocefalia en 25 (62.5%).

En cuanto al LCR la cantidad promedio de células encontrada fue de 38.8, la media del diferencial fue de 86.6% linfocitos y 13.3% neutrófilos, la media de glucosa 38.5mg/dL y la media de proteínas fue de 118.5. La determinación media de Actividad de Adenosina



Desaminasa (ADA) en LCR fue de 6.8 U/L. La dosis media acumulada de anfotericina B convencional que se requirió para tratar a los pacientes hasta la mejoría clínica y negativización del hongo en LCR fue de 1,110.2 mg; en todos los casos se administró fluconazol de manera concomitante 1,200 mg/día y en ningún caso fue posible administrar 5' flucitosina. El principal efecto secundario observado fue hipokalemia en 36 pacientes (90%). Se determinó mediante cultivo la presencia de *C. neoformans* en 39 pacientes (97.5%) y *C. gattii* en 1 paciente (2.5%). Fallecieron en total 4 pacientes (10%), todos del grupo de pacientes con infección por VIH.

### **Conclusiones:**

De los 40 pacientes que se incluyeron en la muestra la mayoría fueron hombres y la mayoría presentó inmunocompromiso asociado a VIH. En ambos grupos la fiebre y cefalea fueron los síntomas más frecuentes, se observó una celularidad baja en LCR compuesta principalmente por linfocitos, además de hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia moderadas. Fue necesario administrar más de 1,200 mg de anfotericina B convencional además de fluconazol parenteral para negativizar al hongo en LCR. En todos los casos el principal efecto secundario asociado a la anfotericina fue hipokalemia. La enfermedad presentó mortalidad baja en ambos grupos, a pesar de ser una neuroinfección.



### ANTECEDENTES:

La criptococosis es una infección por hongo invasiva secundaria a *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii* cuya prevalencia ha incrementado en pacientes inmunocomprometidos.

### HISTORIA

*Cryptococcus neoformans* es el agente causal de la criptococosis, que es una infección prevalente en pacientes inmunosuprimidos. El hongo fue reconocido por primera vez en 1894, en Italia por Sanfelice a partir del jugo de un melocotón y en Alemania por Busse y Buschke a partir de la lesión tibial de una mujer de 31 años.

Sanfelice lo denominó *Saccaromyces neoformans*, mientras que Busse y Buschke lo denominaron *Saccaromyces hominis*; la enfermedad fue denominada saccaromicosis. Un año más tarde Curtis, un patólogo francés, describió una levadura vegetal que producía tumores de apariencia mixomatosa en piel y tejidos blandos y la denominó *Megalococcus myxoides*. Luego en 1901 Vuillemin reclasificó la levadura descrita por Busse y Curtis en el género *Cryptococcus* por la ausencia de esporas<sup>1</sup>.

### MICROBIOLOGÍA

**Serotipos:** *Cryptococcus neoformans* es un hongo encapsulado basidiomiceto que se puede subclasificar en cuatro serotipos y dos variedades. Los serotipos están basados en reacciones de aglutinación capsular y se designan A, B, C o D. EL serotipo A y D se clasificaron previamente en la variedad neoformans; sin embargo, se ha propuesto que el serotipo A sea considerado una variedad aparte basado en diferencias genotípicas<sup>2</sup>. El serotipo A se considera actualmente variedad grubii; el serotipo D se clasifica ahora en la variedad neoformans, los serotipos B y C se consideran ahora especies separadas llamadas *Cryptococcus gattii*<sup>3</sup> (Tabla 1).

La presentación clínica de criptococosis debida a las dos variedades es generalmente indistinguible<sup>4</sup>.

Variedad	Serotipo	Zona geográfica	Vector/habitad	Clínica	Tratamiento	Forma sexual
<i>grubi</i>	A	Mundial	Excreta de palomas	Pacientes VIH positivos	Supresivo	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>
<i>gatti</i>	B y C	Tropicales y subtropicales	Árbol eucalipto	Pacientes inmunocompetentes	Curativo, respuesta lenta	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>bacilliospora</i>
<i>neoformans</i>	D	Norte de Europa	Excreta de palomas	Pacientes VIH positivos	Supresivo	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>





Tabla 1. Características biológicas y de distribución geográfica de *Cryptococcus neoformans*<sup>1</sup>.

**Ciclo de vida:** El ciclo de vida de *C. neoformans* involucra formas sexual y asexual. La forma asexual existe como levadura y se reproduce por gemación. Estas levaduras haploides unicelulares son las únicas formas de *C. neoformans* que se han recuperado en infecciones humanas. El estado sexual de *C. neoformans* sólo se ha observado en laboratorio, pues aunque no se han encontrado en la naturaleza, se han detectado eventos de recombinación aparentemente sexuales<sup>5</sup>. Las formas levaduriformes pueden existir en uno de dos tipos de apareamiento designados a y alfa. El cocultivo de las levaduras de cada tipo de estructura de apareamiento en ciertos agares puede resultar en conjugación que produce el estado sexual; la conjugación entre los tipos a y alfa resulta en la formación del estado teleomorfo, el que consiste en hifas dicarióticas que contienen conexiones firmes. Algunas de las hifas se desarrollan en estructuras especializadas llamadas basidia. La meiosis ocurre en la porción terminal de la basidia resultando en la formación de basidiosporas uninucleadas. Estas esporas inicialmente son no encapsuladas, pero pueden desarrollar rápidamente cápsulas cuando se liberan de la basidia. La gemación puede empezar después de la encapsulación, completando el ciclo de vida. En contraste con el clásico ciclo de vida que ocurre entre las cepas a y alfa de *C. neoformans*, las cepas de *Cryptococcus gattii* en el brote de la Isla de Vancouver fueron creadas por eventos de recombinación entre padres del mismo sexo (apareamientos alfa), lo que puede haber incrementado su virulencia<sup>6</sup>.

**Crecimiento e identificación:** *C. neoformans* produce colonias blancas mucoides en una variedad de agares que usualmente se vuelven visibles a simple vista en 48 horas (Figura 1).



Figura 1. Cultivo de *Cryptococcus neoformans* en agar Sabouraud.

La identificación de *C. neoformans* en el laboratorio clínico tiene como base la presencia de una levadura encapsulada ureasa – positiva. La confirmación completa puede lograrse con pruebas bioquímicas contenidas en kits comerciales y por la detección de la enzima



fenol oxidasa que solamente es producida por *C. neoformans*. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios no cuentan con los agares costosos requeridos para detectar esta enzima, por lo que utilizan fermentaciones de azúcar contenidos en kits comerciales para identificar al microorganismo.

La forma de levadura de criptococo puede identificarse en especímenes histopatológicos usando tinción de metenamina de plata (Figuras 2A y 2B). La tinción de mucicarmín muestra la levadura y la cápsula y la tinción de Fontana-Masson revela melanina contenida en la levadura.

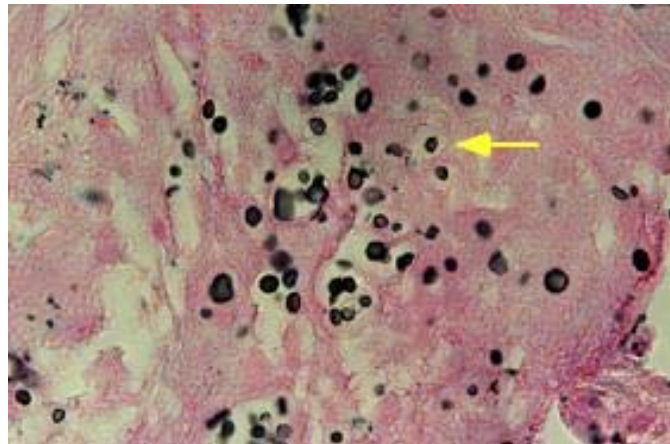


Figura 2A. Fotomicrografía de laminilla con tinción de plata que muestra múltiples organismos de *Cryptococcus neoformans*. Muchos de los microorganismos están rodeados por un halo pálido que refleja la presencia de cápsula de polisacárido (flecha). Las formas de levadura tienden a ser variables en tamaño y forma y se reproducen por un proceso de gemación de cuello estrecho, en contraste con gemación de base ancha en blastomicosis.

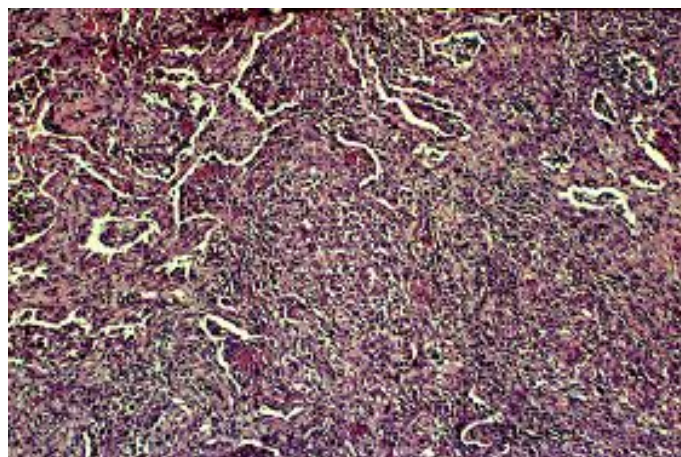


Figura 2B. Fotomicrografía de bajo poder que muestra un patrón inespecífico de neumonía en organización en un paciente con criptococosis.



**Cápsula:** La cápsula de polisacárido que rodea a *C. neoformans* puede visualizarse en suspensión de tinta china cuando se examina al microscopio. La cápsula aparece como un área clara rodeada por partículas de tinta (Figura 3). El grosor de la cápsula puede ser variable, pero puede representar más del 50% del diámetro de la levadura en algunos aislamientos.

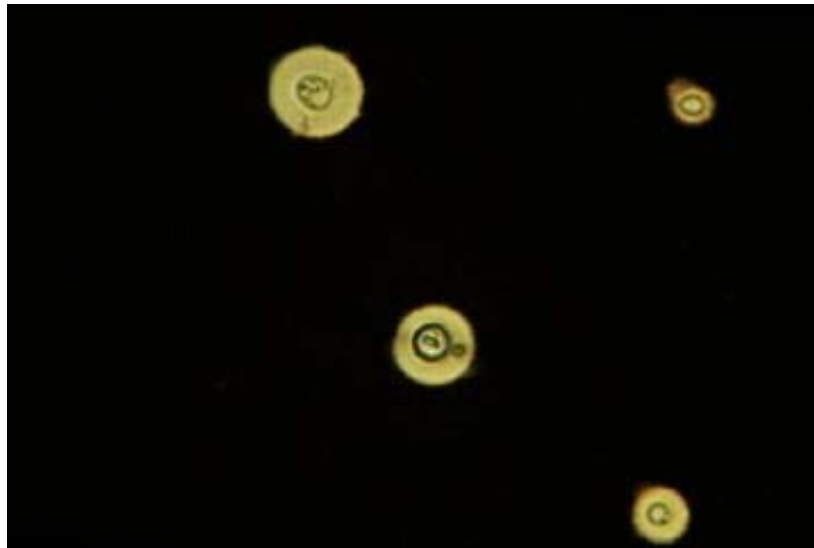


Figura 3. Preparación de tinta china de líquido cefalorraquídeo (400x) que muestra una zona clara alrededor de levaduras individuales, consistentes con la cápsula de *C. neoformans*. La levadura en el centro está gemando.

La cápsula tiene propiedades antifagocíticas y es un determinante importante de virulencia<sup>7</sup>. Los criptococo mutantes que son hipocapsulares o acapsulares son menos virulentos en modelos animales que las cepas encapsuladas y están asociadas con fagocitosis incrementada por leucocitos *in vitro*<sup>8, 9</sup>.

Las cepas de *C. neoformans* pueden experimentar cambio fenotípico con permanencia *in vitro* prolongada, y un grupo ha demostrado este fenómeno *in vivo* en ratones que resultó en incremento de virulencia y muerte. En este modelo el cambio fenotípico llevó a cambios en la cápsula de polisacárido que redujo la fagocitosis por macrófagos alveolares y promovió una reacción inflamatoria más vigorosa que fue destructiva del tejido pulmonar<sup>10</sup>.

**Producción de melanina:** La presencia de la enzima fenol oxidasa en *C. neoformans* es única entre miembros del género; esta enzima cataliza un paso en la conversión de compuestos fenólicos a melanina. Una amplia variedad de sustratos fenólicos puede ser utilizada por la fenol oxidasa de criptococo, incluyendo catecolaminas como dopamina y epinefrina. La enzima fenol oxidasa puede ser un factor de virulencia importante ya que



las cepas mutantes de criptococo que carecen de la enzima son avirulentas en modelos animales y son más susceptibles a fagocitosis mediada por anticuerpos<sup>11</sup>.

- La fenol oxidasa promueve la virulencia por uno de varios mecanismos posibles: el alto nivel de dopamina en el sistema nervioso central (SNC) puede servir como sustrato para la producción de melanina por el microorganismo. Además la capacidad de degradar catecolaminas puede proteger a la levadura de los efectos tóxicos de las mismas<sup>12, 13</sup>.
- La melanina es un antioxidante que se produce y se acumula en la pared celular, donde protege de ataque por efectores inmunes y productos oxidativos<sup>14</sup>.

## ECOLOGÍA

Las diferencias significativas en la ecología de las dos variedades de *C. neoformans* representan la distribución de las infecciones por estos microorganismos.

***C. neoformans var neoformans y grubii*** – Se han encontrado en muestras del suelo en todo el mundo en áreas frecuentadas por pájaros, especialmente palomas y pollos<sup>15</sup>. Este hongo también se ha aislado de sitios de reposo de palomas y en asociación con vegetación en descomposición<sup>16</sup>.

La base de la asociación de palomas con *C. neoformans var neoformans* es incierta. Las palomas no se infectan con *C. neoformans* en la naturaleza pues probablemente el microorganismo es inhibido dentro de las palomas por su elevada temperatura corporal (sobre 40° C). Las palomas pueden, sin embargo, mantener la levadura como saprófito en su tracto gastrointestinal. El papel del guano en la patogénesis de las infecciones humanas es oscuro: los pacientes con criptococosis citan sólo en raras ocasiones una historia de exposición intensa a palomas, además nunca se han rastreado brotes de esta enfermedad a áreas de anidación de palomas. Es posible que las palomas se pongan en contacto con *C. neoformans var neoformans* y *var grubii* mediante alimentación de vegetación contaminada, por lo que la infección humana puede resultar de exposición similar a vegetación contaminada.

***C. gattii*** – De manera opuesta a *C. neoformans var neoformans* y *var grubii*, *C. gattii* nunca se ha cultivado de guano de aves, se ha cultivado de árboles de goma roja de río (*Eucalyptus camaldulensis*) y árboles de goma roja de bosque (*Eucalyptus tereticornis*) en Australia<sup>17, 18</sup>. Estos árboles se han exportado de Australia a varias partes del mundo. Se han recuperado cepas de *Cryptococcus gattii* de árboles de goma roja de río en San Francisco<sup>19</sup>, así como de algunos árboles nativos de la Isla de Vancouver<sup>20</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis ocurre en todo el mundo, pero es muy poco frecuente la infección diseminada en individuos sanos. Un análisis epidemiológico sugirió que hay un millón de casos de criptococosis por año a nivel mundial con alrededor de 700, 000 muertes<sup>21</sup>. La gran mayoría de pacientes con criptococosis son inmunocomprometidos debido a una de las siguientes condiciones (en orden de frecuencia): síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), tratamiento prolongado con glucocorticoides, trasplante de



órganos, neoplasias y sarcoidosis. Se encontró una incidencia de 4.9 casos de criptococosis por 100,000 habitantes en San Francisco y Atlanta en 1992<sup>22</sup>, la infección por VIH/SIDA y raza afroamericana fueron independientemente asociados con infección por criptococos en estas ciudades.

La criptococosis es la cuarta infección oportunista más común en pacientes con SIDA<sup>23, 24</sup> y aproximadamente 6 a 10% de los pacientes con SIDA en la era previa al inicio de tratamiento antirretroviral se diagnosticaron con criptococosis en Estados Unidos y Europa<sup>25</sup>. El número de casos de criptococosis ha disminuido desde la disponibilidad del tratamiento antirretroviral, pero aún es una enfermedad relativamente común como presentación de SIDA. La frecuencia de meningitis por criptococo en pacientes con SIDA en África Sub-Sahariana es de 15 a 30%<sup>24</sup>. A pesar del hallazgo del hongo en el guano de palomas, no se ha reportado transmisión directa de palomas a humanos; sin embargo, se ha documentado un caso de transmisión de una cacatúa mascota a un receptor de trasplante renal que desarrolló meningitis por criptococo<sup>26</sup>. A la fecha no se ha documentado la diseminación de la infección de persona a persona; por otro lado, de manera interesante la criptococosis es muy rara en niños, aún en los que padecen SIDA, aunque se desconoce la razón para la reducida incidencia en niños.

A principios de 1999 ocurrió un brote de *C. gattii* en la Isla de Vancouver en Columbia Británica<sup>20, 27, 28, 29, 30</sup>; entre 1999 y 2007, 217 individuos en Columbia Británica presentaron infección por *C. gattii* y los casos continúan ocurriendo. La mayoría de los pacientes del brote eran inmunocompetentes y habían presentado involucro pulmonar<sup>20, 28</sup>; también se han identificado casos adicionales en Oregon y Washington<sup>29, 31, 32</sup>. En México, el hongo se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectadas en áreas urbanas, en menor proporción en verduras, frutas y excremento de otras aves<sup>33</sup>. A pesar de que el criptococo se ha aislado de la leche y sus productos y de algunas frutas cítricas, su ingestión no representa un problema clínico; en el caso de la leche es destruido por el proceso de pasteurización. De nueve casos de criptococosis no asociada a SIDA tratados en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza en México de 1992 a 1997<sup>34</sup>, cuatro procedían del Valle de México y los restantes de los Estados de México, Querétaro, Puebla, Hidalgo y Tamaulipas. En siete pacientes no había patología de fondo que condicionara o predispusiera el desarrollo de la criptococosis; en dos pacientes existían patologías crónicas causantes de inmunosupresión; uno de ellos sufría lupus eritematoso generalizado tratado con prednisona; otro caso había recibido trasplante renal 14 años antes y recibía terapia inmunosupresora con azatioprina y prednisona.

**Especies patogénicas:** *C. neoformans* es el principal miembro patogénico del género y tiene una distribución mundial. Los serotipos de *C. neoformans* varían de acuerdo a la localización geográfica y si el paciente presenta infección por VIH como condición predisponente. Una revisión extensa de 725 aislamientos clínicos de *C. neoformans* obtenidos alrededor del mundo antes de la epidemia de SIDA demostró que *C. neoformans* var *grubii* y *C. neoformans* var *neoformans* representaban 80% de los aislamientos<sup>35</sup>. Casi todos los aislamientos de pacientes con SIDA eran var *grubii* independientemente de la localización geográfica. Los aislamientos de *C. gattii* se



encontraron más comúnmente en áreas tropicales y subtropicales como Hawái, Brasil, Australia, Sureste de Asia, África Sub-Sahariana<sup>36</sup>, áreas templadas de Vancouver y noroeste de Estados Unidos de América<sup>20, 29</sup>. Los aislamientos de *C. gattii* se encontraron en pacientes que vivían en áreas templadas y lo adquirieron en áreas tropicales, excepto por los que la adquirieron en el brote de Vancouver u noroeste de Estados Unidos. Una serie de 133 casos de Australia que ocurrieron en un período de 10 años sugirieron algunas diferencias posibles en la enfermedad clínica causada por las dos variedades<sup>4</sup>:

- Todas las infecciones por *C. gattii* ocurrieron en huéspedes sanos, mientras que el 90% de las causadas por *C. neoformans* var *neoformans* ocurrieron en huéspedes inmunocomprometidos.
- *C. gattii* causa enfermedad focal en SNC y pulmonar en pacientes inmunocompetentes; sin embargo, en un estudio de 176 aislamientos de criptococos de pacientes con SIDA con meningoencefalitis en África Sub-Sahariana. *C. gattii* se aisló en 1% de los pacientes de Malawi y Botsuana<sup>37</sup>.
- El aislamiento de *C. neoformans* de sangre y orina se asoció con inmunosupresión e infección por var *neoformans*.
- La mortalidad entre pacientes con var *neoformans* y var *grubii* fue elevada, pero con mayor asociación a la enfermedad subyacente en los pacientes infectados.
- Las infecciones por *C. gattii* tuvieron mayor presentación insidiosa y mayor asociación con complicaciones neurológicas como hidrocefalia y déficit neurológico.

En México, en nuestra institución, se realizó un estudio descriptivo en el que se revisaron las características de los casos de criptococosis cerebral de 17,431 autopsias efectuadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México de 1980 a 2003: se detectaron 29 casos de criptococosis cerebral, la edad promedio fue de 41 años, 62% fueron hombres, 48% presentaron criptococosis generalizada, y el 38% de los casos se asociaron a SIDA con evolución subaguda y mala respuesta al tratamiento con anfotericina B<sup>38</sup>.

### HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

La criptococosis ocurre en una serie de estadios que llevan a la expresión de la infección en pacientes inmunocomprometidos, o a la resolución de la infección en pacientes sanos<sup>39</sup>. El primer estadio es el ingreso de *Cryptococcus* al espacio alveolar; esto ocurre mediante la inhalación de basidioesporas disecadas pobremente encapsuladas que miden 1.8-2  $\mu\text{m}$  de diámetro. Luego de su ingreso, el *Cryptococcus* debe adaptarse y multiplicarse a la temperatura corporal para lo que requiere de factores de crecimiento dependientes de calcio como la calcineurina. Estas células micóticas son enfrentadas inicialmente por los macrófagos alveolares, siendo esta interacción la que determina el desarrollo de la infección. La fagocitosis depende del estado de activación de los macrófagos pulmonares y de las sustancias antifagocíticas expresadas en la superficie de la levadura. Sin embargo, la ingestión de levaduras no siempre implica la eliminación de las mismas, ya que éstas pueden proliferar dentro del macrófago llevando a muerte celular. Cuando la inmunidad no está comprometida, los macrófagos atraen linfocitos



CD4+ y CD8+ y se activa la inmunidad humoral a través del complemento; esto resulta en la formación de células gigantes alrededor de la levadura por lo que se controla la infección impidiendo la diseminación al torrente sanguíneo. Clínicamente esto se expresa como una colonización asintomática del tracto respiratorio. En el caso de los pacientes VIH positivos el hongo cuenta con varios mecanismos que, sumados a la deficiencia de la inmunidad celular, le permiten evadir la respuesta inmune: el ácido siálico forma hidrolasas que se unen a la galactosa de la levadura impidiendo el reconocimiento del hongo por los macrófagos; adicionalmente, esta enzima promueve la repulsión celular porque contribuye a la carga negativa de las células del hongo. Sin embargo, el mayor factor de virulencia el *Cryptococcus* son los polisacáridos de su cápsula: sólo 5-10 horas luego del ingreso de las basidioesporas pobremente encapsuladas se encuentran levaduras completamente encapsuladas; la cápsula consiste en un esqueleto de manosa con ácido glucurónico, xilosa, grupos acetil y galactoxilomanan (GMX), principal responsable de las propiedades antifagocíticas de la cápsula. El GMX ejerce esta propiedad porque tiene la capacidad de promover la descamación de la selectina-L de la pared de los polimorfonucleares circulantes impidiendo la adhesión de los mismos, lo que lleva a un defecto en la migración de los leucocitos, que clínicamente se expresa como enfermedad diseminada. Además, *Cryptococcus* produce manitol, que contribuye a la patogenicidad de dos formas: una se debe a las altas concentraciones de manitol a nivel del SNC que contribuyen al edema cerebral llevando a deterioro neurológico; la otra es porque el manitol protege a la levadura contra la acción de los radicales libres. Otro factor asociado con la virulencia de *Cryptococcus* es la producción de melanina que ejerce propiedades antioxidantes similares a las del manitol y además contribuye con la carga electrostática de las células del hongo lo que promueve la repulsión de los leucocitos<sup>1,39</sup>.

## PRESENTACIONES CLÍNICAS

### Piel y mucosas

Las manifestaciones de la criptococosis en piel ocurren en 10-15% de los pacientes; pueden ser una clave diagnóstica para sospechar compromiso del SNC y son predictores del desarrollo de enfermedad agresiva. Clínicamente puede presentarse como pápulas umbilicadas, abscesos, celulitis con vasculitis necrotizante, lesiones acneiformes, senos de drenaje o inflamación subcutánea; todas éstas asintomáticas (Figura 4). Se requiere de biopsia para confirmar el diagnóstico y se debe distinguir de molusco contagioso, sarcoma de Kaposi, acné, tuberculosis e infección por virus herpes. A pesar de que pueden ocurrir casos de inoculación directa, la gran mayoría de las manifestaciones son secundarias a diseminación de la enfermedad pulmonar. El compromiso de la mucosa oral es raro, se pueden presentar úlceras dolorosas en la lengua o el paladar que no ceden con los antifúngicos convencionales, pero en algunos casos remiten con el inicio de la terapia antirretroviral<sup>40, 41</sup>.

### Sistema nervioso central

El compromiso del parénquima cerebral y las meninges ocurre en 40-60% de los pacientes. El cuadro puede ser agudo (duración menor a 7 días) o crónico (duración mayor a 30 días) y sin tratamiento es 100% fatal. La presentación clínica es variable, la cefalea es el síntoma más frecuente, y su presencia en pacientes con VIH debe alertar sobre la posibilidad de meningitis por *Cryptococcus*. Los signos meníngeos son de poca ayuda clínica en el diagnóstico de la criptococosis meníngea, ya que sólo un tercio de los pacientes los presentan. Es significativo que únicamente 15% de los pacientes del estudio



pueden tener hipertensión intracraneana asociada o no con hidrocefalia, puesto que se ha reportado que hasta 60% de los pacientes con SIDA y criptococosis presentan hipertensión intracraneal sin hidrocefalia. Otros síntomas en los pacientes VIH positivos son visión borrosa, fotofobia o diplopía. Las complicaciones de este tipo de compromiso son: déficit focal por infarto cerebral y demencia. Existen reportes de coinfección con tuberculosis en pacientes VIH positivos<sup>42</sup>.



Figura 4. Pápulas umbilicadas en paciente con VIH y diagnóstico de criptococosis.

### **Pulmón**

*Cryptococcus* es la segunda causa más común de micosis pulmonar adquirida luego de la producida por *Aspergillus sp.* El patrón clínico de esta infección es sumamente variable, pues va desde una colonización asintomática del tracto respiratorio en huéspedes inmunocompetentes hasta el síndrome de distress respiratorio como manifestación aguda en pacientes VIH positivos, o la formación de masas, cavidades y derrame pleural como manifestación crónica. El paciente se presenta con síntomas generales (83%), tos productiva (63%), dolor pleurítico y disnea (50%)<sup>40</sup>.

### **Hueso**

Esta forma clínica, es secundaria a la diseminación de un foco pulmonar, un foco meníngeo o de ambos. Como en otras enfermedades micóticas, los criptococos tienen predilección por las prominencias óseas, los huesos del cráneo y las vértebras. En la radiología se detectan lesiones múltiples, discretas, ampliamente diseminadas, destructivas, de evolución crónica. Los síntomas más frecuentes son inflamación y dolor de la zona afectada. Una lesión ósea aislada puede ser la única manifestación de la enfermedad. Pueden haber periostitis, osteofibrosis y osteolisis. Ocasionalmente se ven fistulas que drenan material mucoso o seropurulento hacia la piel. Si no se demuestra la





presencia de levaduras encapsuladas mediante tinciones especiales durante el examen histopatológico, la infección puede confundirse con un sarcoma osteógeno o con enfermedad de Hodgkin debido a lo parecido de la imagen histológica.

### **Diseminada**

Es una forma infrecuente que generalmente es secundaria a un foco infeccioso pulmonar. Los sitios que más afecta son los ojos, el corazón, la próstata y los testículos; menos frecuentemente el hígado, donde el dolor puede simular un abdomen agudo. La infección masiva de las suprarrenales puede dar signos de enfermedad de Addison. La coriorretinitis criptocócica puede ocurrir por diseminación hematógena o por extensión directa a partir del espacio subaracnoideo. La próstata puede ser un reservorio de *C. neoformans* y ser causa de recidivas en pacientes tratados aparentemente con éxito con anfotericina B. Menos del 10% de los enfermos con SIDA presenta fungemias aisladas. Hay pacientes con cultivos negativos y con antígeno positivo. Rara vez, ciertas lesiones extraneurales pueden deberse a la inoculación directa de esta levadura, incluyendo la linfadenitis esporotricócica, la queratitis o la peritonitis como complicación de una diálisis peritoneal. El diagnóstico clínico es difícil porque las formas de presentación son inespecíficas; en consecuencia, el diagnóstico definitivo es el microbiológico. Esto es especialmente cierto en casos de meningitis en pacientes con SIDA, cuyo LCR no suele mostrar alteraciones o si las hay, son mínimas. La muestra adecuada debe seleccionarse de acuerdo a la localización de la criptococosis: LCR, sangre, secreciones de la vía respiratoria, piel, orina, etcétera<sup>43,44</sup>.

### **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico de criptococosis se establece mediante el aislamiento del hongo en cultivo, la histopatología o la detección de los antígenos capsulares en LCR<sup>42,45</sup>. El examen directo en lesiones de piel se puede realizar con KOH al 10% o tinta china, se observan levaduras globosas con o sin cápsula. En cuanto al cultivo, éste se puede obtener a partir de líquidos corporales o tejido y se incuba a 30°C en agar Sabouraud, observándose crecimiento alrededor del segundo al quinto día; el cultivo de LCR se debe procesar mediante filtración o centrifugado. La detección del antígeno capsular se hace mediante la prueba de aglutinación con látex, que en general tiene alta sensibilidad y especificidad, aunque se pueden presentar falsos positivos por factor reumatoide, cáncer, infección por *Trichosporum* sp., contaminación durante el pipeteo en el laboratorio y jabones usados para el lavado de los portaobjetos. En la histopatología se observa inflamación con degeneración mixoide y gran número de levaduras ovoides; sin embargo, a medida que la lesión progresa, aumenta la reacción granulomatosa y disminuyen las levaduras. Las levaduras pueden ser difíciles de visualizar con hematoxilina-eosina, y con mucicarmín se observan levaduras rosadas<sup>46</sup>.

Si se hacen varias pruebas de laboratorio, aumenta la sensibilidad diagnóstica. Así sucedió en 380 pacientes con SIDA del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS de México, atendidos entre el 1° de enero de 1984 y el 30 de noviembre de 1988: se diagnosticaron 23 casos de criptococosis, 22 (95.6%) mediante cultivo y tinción con tinta china, y en uno se demostró criptococemia mediante hemocultivo<sup>34</sup>.

### **TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**



La meta del tratamiento varía según el estado inmunológico del paciente: en pacientes con coinfección con VIH la meta es el control terapéutico de la infección seguido del tratamiento supresivo indefinido; para los pacientes inmunocompetentes la meta es lograr la cura permanente de la infección. La tabla 2 sintetiza el tratamiento de cada uno de los cuadros clínicos.

Criptococosis pulmonar en paciente inmunocomprometido (4,5)	
Leve-moderada:	Fluconazol 400 mg/día por 6-12 meses Itraconazol 200 mg/día por 6-12 meses Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d por 6-10 semanas
Moderada-severa:	Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d + Flucitosina 100 mg/kg/d por 6-10 semanas Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d + Flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas, seguido de Fluconazol 400 mg/día hasta completar 10 semanas
Criptococosis del sistema nervioso central (4,5)	
Inicial:	Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d +/- Flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas, seguido de Fluconazol 400 mg/día hasta completar 10 semanas
Mantenimiento:	Fluconazol 200-400 mg/d por tiempo indefinido
Criptococosis diseminada no pulmonar-no sistema nervioso central (8)	
	Fluconazol 200-400 mg/d por 3-6 meses Itraconazol 200-400 mg/día por 6-12 meses

Tabla 2. Opciones terapéuticas para criptococosis<sup>1</sup>.

En los pacientes con diagnóstico simultáneo de VIH y criptococosis del SNC, no se debe iniciar la terapia antirretroviral de inmediato por dos razones:

- 1) Síndrome de reconstitución inmune: es un aumento en el número de linfocitos que resulta en una respuesta inflamatoria incrementada que exacerba el cuadro de meningitis del paciente al punto de requerir terapia inmunosupresora.
- 2) Pobre adherencia al tratamiento: la pobre adherencia juega un papel esencial en el desarrollo de la resistencia a los antirretrovirales, ya que un cambio en la dosis o los intervalos permite el crecimiento de cepas de virus HIV mutantes resistentes<sup>46</sup>.

Como la mayoría de las infecciones por *Cryptococcus* ocurren en pacientes VIH positivos con conteo de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ml, la prevención consiste en dar Fluconazol 200-400 mg/día o Itraconazol 100 mg/día por tiempo indefinido.

Existen reportes de resistencia secundaria a la administración prolongada de Fluconazol; sin embargo, no existen estudios clínicos controlados que demuestren que la terapia prolongada es mejor con Itraconazol que con Fluconazol<sup>46</sup>.

### PRONÓSTICO

El uso de la Anfotericina B ha mejorado el pronóstico en la meningitis por *Cryptococcus*; con el tratamiento menos de un cuarto de los pacientes mueren<sup>45</sup>. Sin embargo, existen factores de mal pronóstico en la meningitis por *Cryptococcus*:



- Presencia de alteraciones visuales
- Hiponatremia
- Tinta china inicial positiva
- LCR: presión de apertura alta, disminución de la glucosa, leucocitos menores de 20 cel/ml
- Presencia de *Cryptococcus* extraneural
- Ausencia de anticuerpos en presencia de antígenos en títulos mayores a 1:32
- Tratamiento concomitante con esteroides
- Malignidad linfocítica

A pesar del tratamiento, la expectativa de vida de un paciente VIH positivo con criptococosis del SNC es de 6 meses posterior al diagnóstico, aunque este tiempo puede mejorar con el uso de terapia antirretroviral<sup>40</sup>.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Nuestro país tiene una alta prevalencia de infección por VIH/SIDA como podemos ver en nuestra práctica clínica diaria; sin embargo, hemos observado pacientes con enfermedades oportunistas como criptococosis en pacientes cuando no se detecta infección por el VIH. Aunque la literatura ha reportado rápido control y remisión de la infección hemos observado en los pacientes atendidos en nuestro centro que la infección es de difícil control aun cuando se aplican las guías internacionales de tratamiento y se cuenta con una documentación fiel de la micosis y exclusión de otras infecciones. Es necesario conocer las características clínicas y predictoras de riesgo de infección en pacientes con y sin inmunocompromiso, ya que esta enfermedad infecciosa confiere una importante morbimortalidad a nivel mundial.

## **JUSTIFICACIÓN**

El éxito del tratamiento de la criptococosis parte del diagnóstico temprano en pacientes con y sin inmunosupresión, y aunque es fácil considerarla dentro del diagnóstico diferencial en los pacientes con infección por VIH, no siempre se toma en cuenta como una causa principal de enfermedad en los pacientes que no cuentan con la coinfección. Es indispensable determinar las características específicas de los pacientes que presentan la infección en nuestra institución, ya que es un centro de referencia importante. Hasta el momento no se han realizado estudios descriptivos epidemiológicos comparativos de la micosis en nuestra institución en pacientes con y sin infección por VIH. Por la complicación del manejo de pacientes atendidos con la infección es la insistencia en el conocimiento de las características particulares de nuestra población en tratamiento para poder incidir en los factores de riesgo específicos con bases epidemiológicas sólidas.



## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características de presentación clínica, epidemiológica y microbiológica encontradas en los pacientes con meningoencefalitis por *Cryptococcus* con y sin inmunocompromiso asociado a VIH?

## OBJETIVO

Determinar y comparar las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes con diagnóstico de neuroinfección por *Cryptococcus*, con y sin inmunosupresión secundaria a VIH al momento del ingreso, su evolución, complicaciones desarrolladas asociadas a la enfermedad y tratamiento, así como el desenlace de su padecimiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo de casos. Población: pacientes con diagnóstico de criptococosis de SNC mediante prueba de tinta china, antígeno capsular o cultivo de *Cryptococcus* en líquido cefalorraquídeo atendidos en el servicio de Infectología del Hospital General de México. Edad: adultos mayores de 18 años. Tamaño y tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos encontrados en expedientes que cumplan criterios de inclusión. Variable Independiente: Diagnóstico de criptococosis. Variables Dependientes: Características demográficas, clínicas, y microbiológicas, complicaciones asociadas al tratamiento y la infección, desenlace clínico de la infección y supervivencia global. Análisis: Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión y se verificó normalidad de los datos. El análisis univariado para variables continuas fue realizado con prueba de T y para variables nominales con  $X^2$ .

## CRITERIOS DE SELECCIÓN:

### INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de neuroinfección por *Cryptococcus* mediante cultivo del LCR.
- Que cuenten con reporte de ELISA para VIH negativa y en caso de ser positiva que cuenten con confirmatoria con Western Blot para definir adecuadamente los grupos.
- Que cuenten con expediente completo desde el ingreso hasta el egreso del paciente con negativización del cultivo de hongos en LCR



### **EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con otra neuroinfección agregada o no al cuadro de criptococosis determinada mediante pruebas como tinción de Gram con reporte de bacterias, cultivo de bacterias con desarrollo, cultivo o PCR de micobacterias en LCR positivo, reporte de panel viral con detección de virus en LCR, imágenes sugerentes de toxoplasma, linfoma u otras tumoraciones, reforzamiento meníngeo o datos de meningovascultis tuberculosa determinados por radiólogo en la interpretación de los estudios.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión y se verificó normalidad de los datos. El análisis univariado para variables continuas fue realizado con prueba de T y para variables nominales con  $X^2$ .

### **FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En el servicio de Infectología del Hospital General de México se cuenta con los recursos para hacer la evaluación retrospectiva y estudio epidemiológico correspondientes. La investigación se realizó en expedientes clínicos sin intervención en pacientes, respetando siempre la confidencialidad de los datos, pero sometiéndola a aprobación por el comité de ética del hospital.



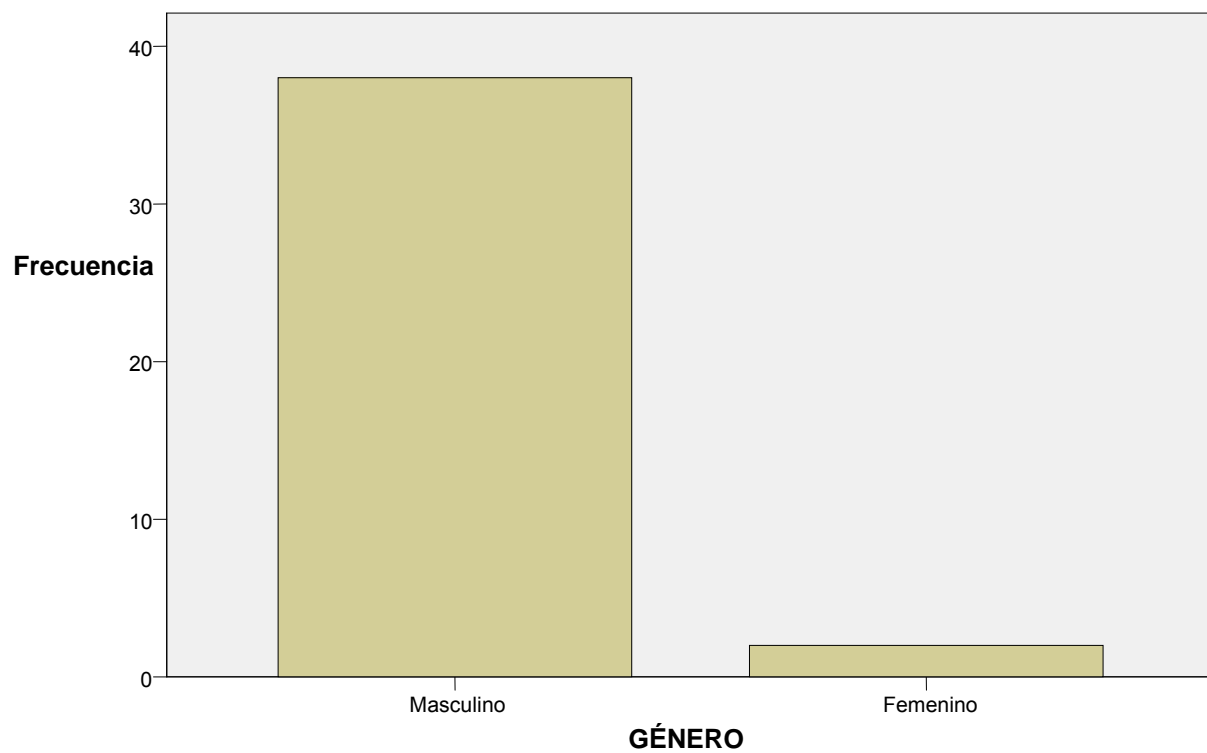
## RESULTADOS

### GÉNERO

Se encontraron 40 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, 38 fueron hombres (95%) y 2 mujeres (5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	38	95.0
Femenino	2	5.0
Total	40	100.0

### GÉNERO



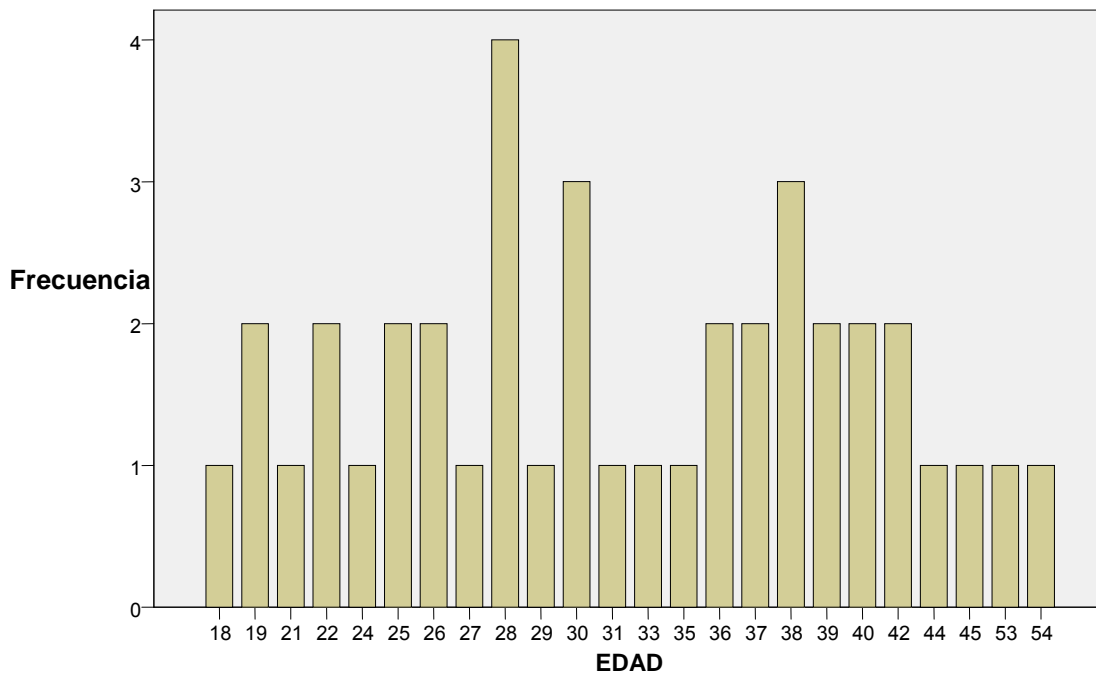


### EDAD

La media de edad fue de 32 años y la mediana de 30.5 años

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
18	1	2.5	35	1	2.5
19	2	5.0	36	2	5.0
21	1	2.5	37	2	5.0
22	2	5.0	38	3	7.5
24	1	2.5	39	2	5.0
25	2	5.0	40	2	5.0
26	2	5.0	42	2	5.0
27	1	2.5	44	1	2.5
28	4	10.0	45	1	2.5
29	1	2.5	53	1	2.5
30	3	7.5	54	1	2.5
31	1	2.5	Total	40	100.0
33	1	2.5			

### EDAD





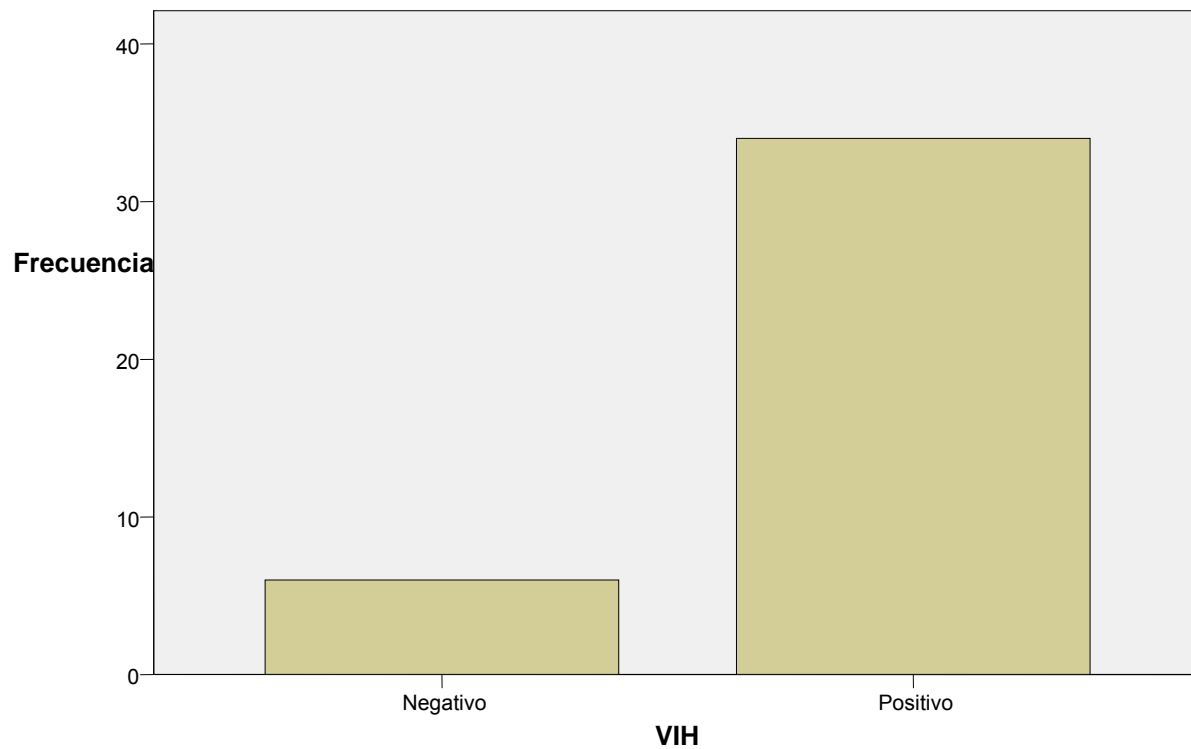


### VIH

6 pacientes (15%) tuvieron VIH negativo mediante prueba de ELISA y 34 pacientes (85%) VIH positivo con prueba de ELISA y confirmatoria con Western Blot.

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	6	15.0
Positivo	34	85.0
Total	40	100.0

### VIH



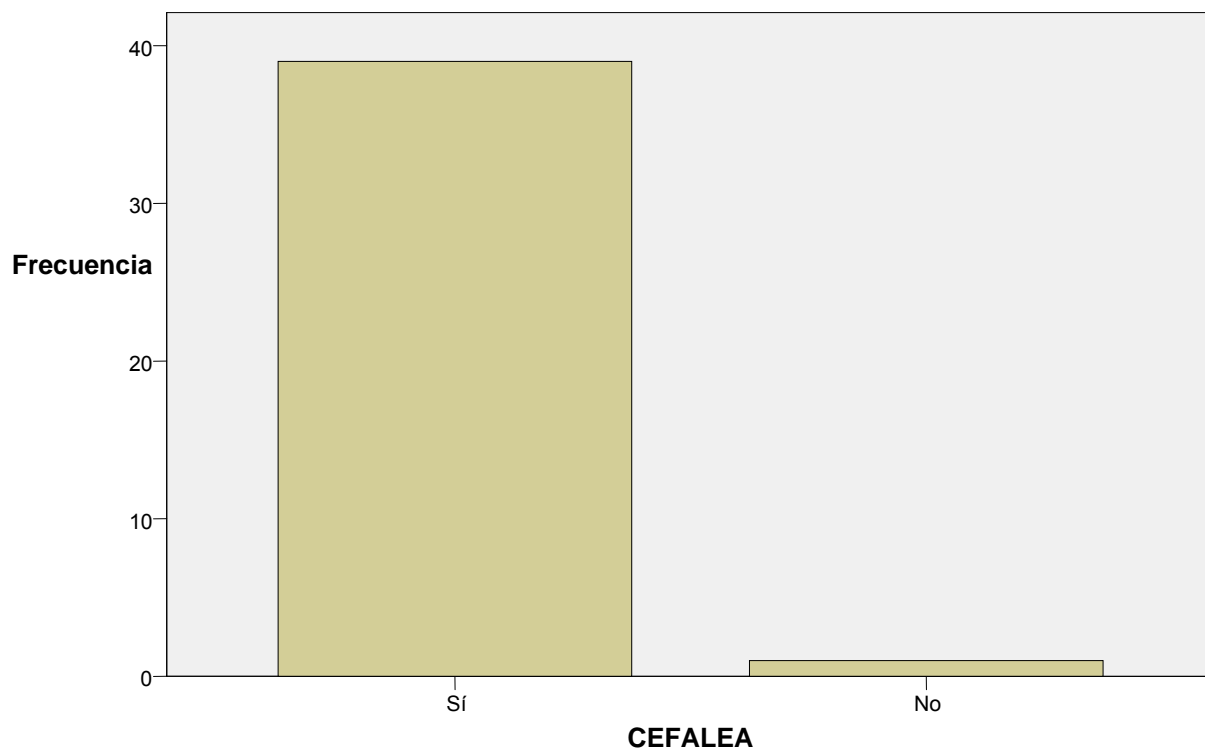


### CEFALEA

En cuanto al cuadro clínico la cefalea prácticamente se observó en todos los casos: 39 pacientes (97.5%) y solo 1 paciente no refirió cefalea (2.5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	39	97.5
No	1	2.5
Total	40	100.0

### CEFALEA



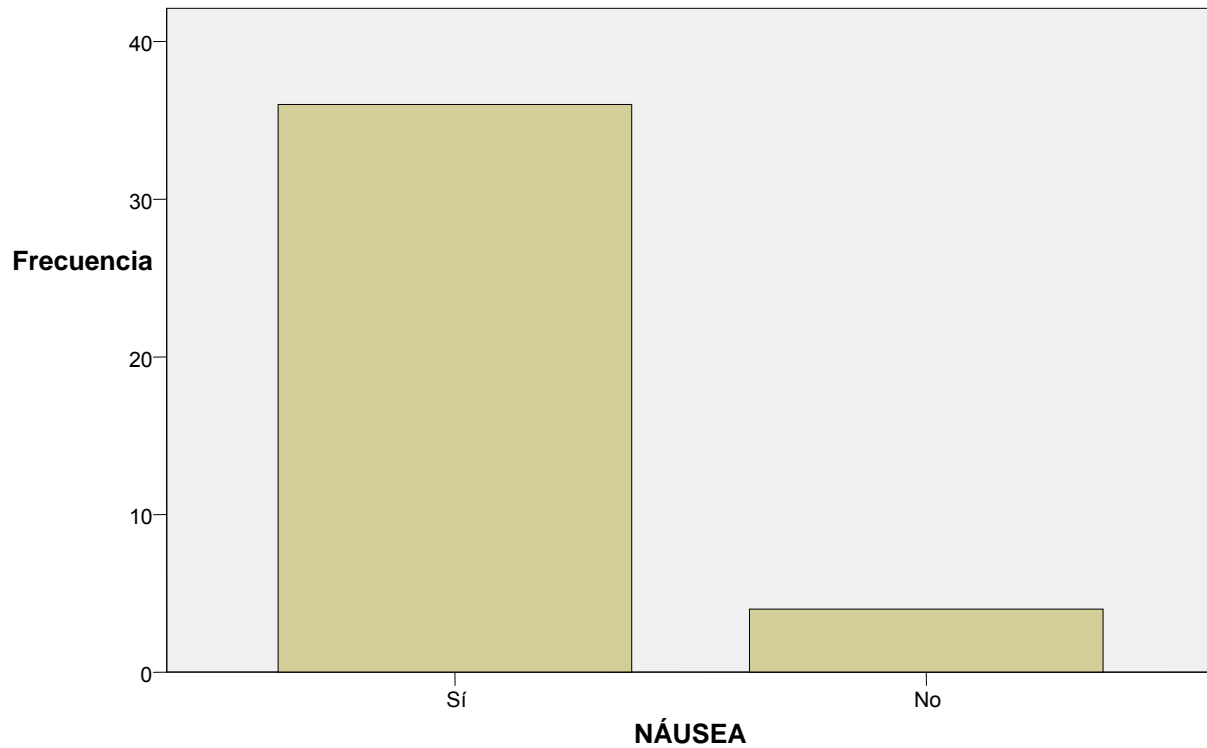


### NÁUSEA

La náusea se presentó en 36 pacientes, lo que representa el 90% del total de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	36	90.0
No	4	10.0
Total	40	100.0

### NÁUSEA



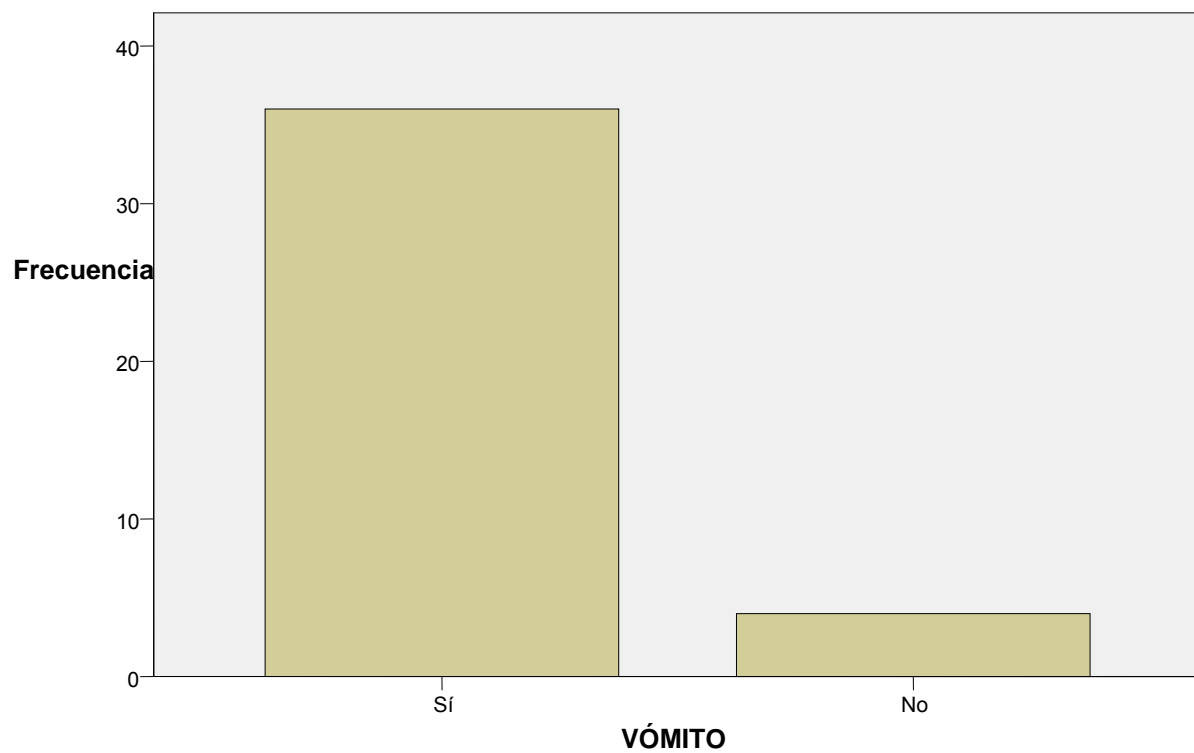


### VÓMITO

El vómito se presentó en 36 pacientes, lo que representa el 90% del total de la muestra, sin reportarse en ningún caso "en proyectil".

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	36	90.0
No	4	10.0
Total	40	100.0

### VÓMITO



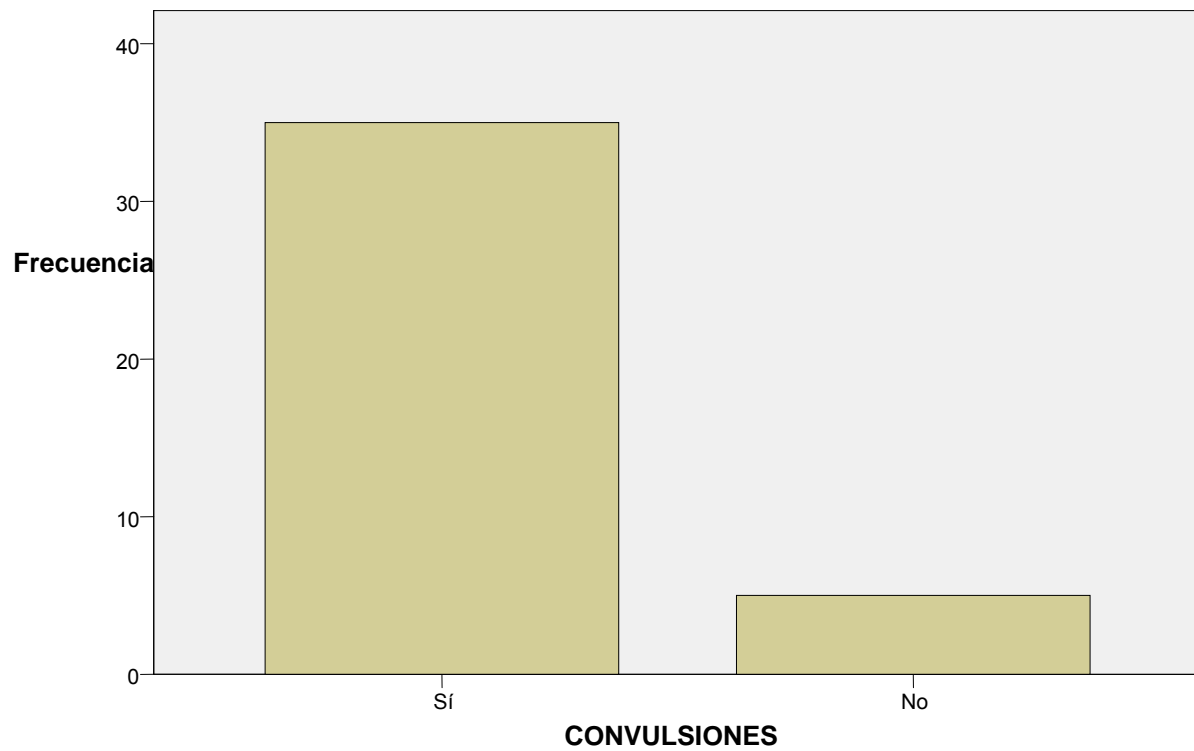


### CONVULSIONES

Las crisis convulsivas sólo se observaron en 5 (12.5%) y no las presentó la mayoría (35-87.5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	35	87.5
No	5	12.5
Total	40	100.0

### CONVULSIONES



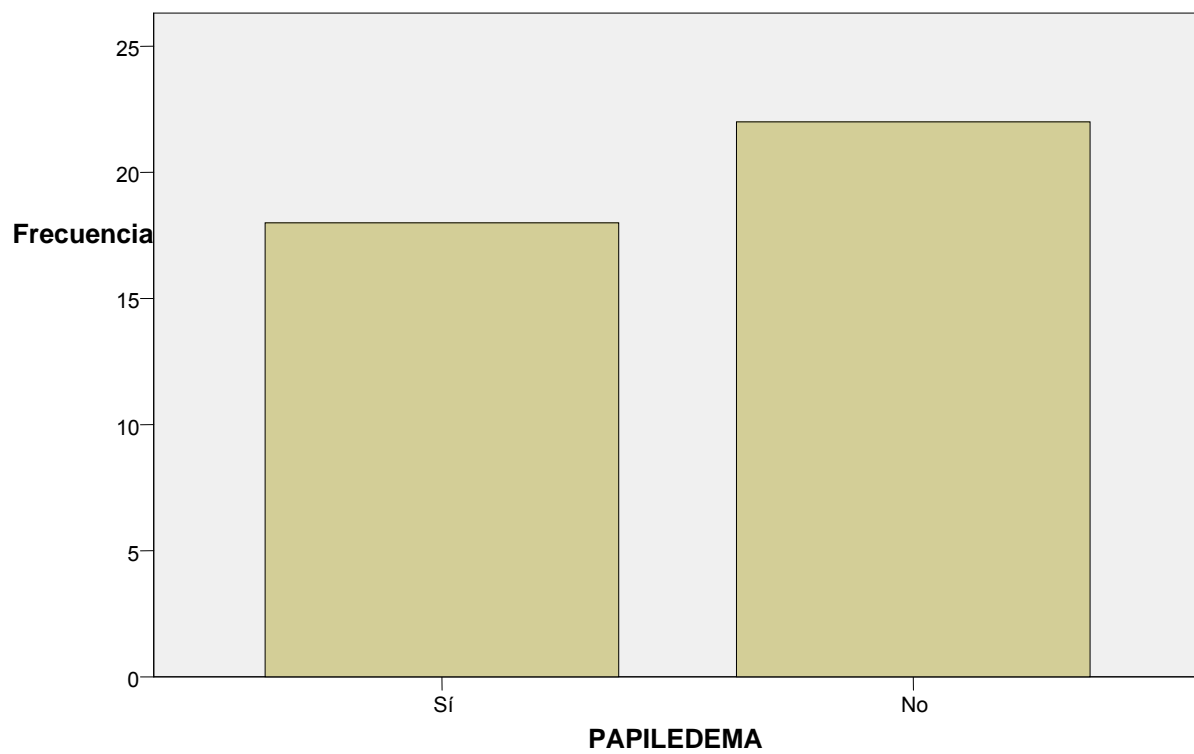


### PAPILEDEMA

Se reportó papiledema en 18 pacientes (45%), en el resto se reportó fondo de ojo normal.

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	18	45.0
No	22	55.0
Total	40	100.0

### PAPILEDEMA



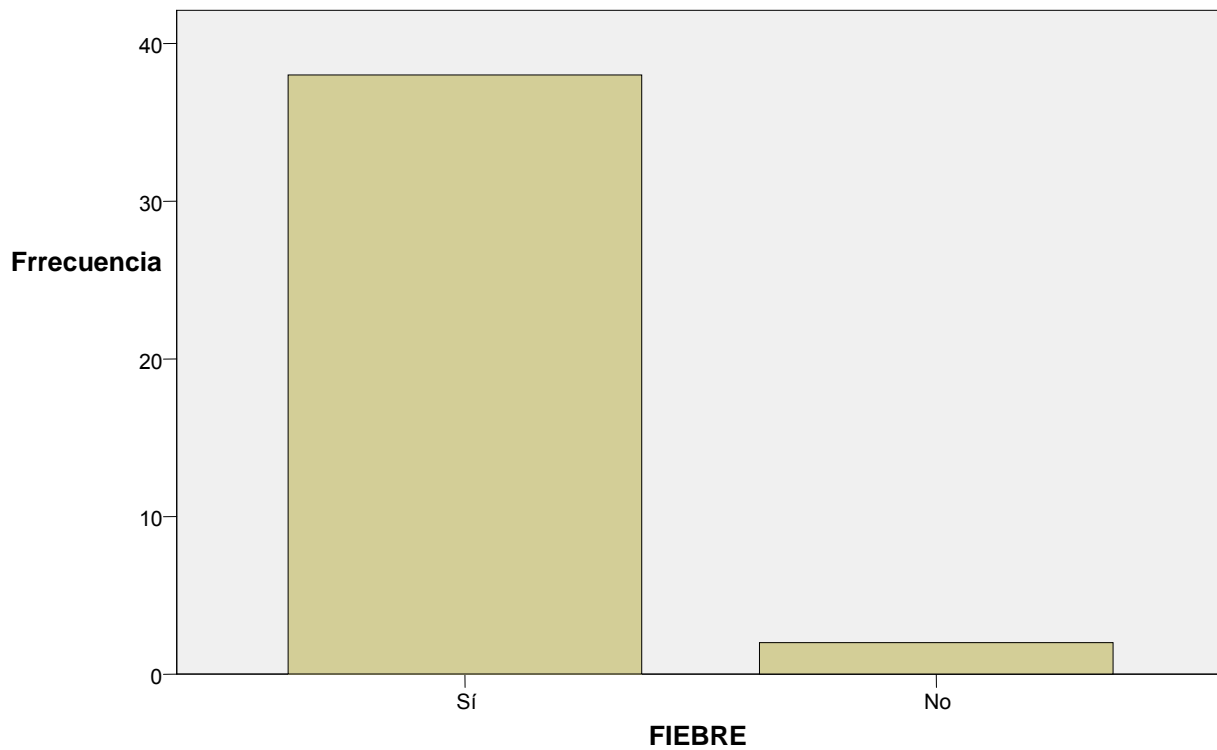


### FIEBRE

La fiebre se observó en 38 pacientes (95%) y no se detectó en 2 (5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	38	95.0
No	2	5.0
Total	40	100.0

### FIEBRE



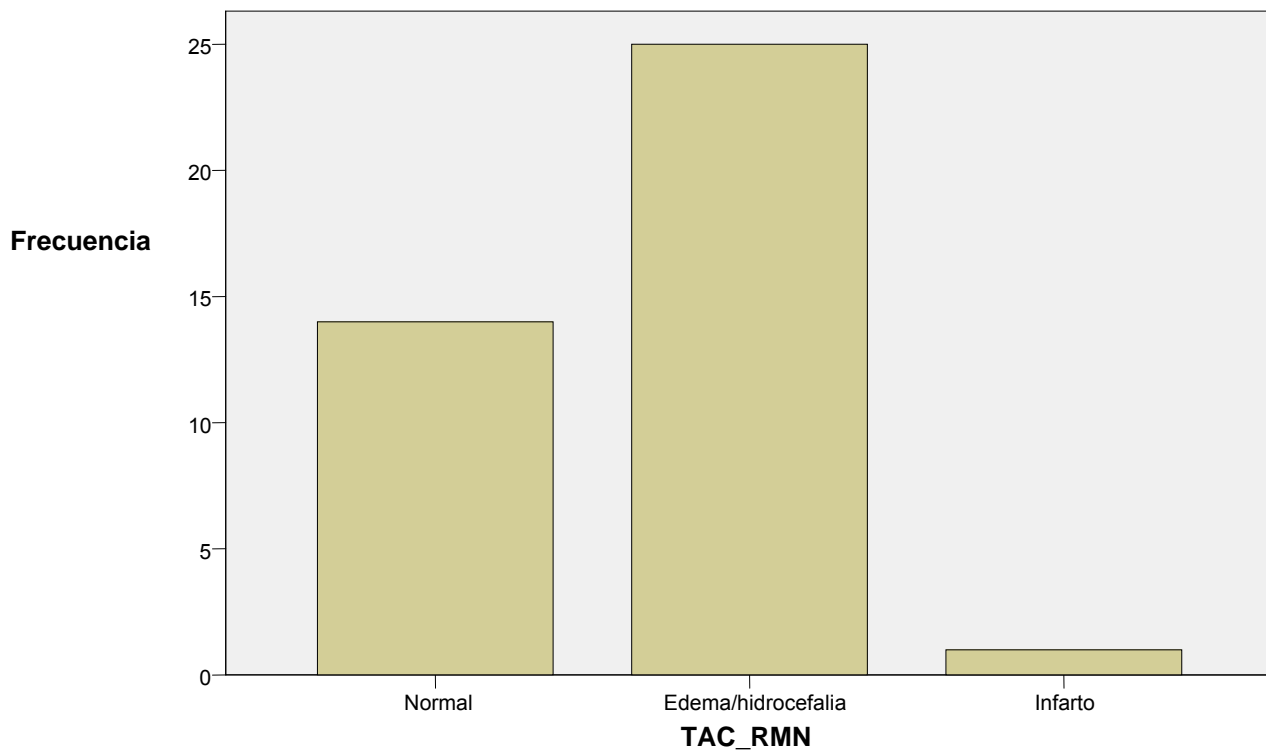


### TAC\_RMN

Los reportes de TAC o RMN de cráneo fueron normales en 14 (35%), con edema o hidrocefalia en 25 (62.5%) e infarto en 1 paciente (2.5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	14	35.0
Edema/hidrocefalia	25	62.5
Infarto	1	2.5
Total	40	100.0

### TAC\_RMN





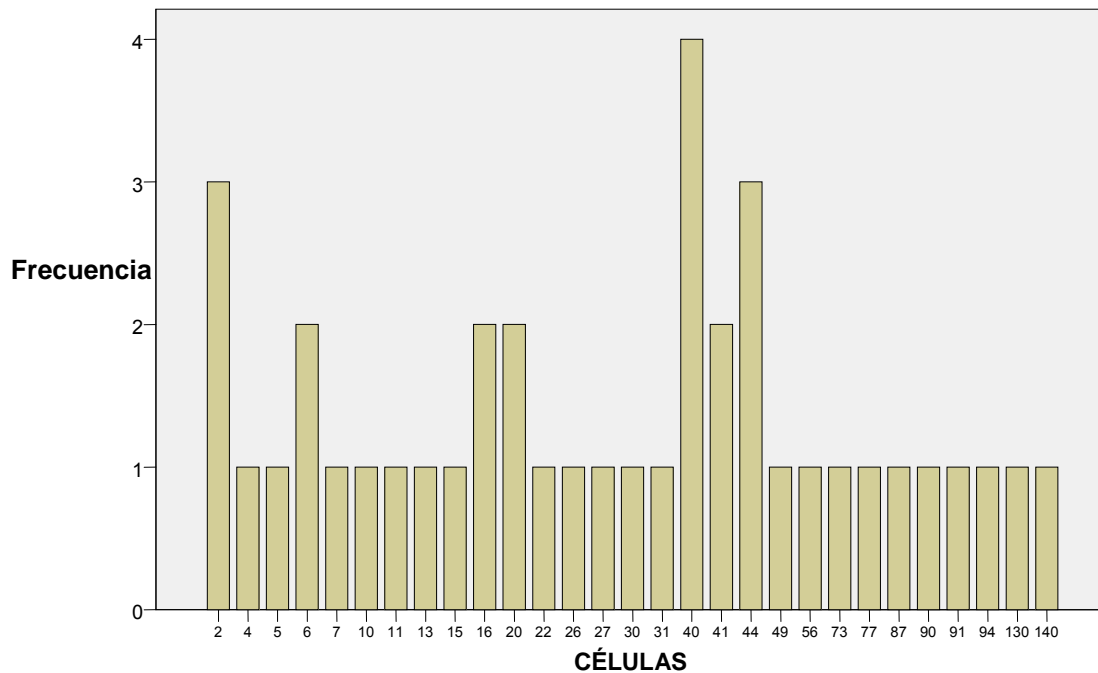


### CÉLULAS LCR

En cuanto al LCR la cantidad de células en promedio encontrada fue de 38.

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
2	3	7.5	31	1	2.5
4	1	2.5	40	4	10.0
5	1	2.5	41	2	5.0
6	2	5.0	44	3	7.5
7	1	2.5	49	1	2.5
10	1	2.5	56	1	2.5
11	1	2.5	73	1	2.5
13	1	2.5	77	1	2.5
15	1	2.5	87	1	2.5
16	2	5.0	90	1	2.5
20	2	5.0	91	1	2.5
22	1	2.5	94	1	2.5
26	1	2.5	130	1	2.5
27	1	2.5	140	1	2.5
30	1	2.5	Total	40	100.0

### CÉLULAS LCR



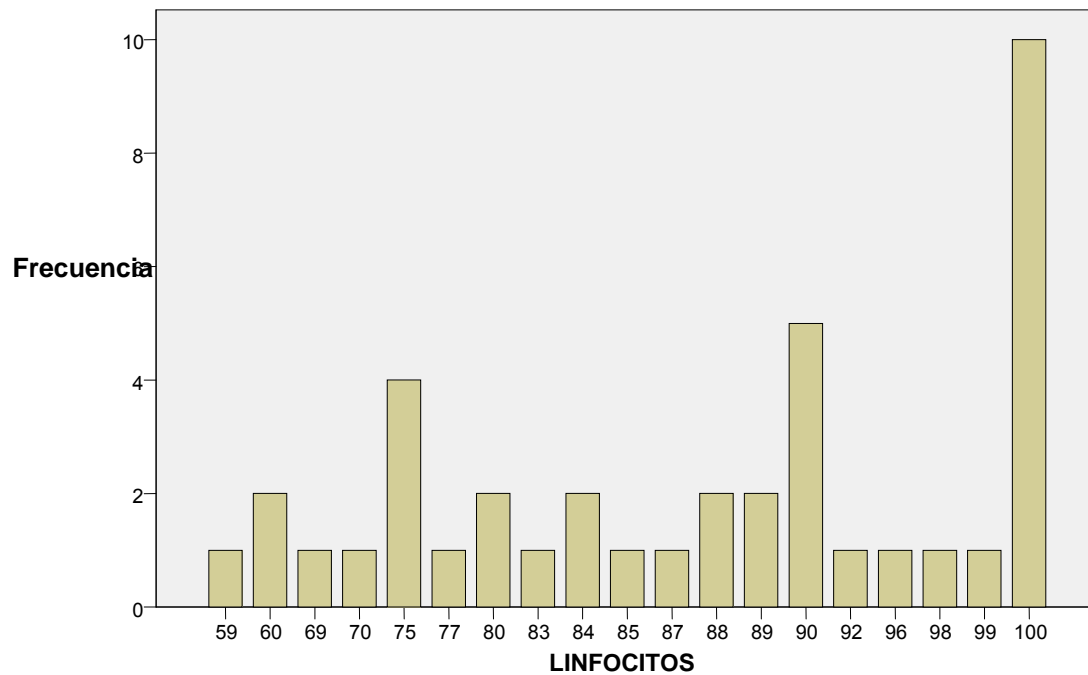


### LINFOCITOS LCR

La media del diferencial fue 86.6% linfocitos.

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
59	1	2.5	87	1	2.5
60	2	5.0	88	2	5.0
69	1	2.5	89	2	5.0
70	1	2.5	90	5	12.5
75	4	10.0	92	1	2.5
77	1	2.5	96	1	2.5
80	2	5.0	98	1	2.5
83	1	2.5	99	1	2.5
84	2	5.0	100	10	25.0
85	1	2.5	Total	40	100.0

### LINFOCITOS LCR



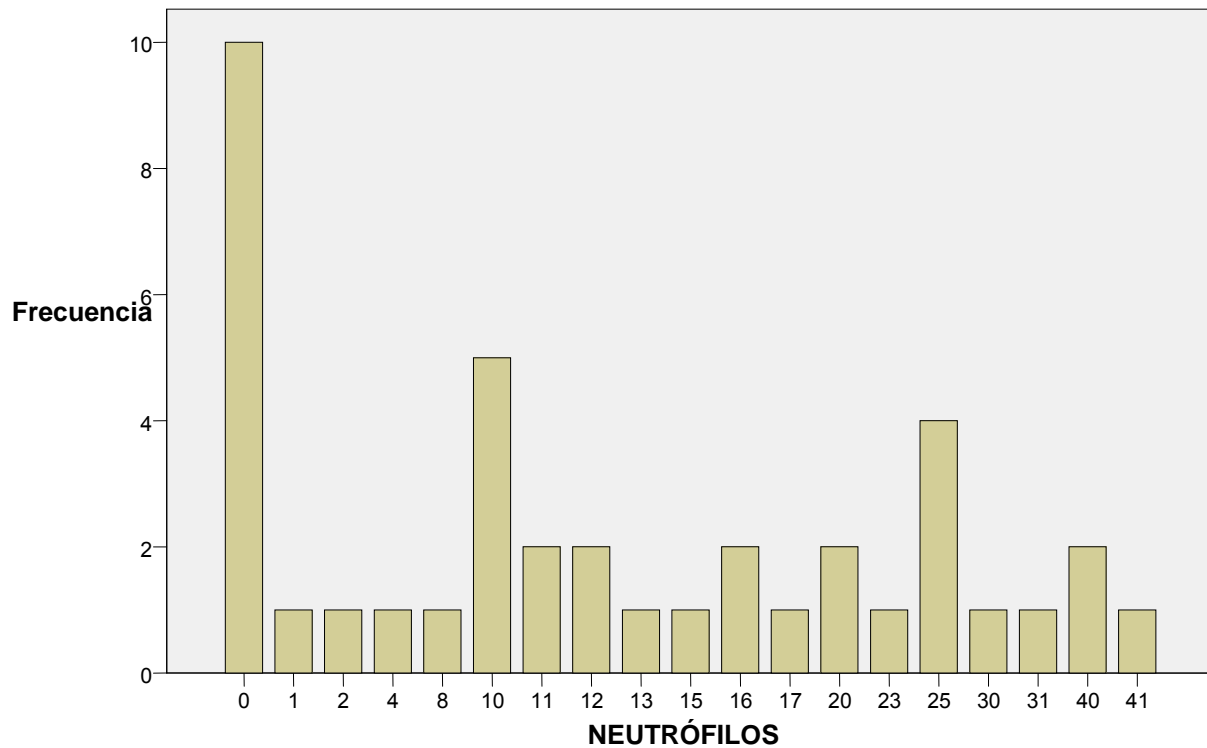


### NEUTRÓFILOS LCR

La media del porcentaje de neutrófilos encontrada en LCR en todos los pacientes fue 13.3%.

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
0	10	25.0	16	2	5.0
1	1	2.5	17	1	2.5
2	1	2.5	20	2	5.0
4	1	2.5	23	1	2.5
8	1	2.5	25	4	10.0
10	5	12.5	30	1	2.5
11	2	5.0	31	1	2.5
12	2	5.0	40	2	5.0
13	1	2.5	41	1	2.5
15	1	2.5	Total	40	100.0

### NEUTRÓFILOS LCR



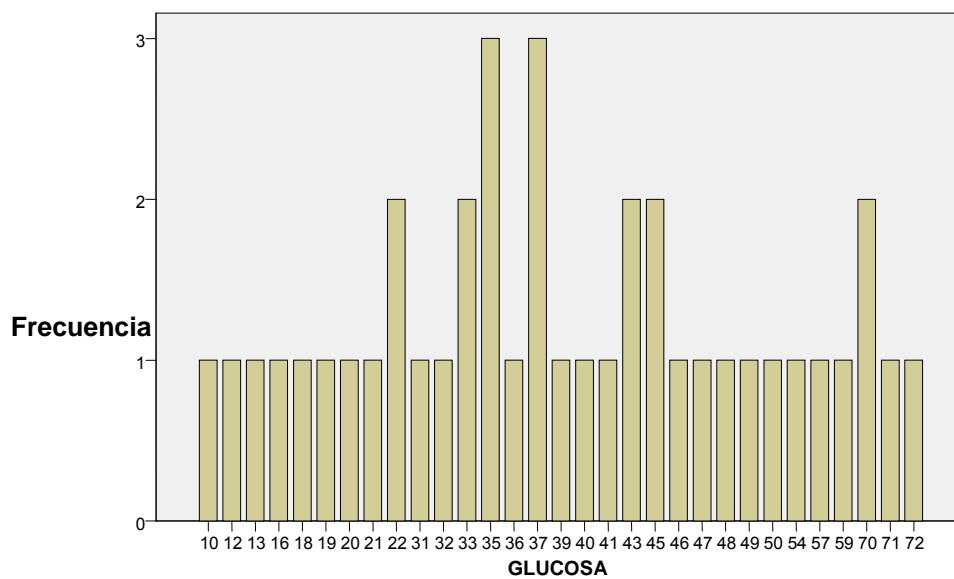


### GLUCOSA LCR

La media de glucosa determinada en LCR fue de 38.5mg/dL

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
10	1	2.5	40	1	2.5
12	1	2.5	41	1	2.5
13	1	2.5	43	2	5.0
16	1	2.5	45	2	5.0
18	1	2.5	46	1	2.5
19	1	2.5	47	1	2.5
20	1	2.5	48	1	2.5
21	1	2.5	49	1	2.5
22	2	5.0	50	1	2.5
31	1	2.5	54	1	2.5
32	1	2.5	57	1	2.5
33	2	5.0	59	1	2.5
35	3	7.5	70	2	5.0
36	1	2.5	71	1	2.5
37	3	7.5	72	1	2.5
39	1	2.5	Total	40	100.0

### GLUCOSA LCR



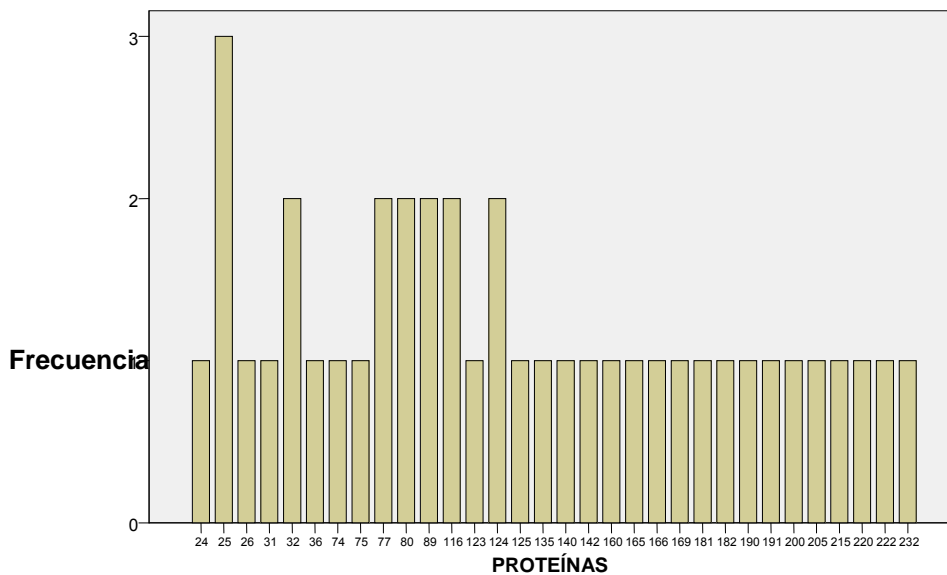


### PROTEÍNAS LCR

La media de proteínas en LCR fue de 118.5mg/dL

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
24	1	2.5	140	1	2.5
25	3	7.5	142	1	2.5
26	1	2.5	160	1	2.5
31	1	2.5	165	1	2.5
32	2	5.0	166	1	2.5
36	1	2.5	169	1	2.5
74	1	2.5	181	1	2.5
75	1	2.5	182	1	2.5
77	2	5.0	190	1	2.5
80	2	5.0	191	1	2.5
89	2	5.0	200	1	2.5
116	2	5.0	205	1	2.5
123	1	2.5	215	1	2.5
124	2	5.0	220	1	2.5
125	1	2.5	222	1	2.5
135	1	2.5	232	1	2.5
			Total	40	100

### PROTEÍNAS LCR



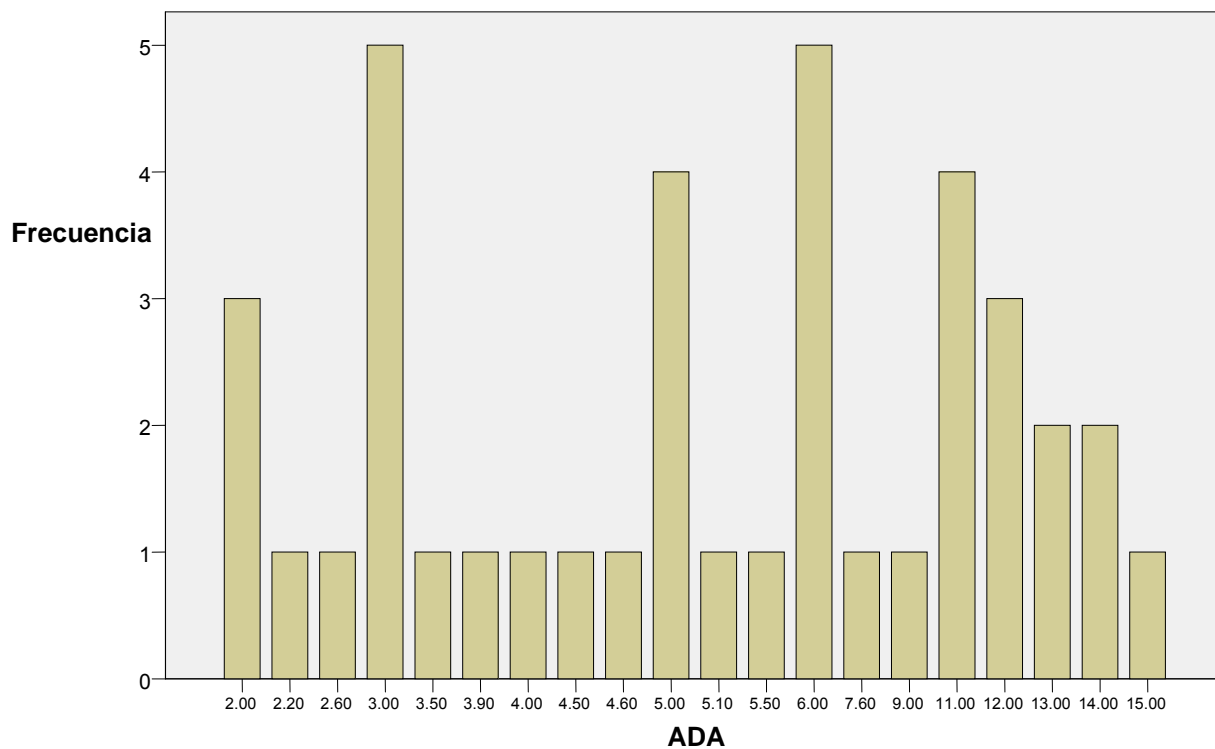


### ADA LCR

La determinación media de Actividad de Adenosina Desaminasa (ADA) en LCR fue de 6.8U/L.

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
2.00	3	7.5	5.50	1	2.5
2.20	1	2.5	6.00	5	12.5
2.60	1	2.5	7.60	1	2.5
3.00	5	12.5	9.00	1	2.5
3.50	1	2.5	11.00	4	10.0
3.90	1	2.5	12.00	3	7.5
4.00	1	2.5	13.00	2	5.0
4.50	1	2.5	14.00	2	5.0
4.60	1	2.5	15.00	1	2.5
5.00	4	10.0	Total	40	100.0
5.10	1	2.5			

### ADA LCR



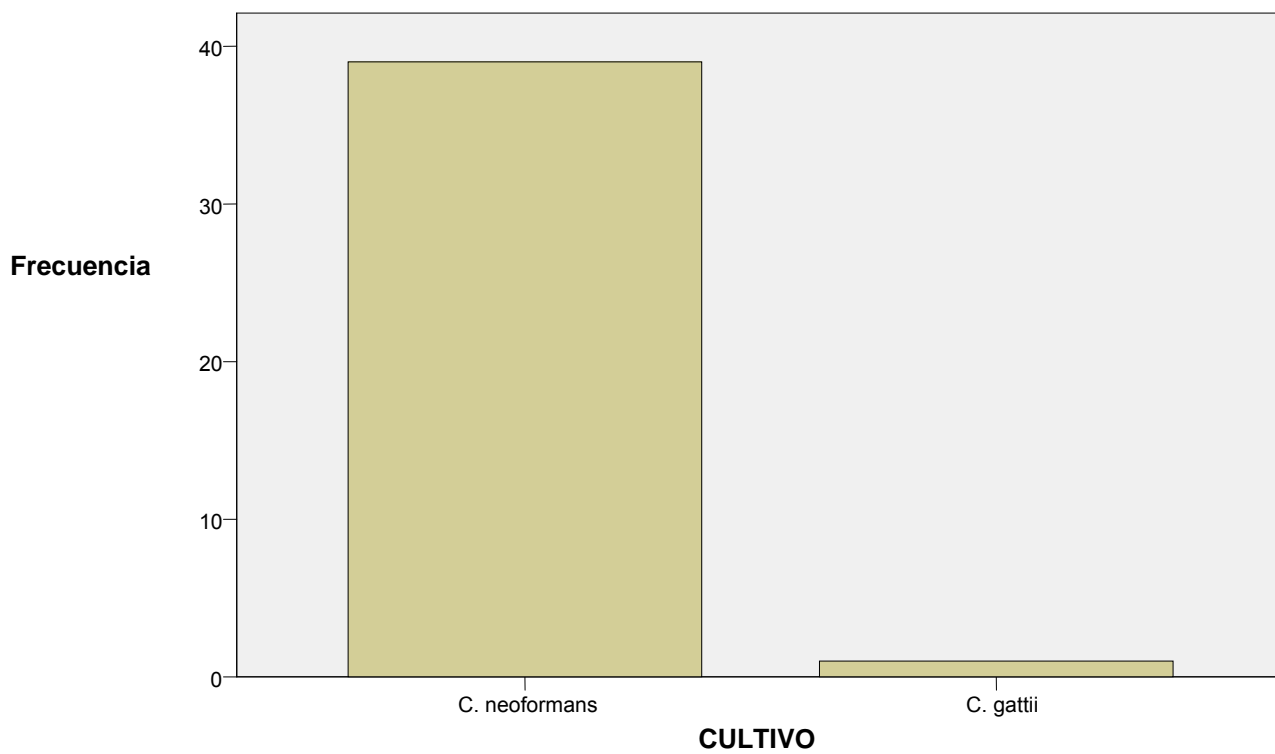


### CULTIVO LCR

En todos los casos se documentó mediante cultivo el desarrollo del hongo, se detectó un caso de *C. gattii* en un paciente sin infección por VIH.

	Frecuencia	Porcentaje
<i>C. neoformans</i>	39	97.5
<i>C. gattii</i>	1	2.5
Total	40	100.0

### CULTIVO LCR



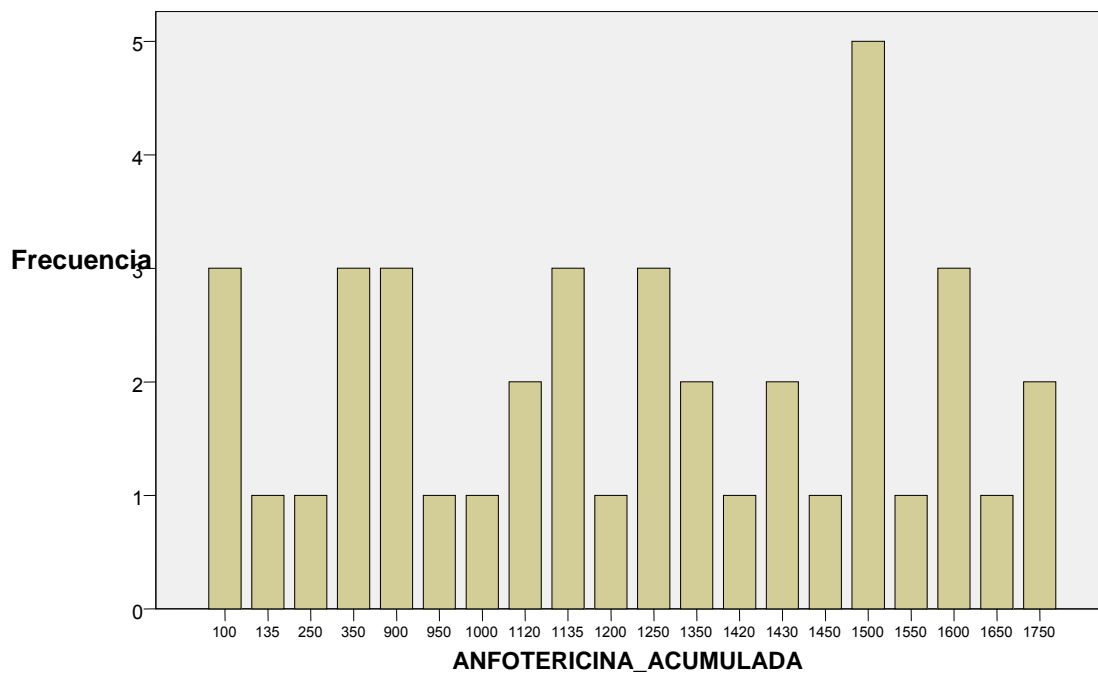


### DOSIS ACUMULADA DE ANFOTERICINA

La dosis media acumulada de anfotericina B convencional que se requirió para tratar a los pacientes hasta la mejoría clínica y negativización de hongo en LCR fue de 1110.2mg, en todos los casos se administró fluconazol de manera concomitante 1200mg/día y en ningún caso fue posible administrar 5 flucitosina.

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
100	3	7.5	1350	2	5.0
135	1	2.5	1420	1	2.5
250	1	2.5	1430	2	5.0
350	3	7.5	1450	1	2.5
900	3	7.5	1500	5	12.5
950	1	2.5	1550	1	2.5
1000	1	2.5	1600	3	7.5
1120	2	5.0	1650	1	2.5
1135	3	7.5	1750	2	5.0
1200	1	2.5	Total	40	100.0
1250	3	7.5			

### DOSIS DE ANFOTERICINA ACUMULADA HASTA NEGATIVIZACIÓN DE CULTIVO LCR





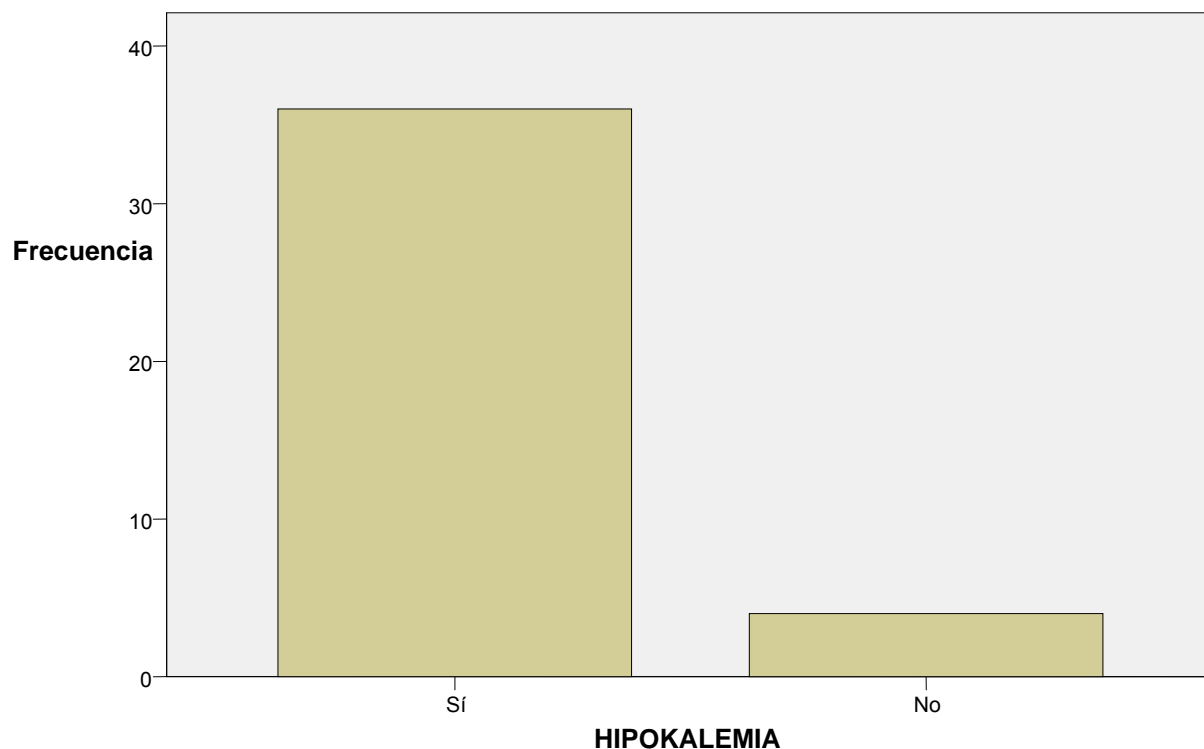


### HIPOKALEMIA

El principal efecto secundario observado fue hipokalemia en 36 pacientes (90%) y aunque gran parte de los pacientes presentaron disminución de la función renal y ajuste de la dosis administrada no fue posible determinar la cantidad de disminución por no contar con un filtrado glomerular basal en todos los casos.

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	36	90.0
No	4	10.0
Total	40	100.0

### HIPOKALEMIA



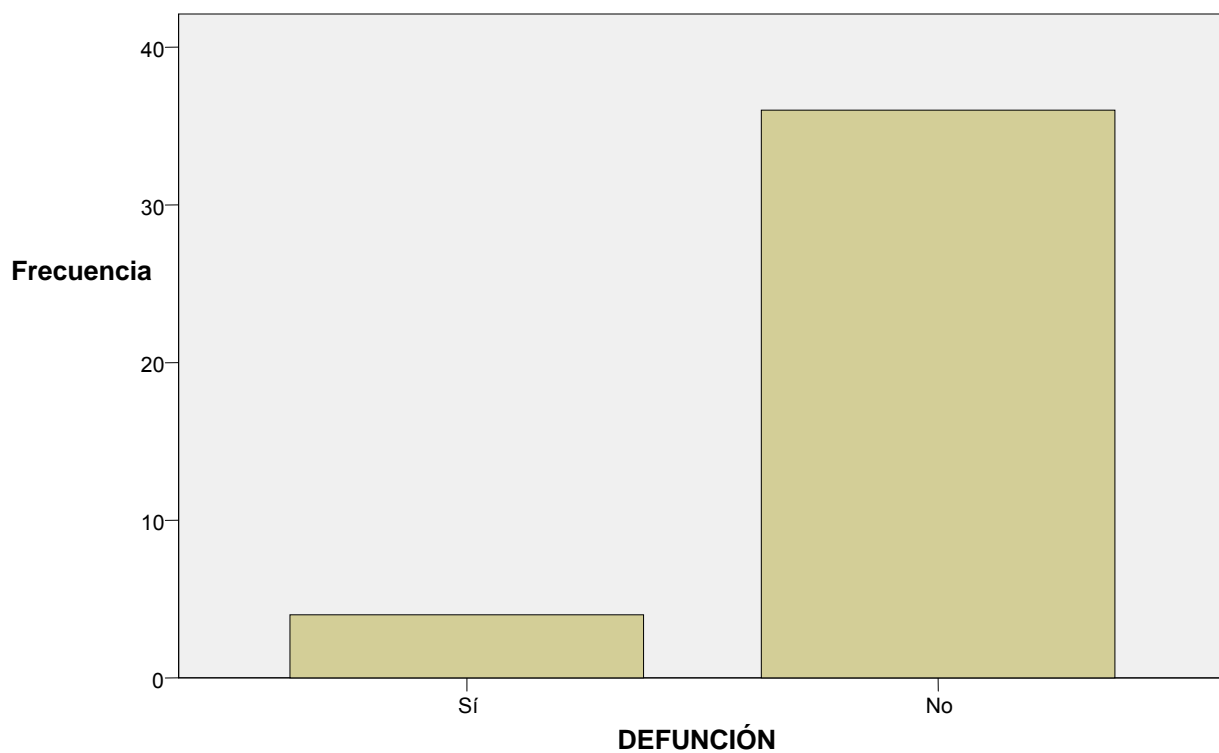


### DEFUNCIÓN

En la muestra estudiada fallecieron 4 pacientes (10%), todos del grupo con VIH.

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	4	10.0
No	36	90.0
Total	40	100.0

### DEFUNCIÓN





**PACIENTES SIN VIH**

---

**GÉNERO(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	6	100.0

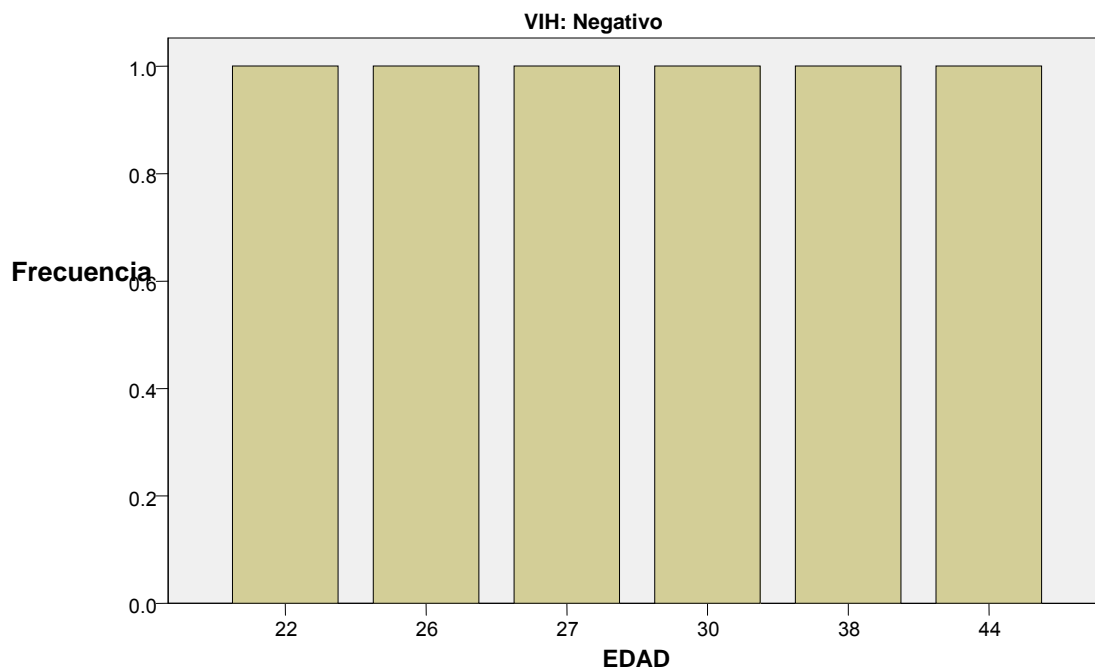
a VIH = Negativo

**EDAD(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
22	1	16.7
26	1	16.7
27	1	16.7
30	1	16.7
38	1	16.7
44	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**EDAD**





**CEFALEA(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	6	100.0

a VIH = Negativo

**NÁUSEA(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	6	100.0

a VIH = Negativo

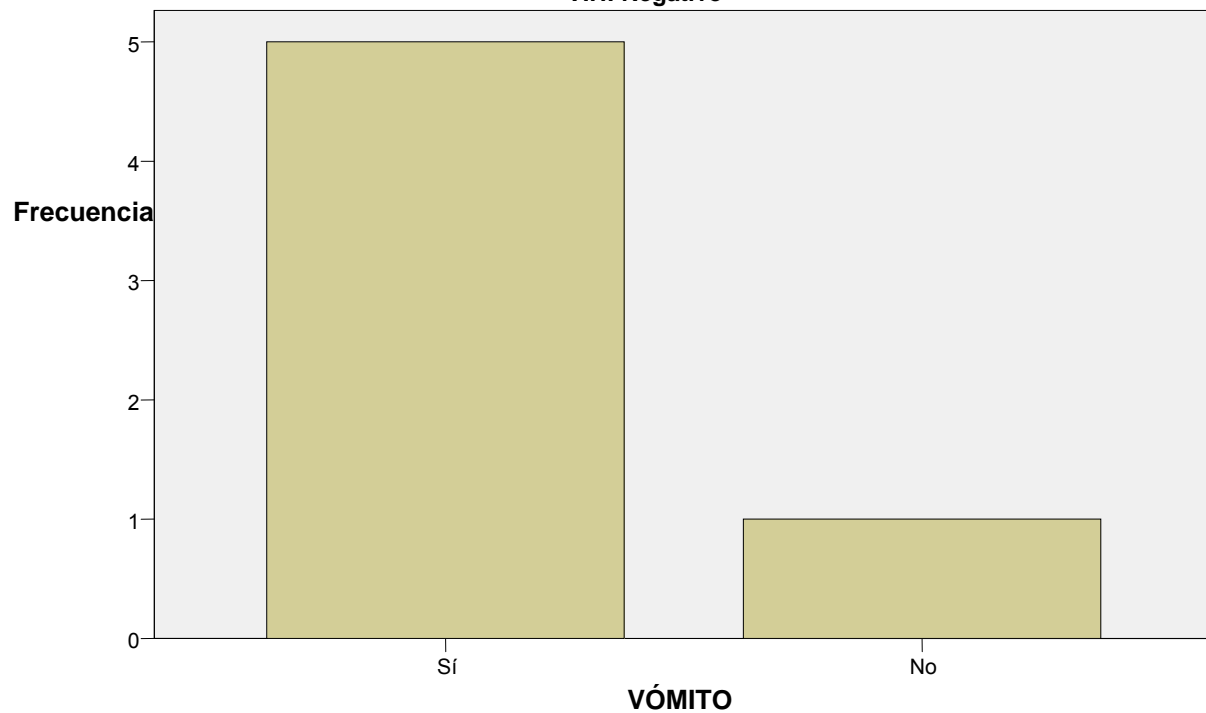
**VÓMITO(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	5	83.3
No	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**VÓMITO**

VIH: Negativo



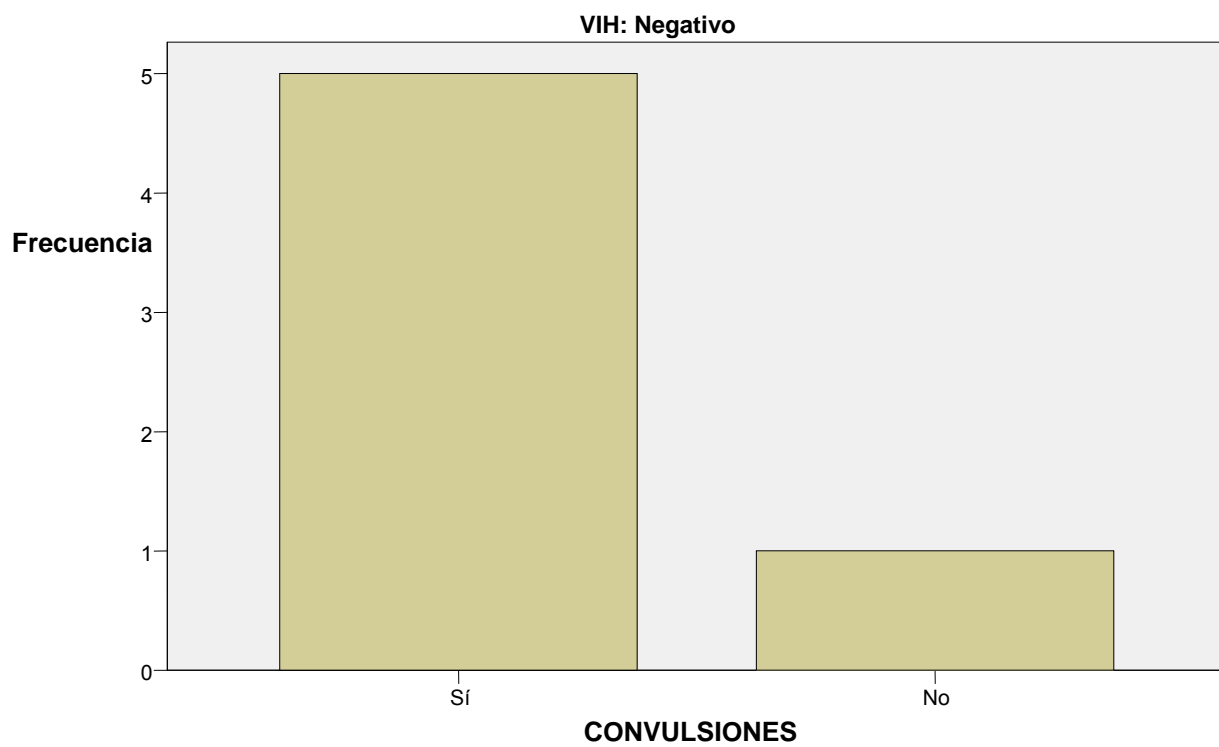


**CONVULSIONES(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	5	83.3
No	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**CONVULSIONES**



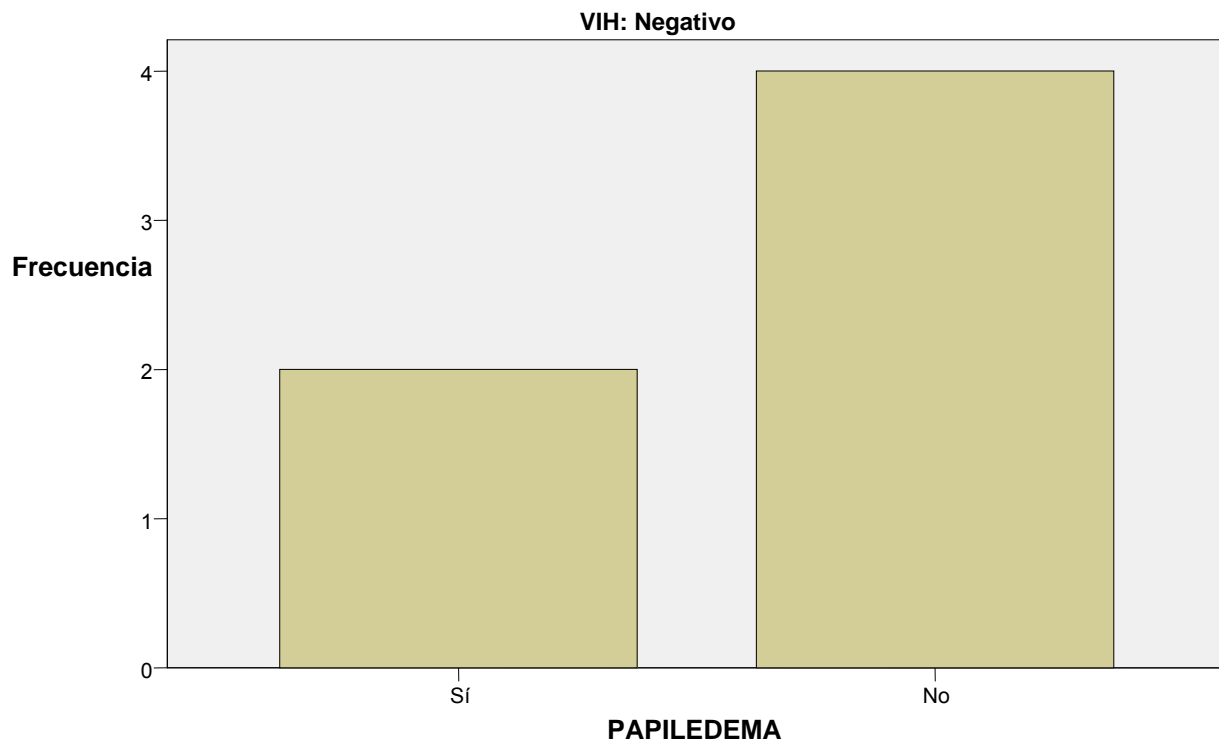


**PAPILEDEMA(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	2	33.3
No	4	66.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**PAPILEDEMA**





**FIEBRE(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	6	100.0

a VIH = Negativo

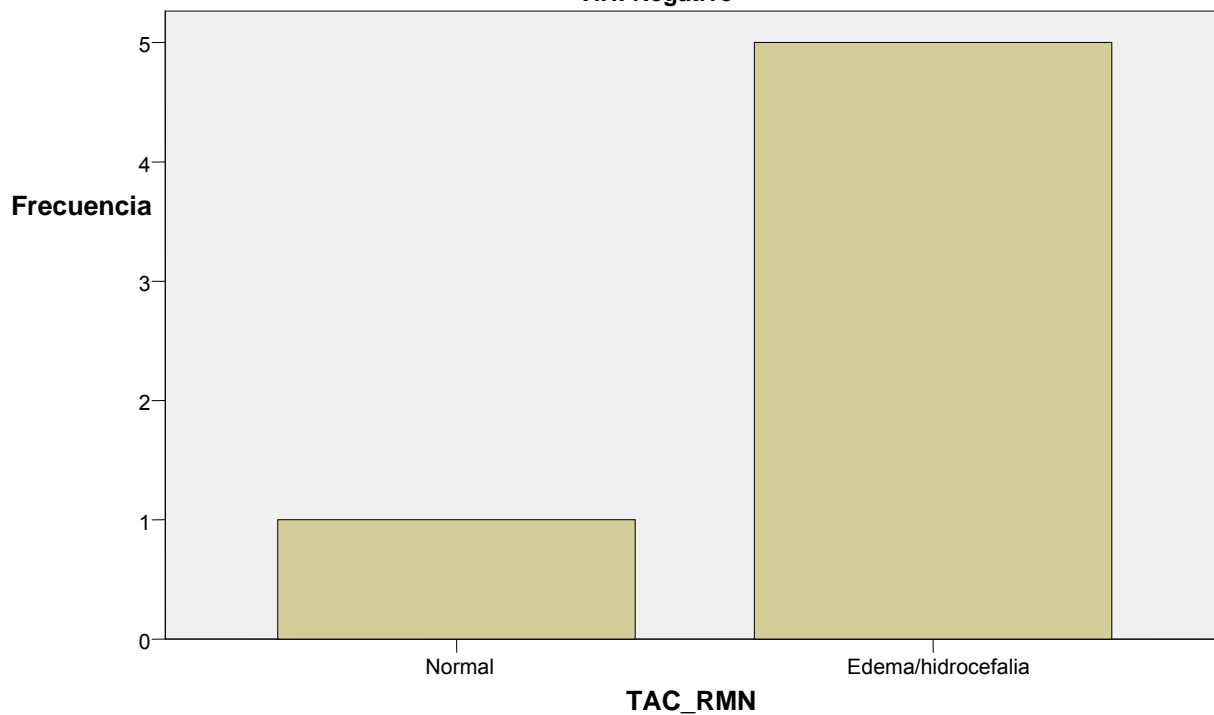
**TAC\_RMN(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	1	16.7
Edema/hidrocefalia	5	83.3
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**TAC\_RMN**

VIH: Negativo



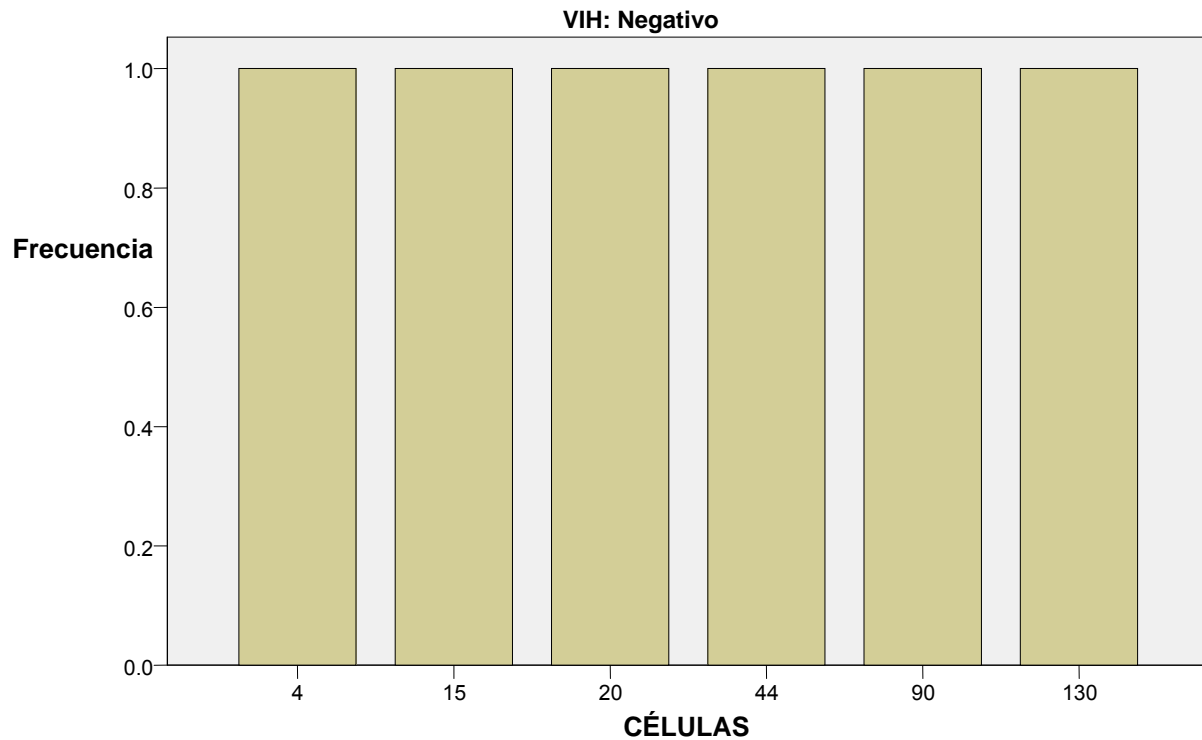


### CÉLULAS LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje
4	1	16.7
15	1	16.7
20	1	16.7
44	1	16.7
90	1	16.7
130	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

### CÉLULAS







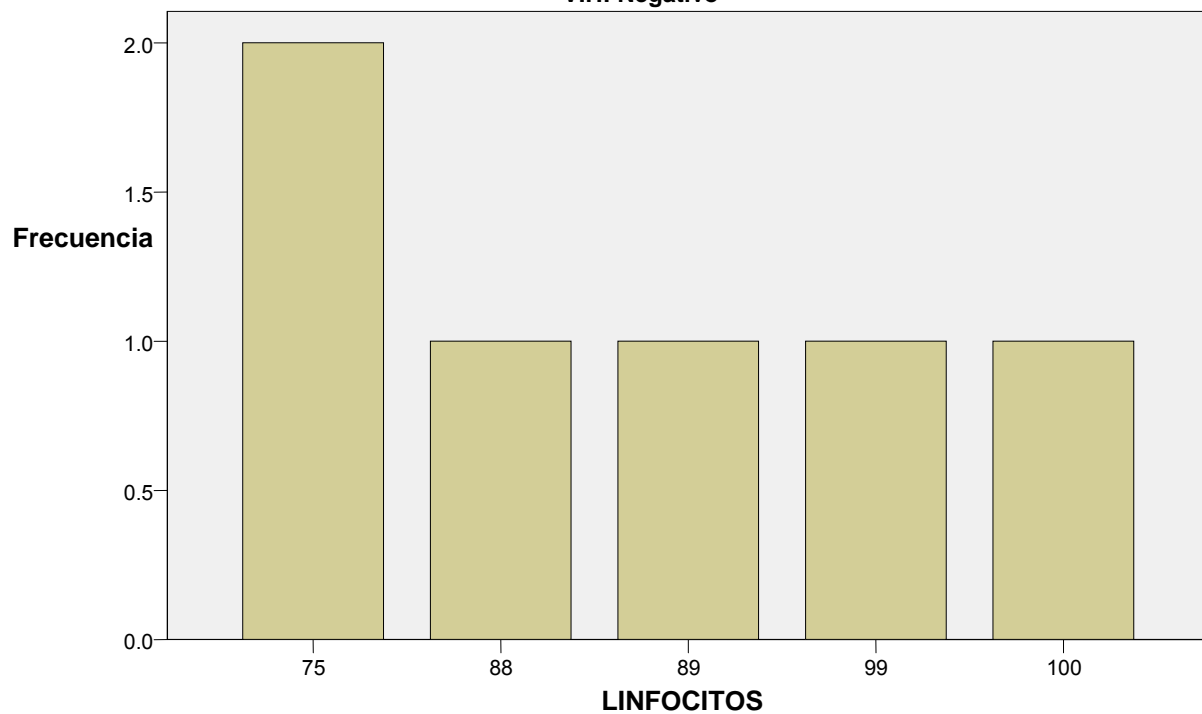
### LINFOCITOS LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje
75	2	33.3
88	1	16.7
89	1	16.7
99	1	16.7
100	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

### LINFOCITOS

VIH: Negativo



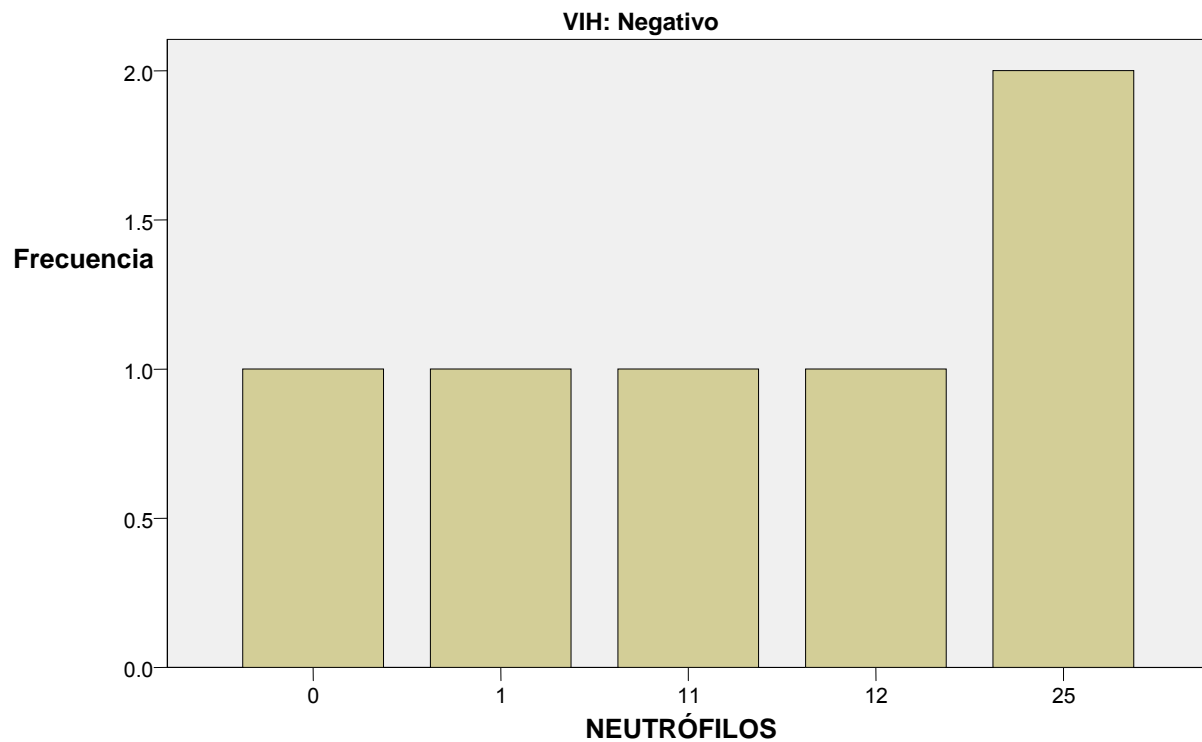


### NEUTRÓFILOS LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje
0	1	16.7
1	1	16.7
11	1	16.7
12	1	16.7
25	2	33.3
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

### NEUTRÓFILOS



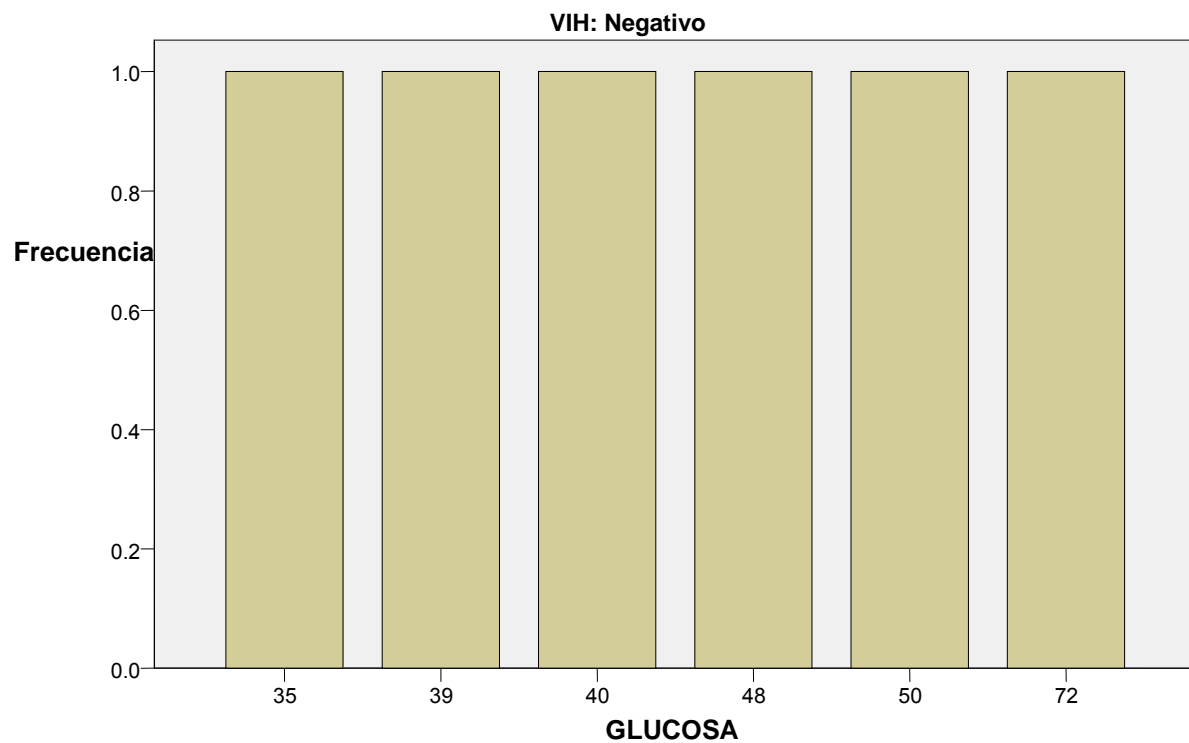


### GLUCOSA LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje
35	1	16.7
39	1	16.7
40	1	16.7
48	1	16.7
50	1	16.7
72	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

### GLUCOSA





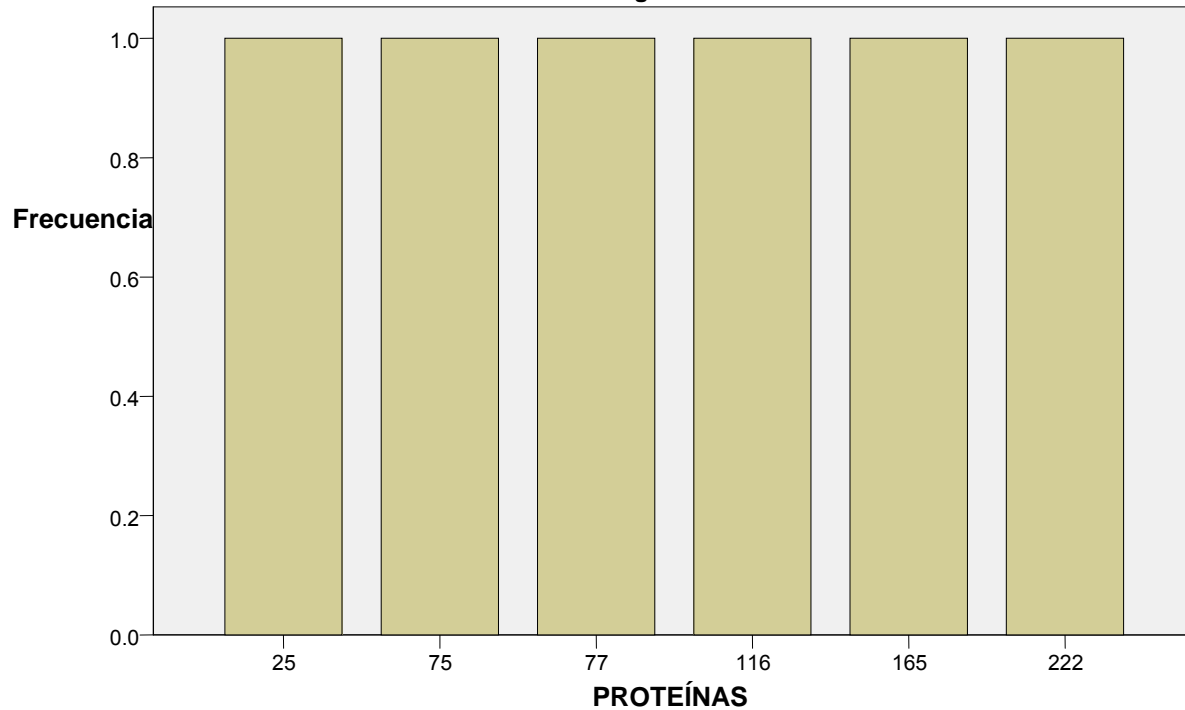
### PROTEÍNAS LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje
25	1	16.7
75	1	16.7
77	1	16.7
116	1	16.7
165	1	16.7
222	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

### PROTEÍNAS

VIH: Negativo



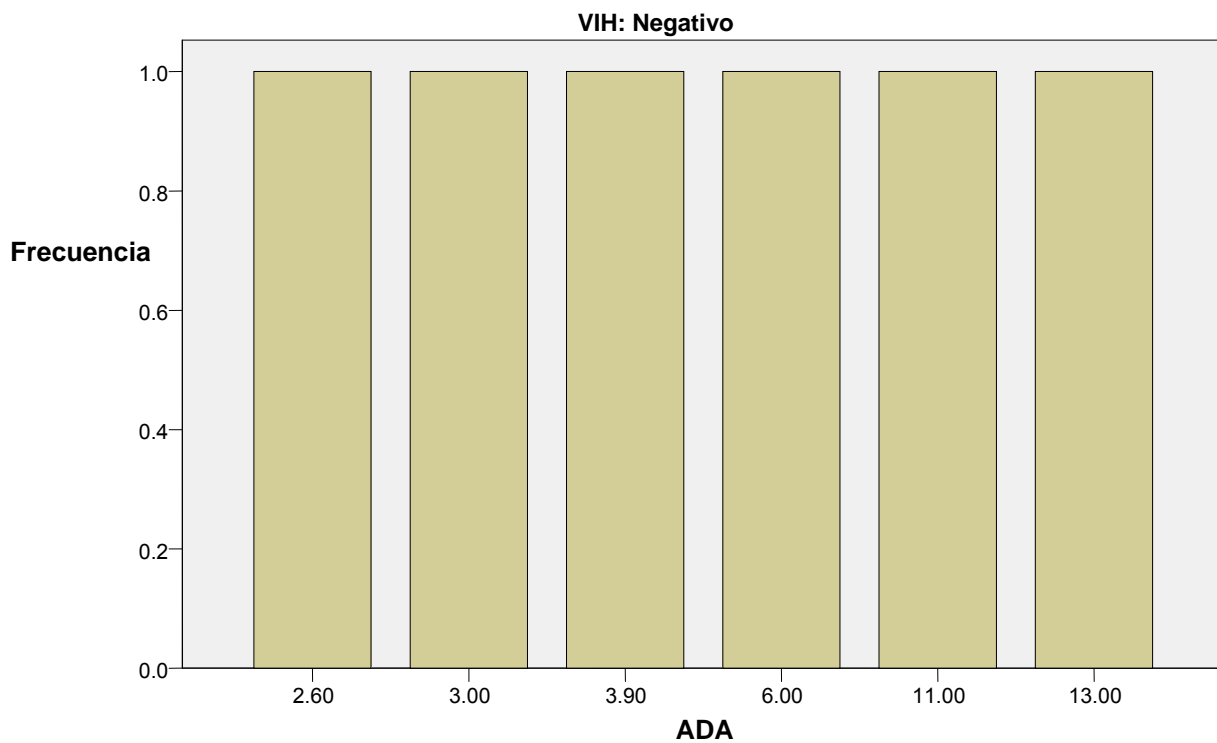


**ADA LCR(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
2.60	1	16.7
3.00	1	16.7
3.90	1	16.7
6.00	1	16.7
11.00	1	16.7
13.00	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**ADA**



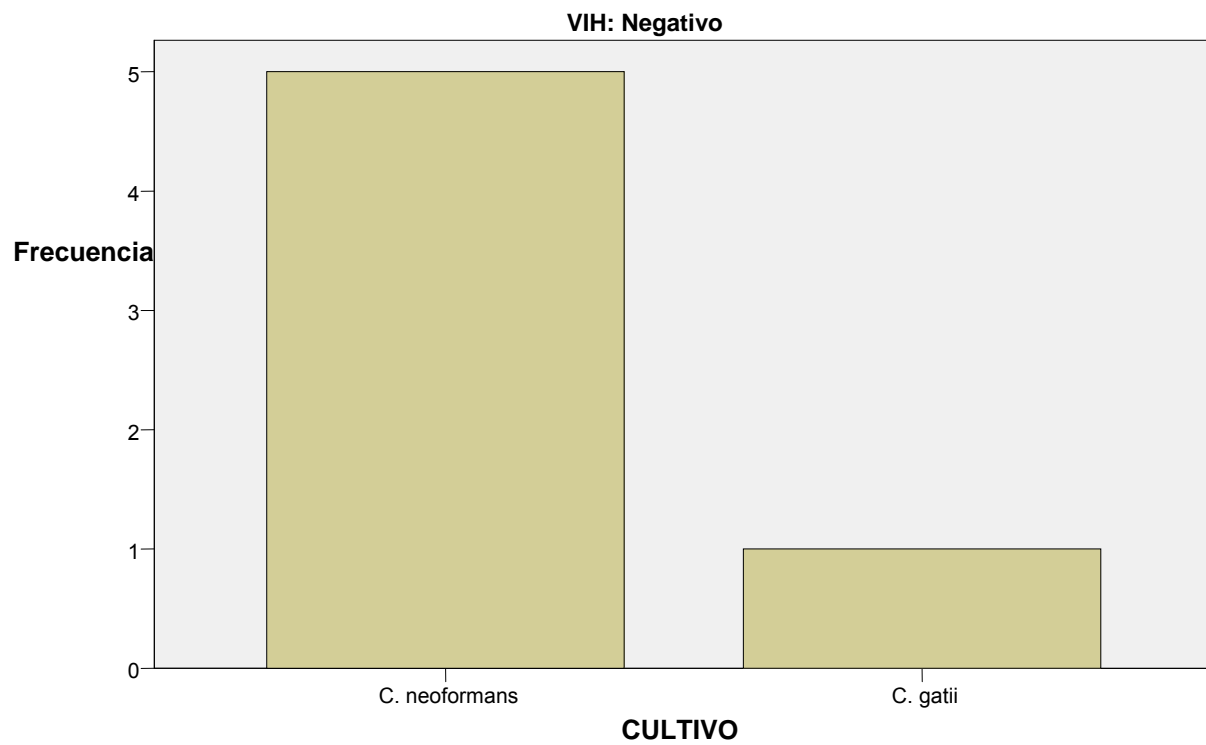


**CULTIVO LCR(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
C. neoformans	5	83.3
C. gattii	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**CULTIVO**



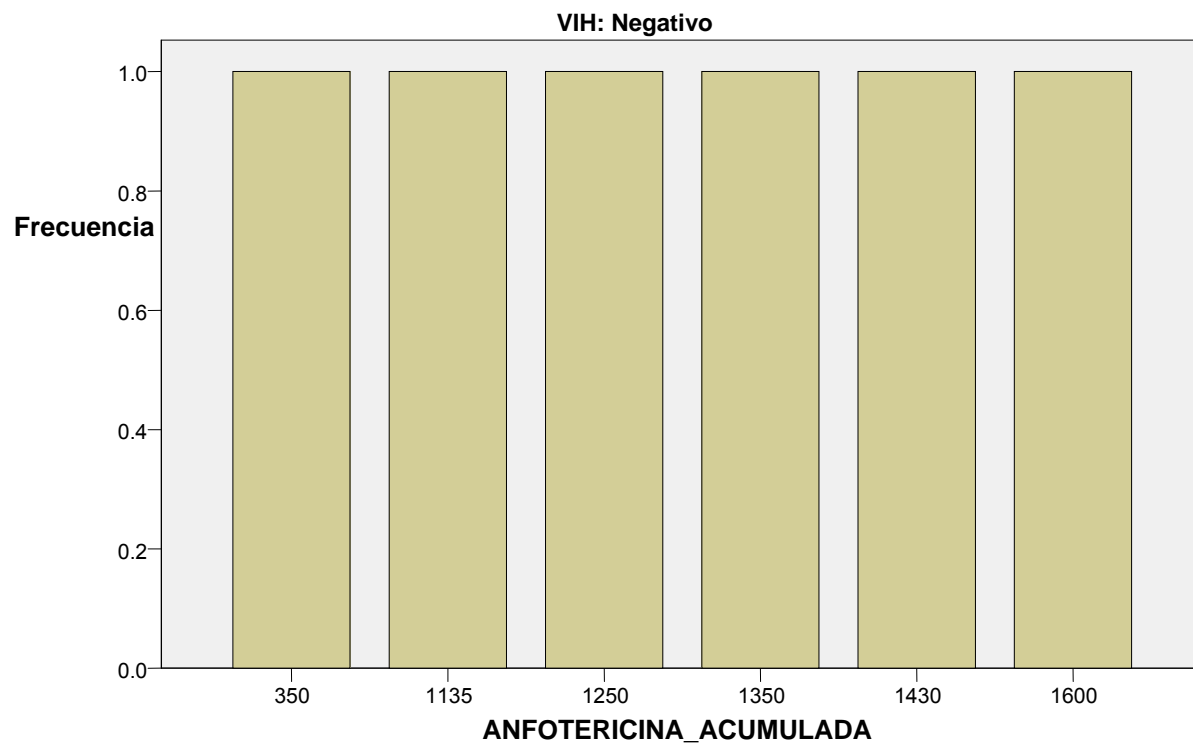


**DOSIS ACUMULADA DE ANFOTERICINA (a)**

	Frecuencia	Porcentaje
350	1	16.7
1135	1	16.7
1250	1	16.7
1350	1	16.7
1430	1	16.7
1600	1	16.7
Total	6	100.0

a VIH = Negativo

**ANFOTERICINA\_ACUMULADA**





**HIPOKALEMIA(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	6	100.0

a VIH = Negativo

**DEFUNCIÓN(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
No	6	100.0

a VIH = Negativo





**PACIENTES VIH POSITIVO**

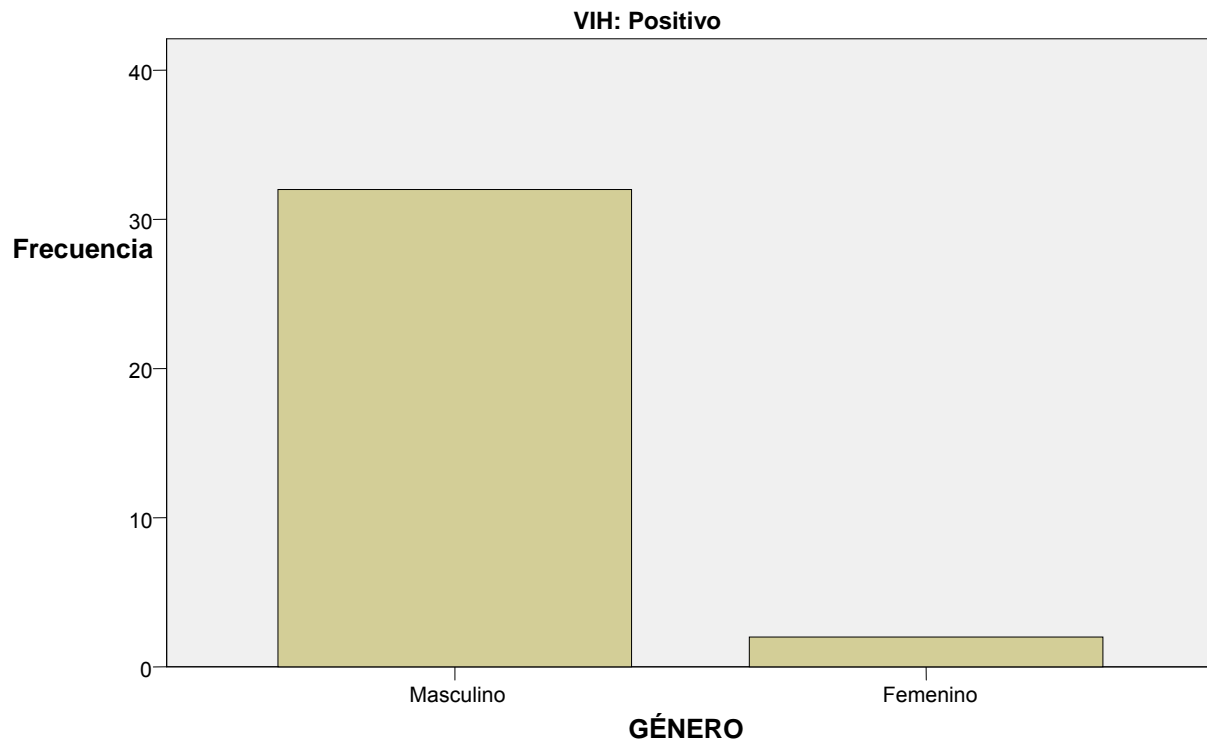
---

**GÉNERO(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	32	94.1
Femenino	2	5.9
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**GÉNERO**



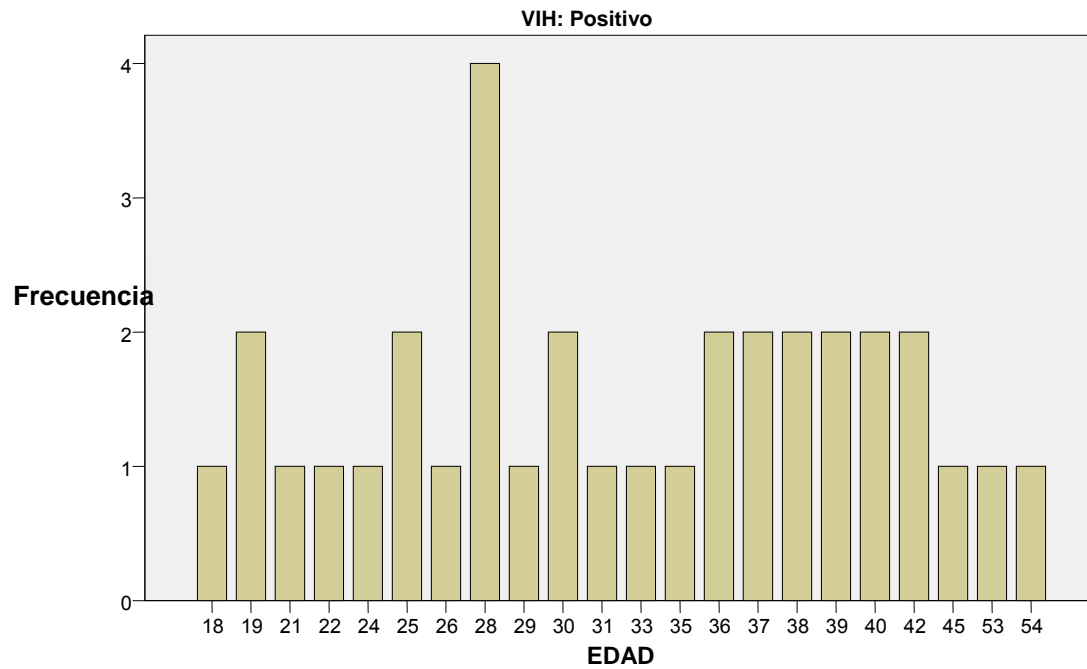


**EDAD(a)**

				Frecuencia	Porcentaje
18	1	2.9	35	1	2.9
19	2	5.9	36	2	5.9
21	1	2.9	37	2	5.9
22	1	2.9	38	2	5.9
24	1	2.9	39	2	5.9
25	2	5.9	40	2	5.9
26	1	2.9	42	2	5.9
28	4	11.8	45	1	2.9
29	1	2.9	53	1	2.9
30	2	5.9	54	1	2.9
31	1	2.9	Total	34	100.0
33	1	2.9			

a VIH = Positivo

**EDAD**





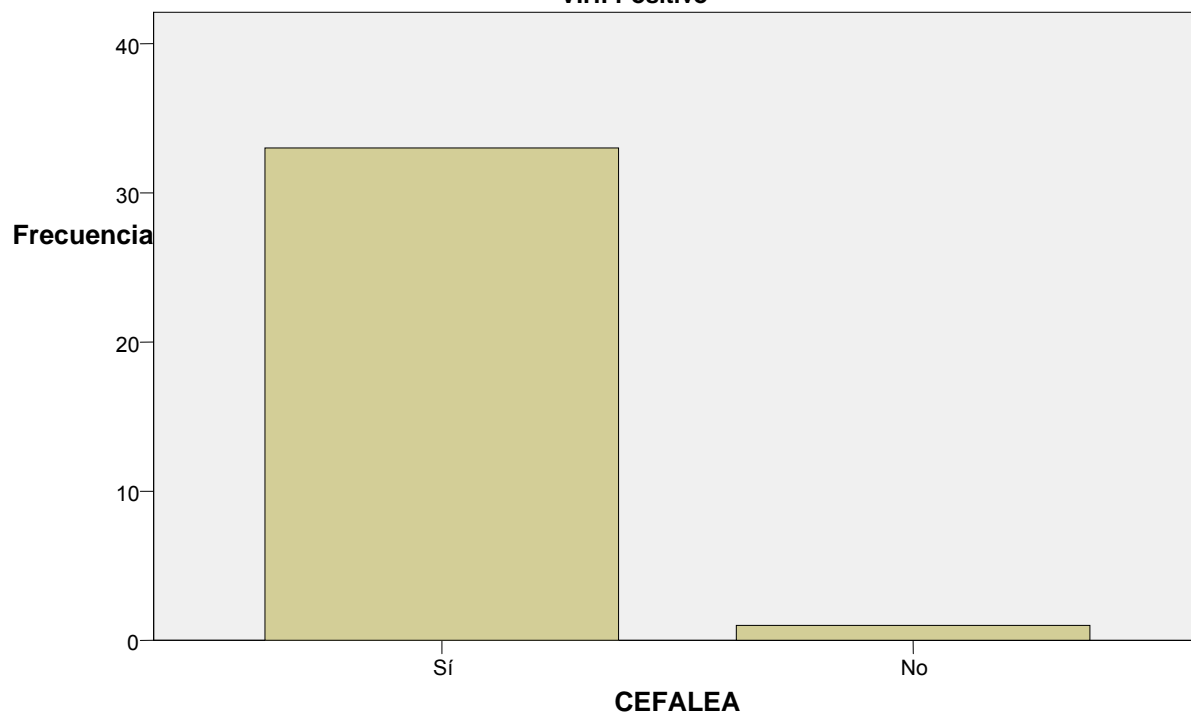
### CEFALEA(a)

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	33	97.1
No	1	2.9
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

### CEFALEA

VIH: Positivo



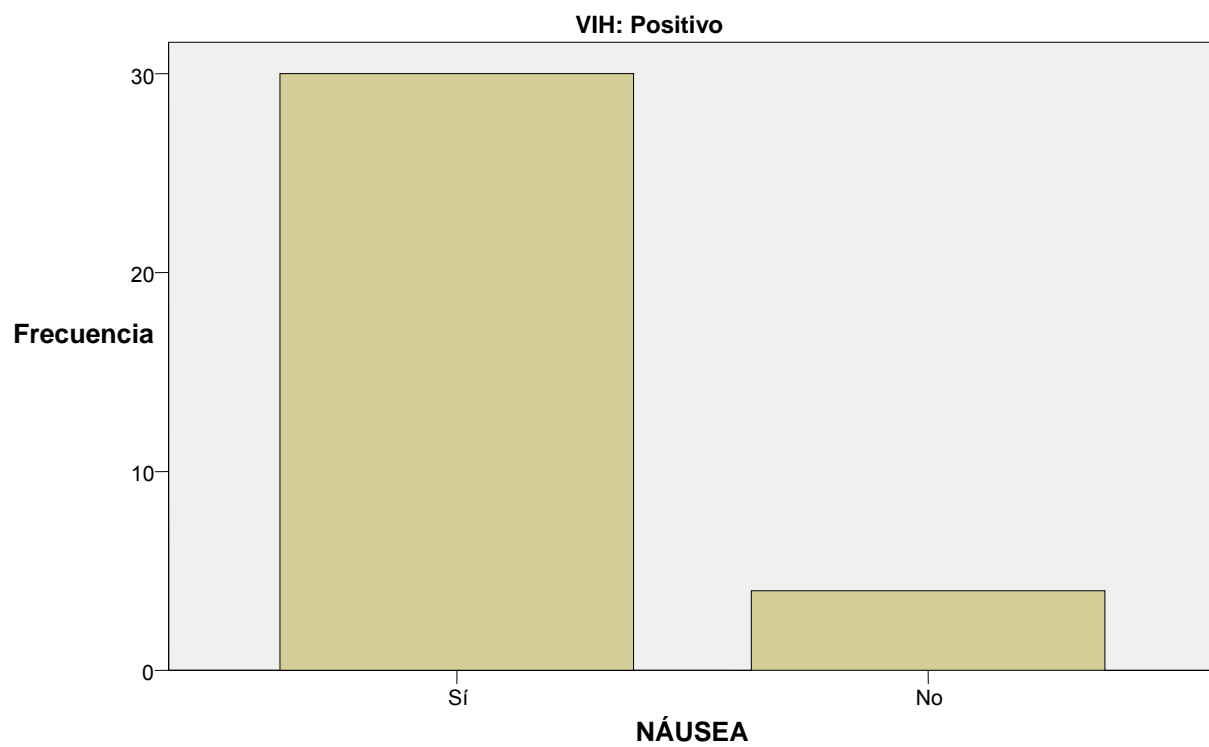


### NÁUSEA(a)

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	30	88.2
No	4	11.8
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

### NÁUSEA



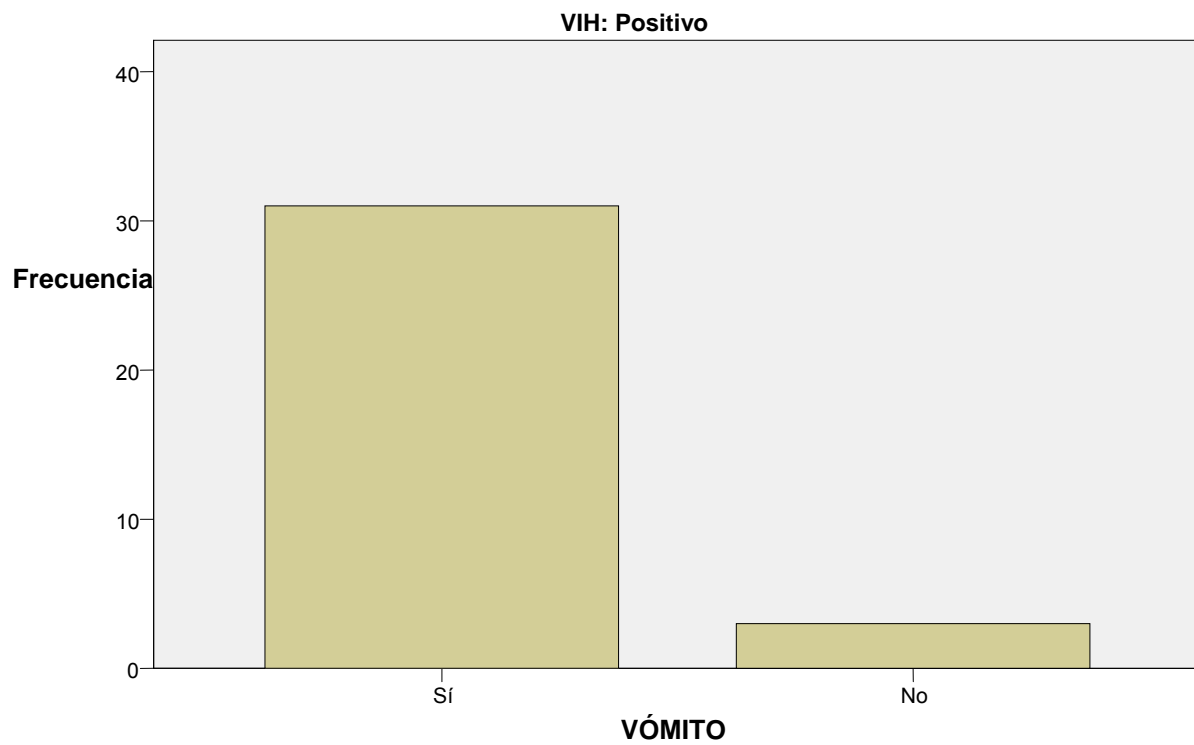


### VÓMITO(a)

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	31	91.2
No	3	8.8
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

### VÓMITO



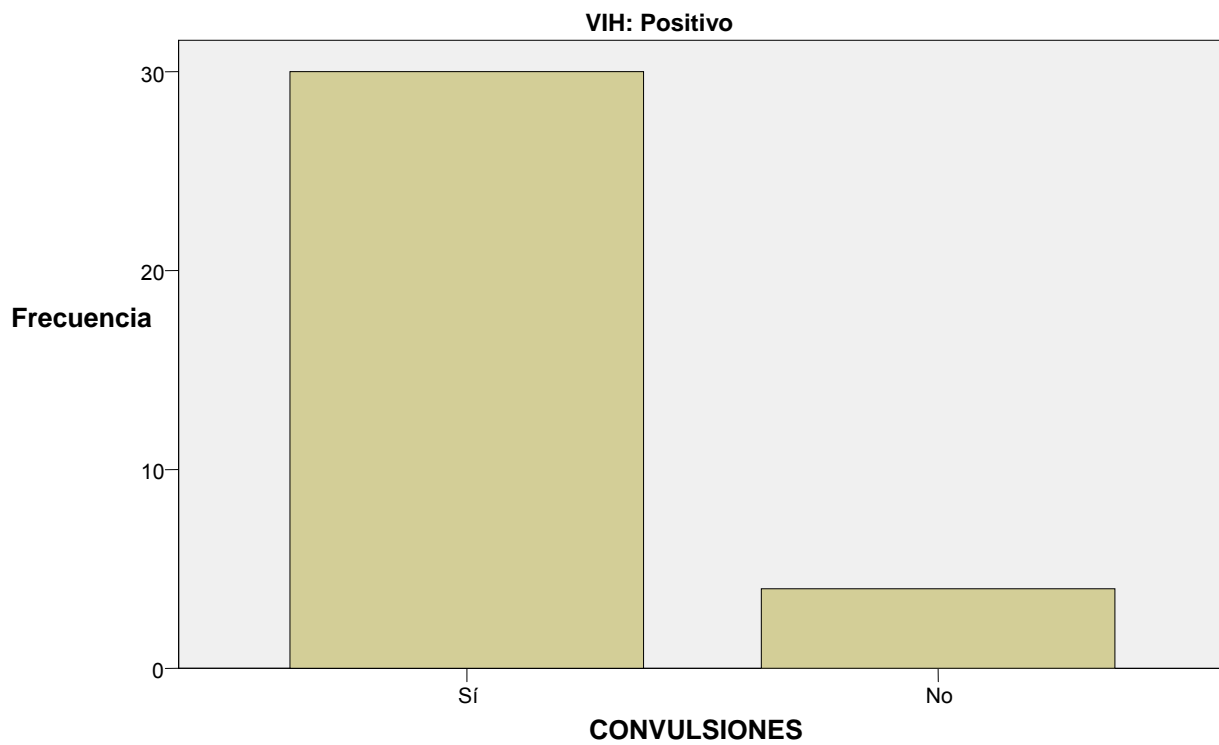


**CONVULSIONES(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	30	88.2
No	4	11.8
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**CONVULSIONES**



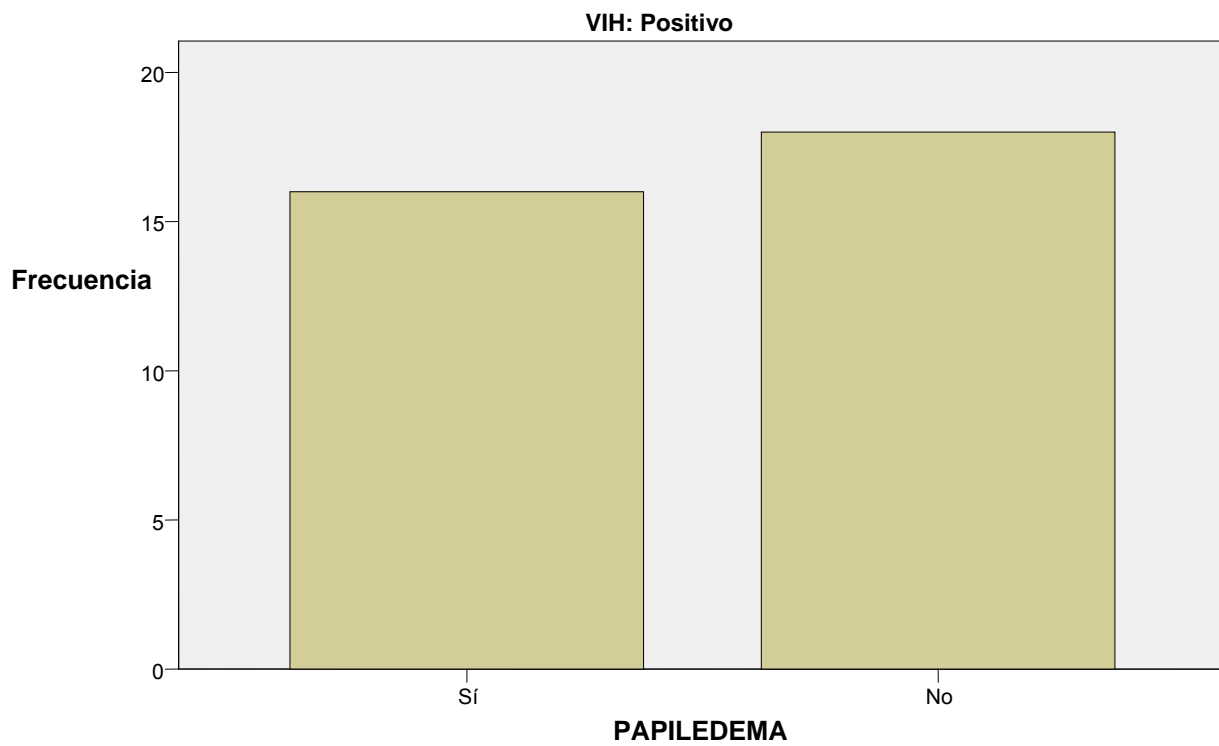


**PAPILEDEMA(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	16	47.1
No	18	52.9
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**PAPILEDEMA**





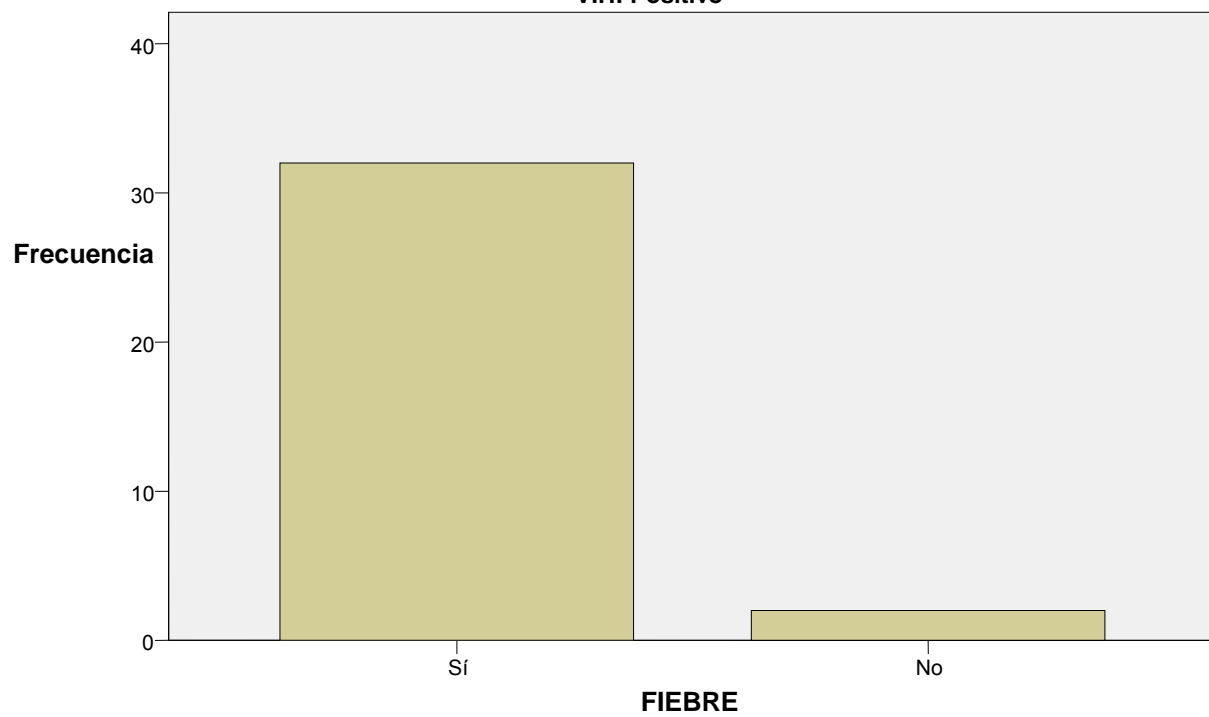
**FIEBRE(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	32	94.1
No	2	5.9
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**FIEBRE**

VIH: Positivo





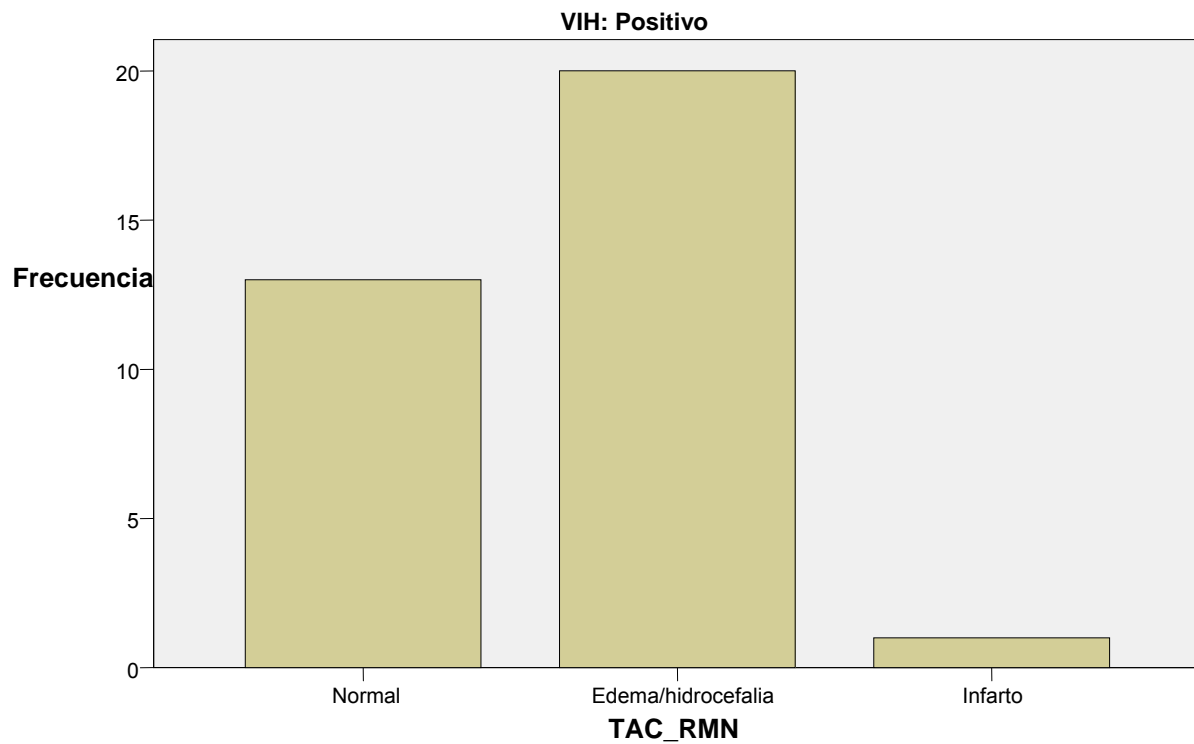


**TAC\_RMN(a)**

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	13	38.2
Edema/hidrocefalia	20	58.8
Infarto	1	2.9
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**TAC\_RMN**



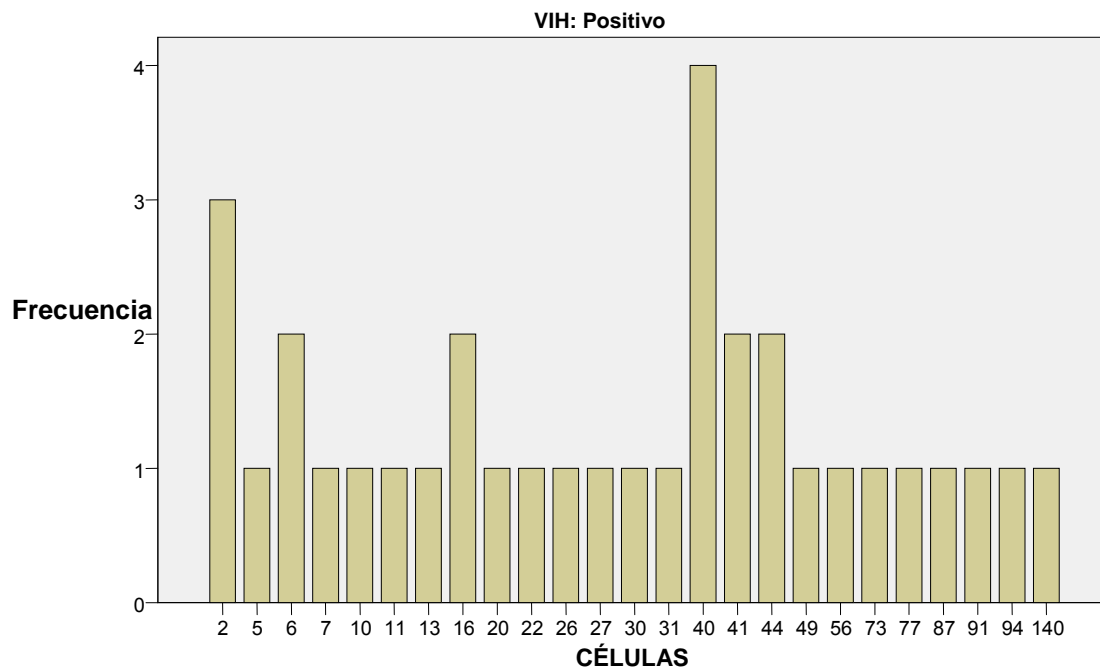


### CÉLULAS LCR(a)

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
2	3	8.8	31	1	2.9
5	1	2.9	40	4	11.8
6	2	5.9	41	2	5.9
7	1	2.9	44	2	5.9
10	1	2.9	49	1	2.9
11	1	2.9	56	1	2.9
13	1	2.9	73	1	2.9
16	2	5.9	77	1	2.9
20	1	2.9	87	1	2.9
22	1	2.9	91	1	2.9
26	1	2.9	94	1	2.9
27	1	2.9	140	1	2.9
30	1	2.9	Total	34	100.0

a VIH = Positivo

### CÉLULAS



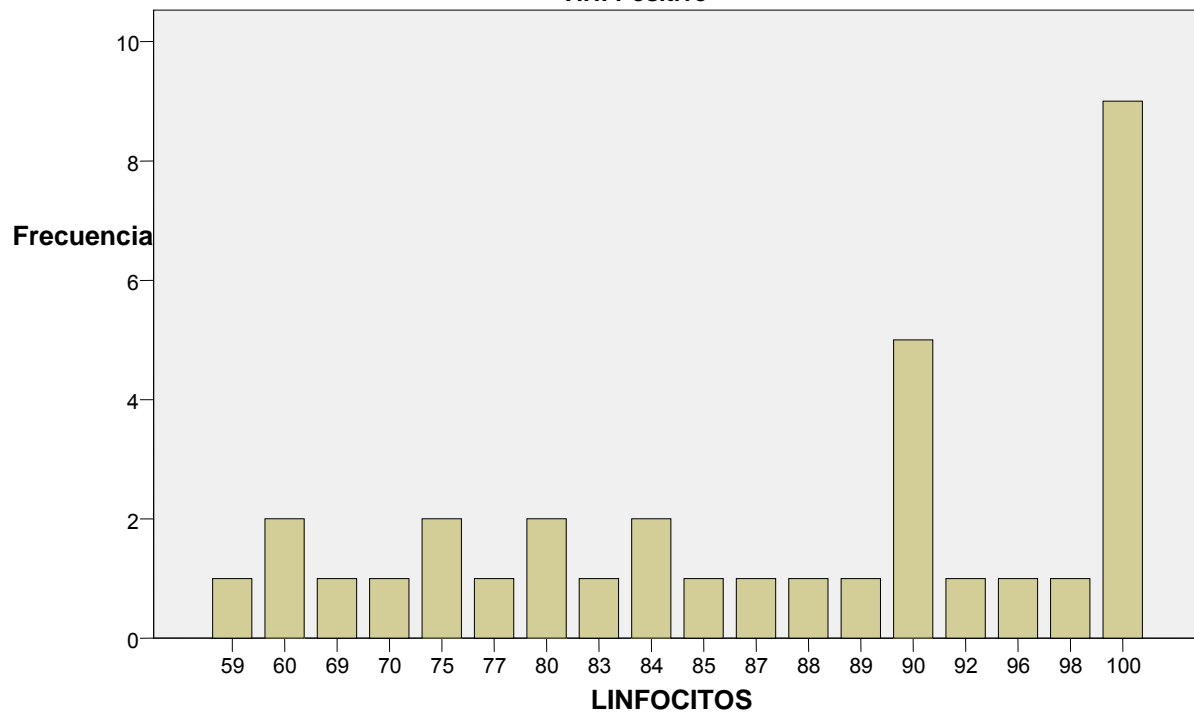


LINFOCITOS LCR(a) a VIH = Positivo

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
59	1	2.9	85	1	2.9
60	2	5.9	87	1	2.9
69	1	2.9	88	1	2.9
70	1	2.9	89	1	2.9
75	2	5.9	90	5	14.7
77	1	2.9	92	1	2.9
80	2	5.9	96	1	2.9
83	1	2.9	98	1	2.9
84	2	5.9	100	9	26.5
			Total	34	100.0

LINFOCITOS

VIH: Positivo

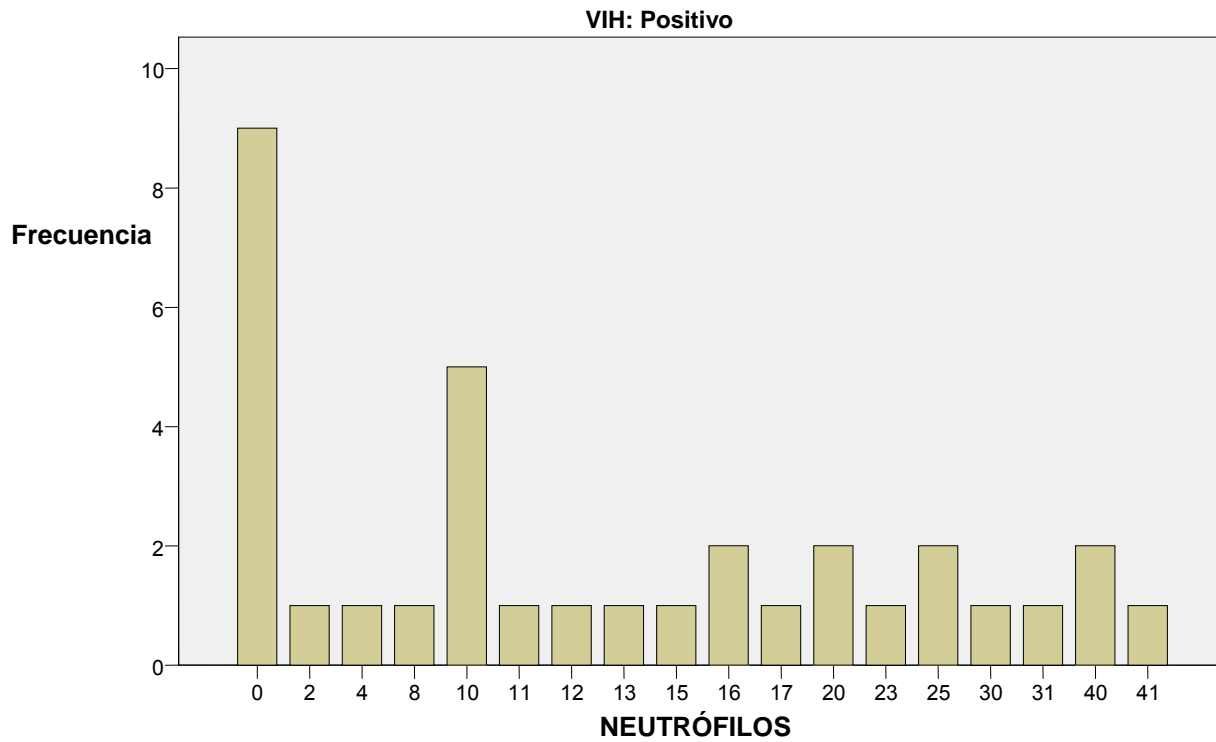




**NEUTRÓFILOS LCR(a) a VIH = Positivo**

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
0	9	26.5	16	2	5.9
2	1	2.9	17	1	2.9
4	1	2.9	20	2	5.9
8	1	2.9	23	1	2.9
10	5	14.7	25	2	5.9
11	1	2.9	30	1	2.9
12	1	2.9	31	1	2.9
13	1	2.9	40	2	5.9
15	1	2.9	41	1	2.9
			Total	34	100.0

**NEUTRÓFILOS**





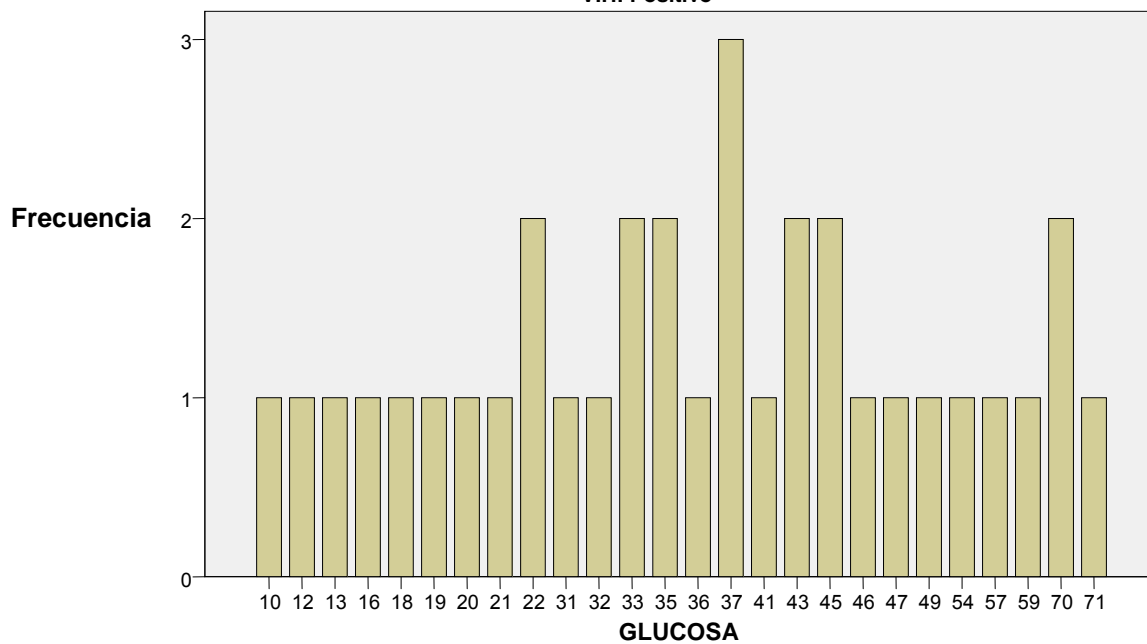
**GLUCOSA LCR(a)**

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
10	1	2.9	37	3	8.8
12	1	2.9	41	1	2.9
13	1	2.9	43	2	5.9
16	1	2.9	45	2	5.9
18	1	2.9	46	1	2.9
19	1	2.9	47	1	2.9
20	1	2.9	49	1	2.9
21	1	2.9	54	1	2.9
22	2	5.9	57	1	2.9
31	1	2.9	59	1	2.9
32	1	2.9	70	2	5.9
33	2	5.9	71	1	2.9
35	2	5.9	Total	34	100.0
36	1	2.9			

a VIH = Positivo

**GLUCOSA**

VIH: Positivo

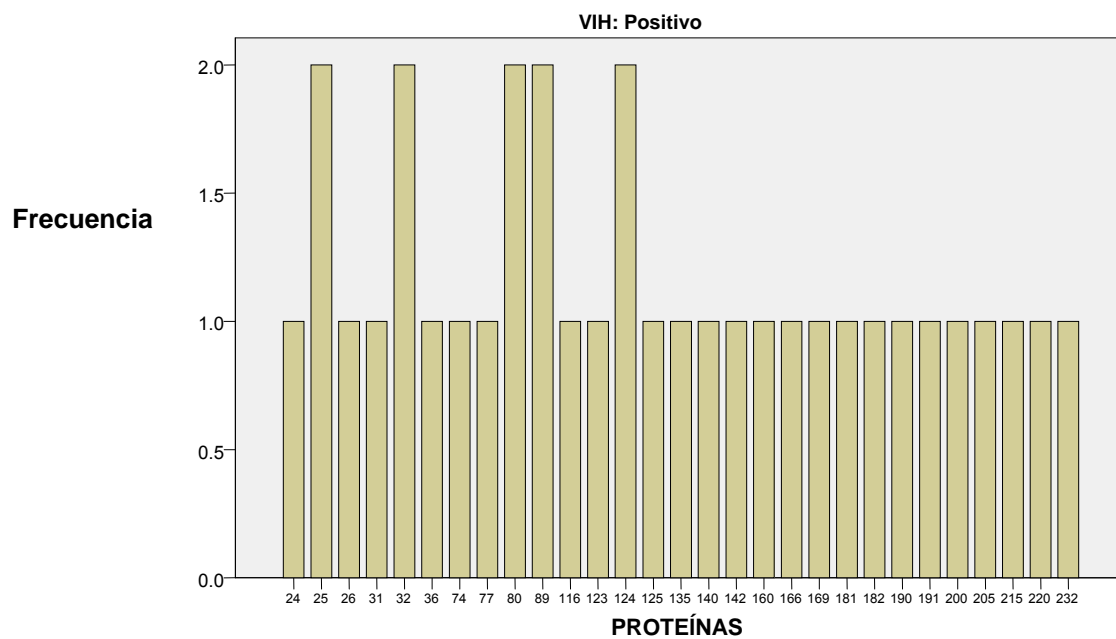




**PROTEÍNAS LCR(a) a VIH = Positivo**

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
24	1	2.9	140	1	2.9
25	2	5.9	142	1	2.9
26	1	2.9	160	1	2.9
31	1	2.9	166	1	2.9
32	2	5.9	169	1	2.9
36	1	2.9	181	1	2.9
74	1	2.9	182	1	2.9
77	1	2.9	190	1	2.9
80	2	5.9	191	1	2.9
89	2	5.9	200	1	2.9
116	1	2.9	205	1	2.9
123	1	2.9	215	1	2.9
124	2	5.9	220	1	2.9
125	1	2.9	232	1	2.9
135	1	2.9	Total	34	100.0

**PROTEÍNAS**



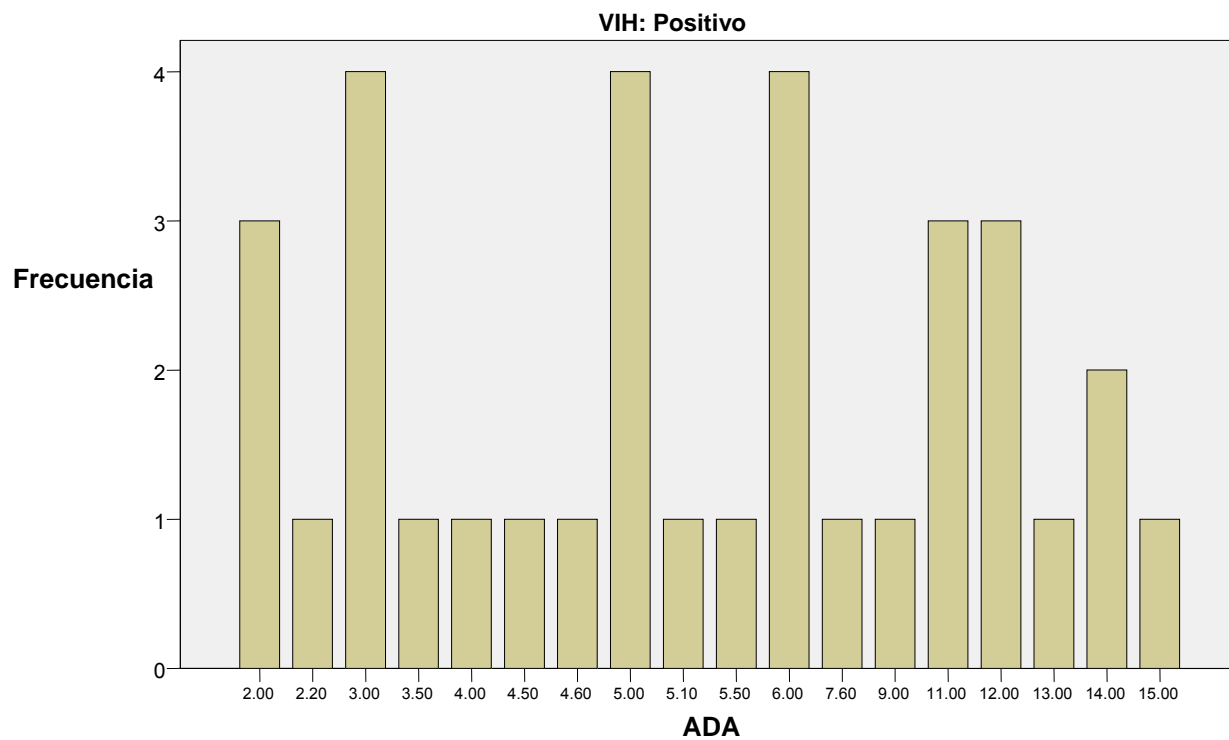


**ADA LCR(a)**

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
2.00	3	8.8	5.50	1	2.9
2.20	1	2.9	6.00	4	11.8
3.00	4	11.8	7.60	1	2.9
3.50	1	2.9	9.00	1	2.9
4.00	1	2.9	11.00	3	8.8
4.50	1	2.9	12.00	3	8.8
4.60	1	2.9	13.00	1	2.9
5.00	4	11.8	14.00	2	5.9
5.10	1	2.9	15.00	1	2.9
			Total	34	100.0

a VIH = Positivo

**ADA**





**CULTIVO LCR(a)**

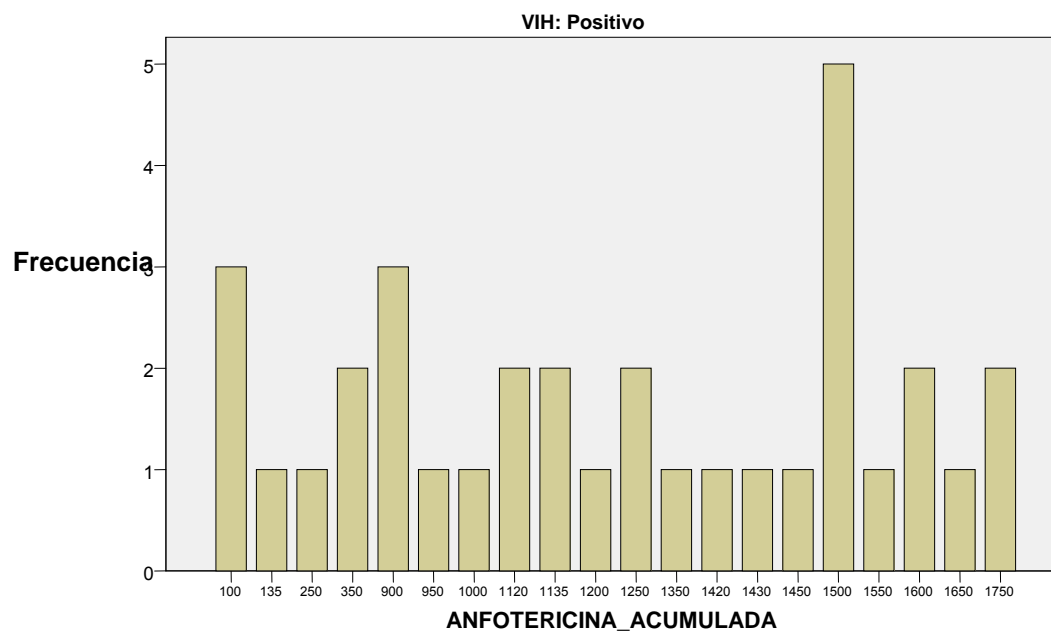
	Frecuencia	Porcentaje
C. neoformans	34	100.0

a VIH = Positivo

**DOSIS ACUMULADA DE ANFOTERICINA (a) a VIH = Positivo**

	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
100	3	8.8	1250	2	5.9
135	1	2.9	1350	1	2.9
250	1	2.9	1420	1	2.9
350	2	5.9	1430	1	2.9
900	3	8.8	1450	1	2.9
950	1	2.9	1500	5	14.7
1000	1	2.9	1550	1	2.9
1120	2	5.9	1600	2	5.9
1135	2	5.9	1650	1	2.9
1200	1	2.9	1750	2	5.9
			Total	34	100.0

**ANFOTERICINA\_ACUMULADA**





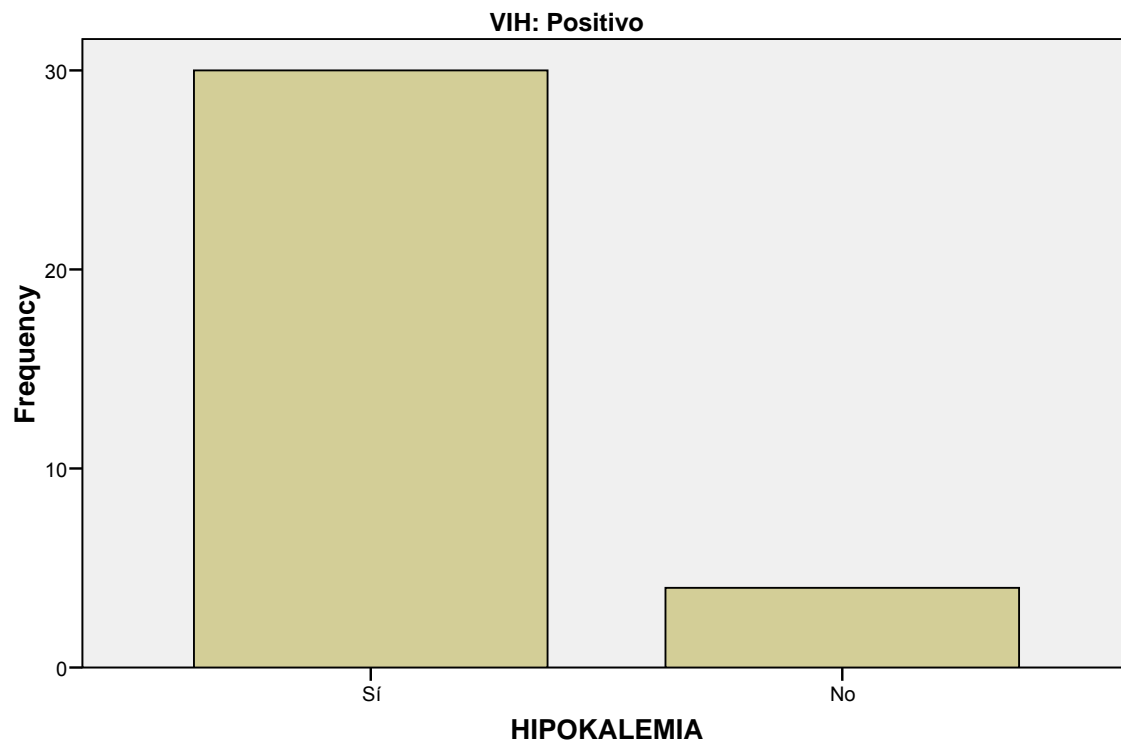


### HIPOKALEMIA(a)

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	30	88.2
No	4	11.8
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

### HIPOKALEMIA



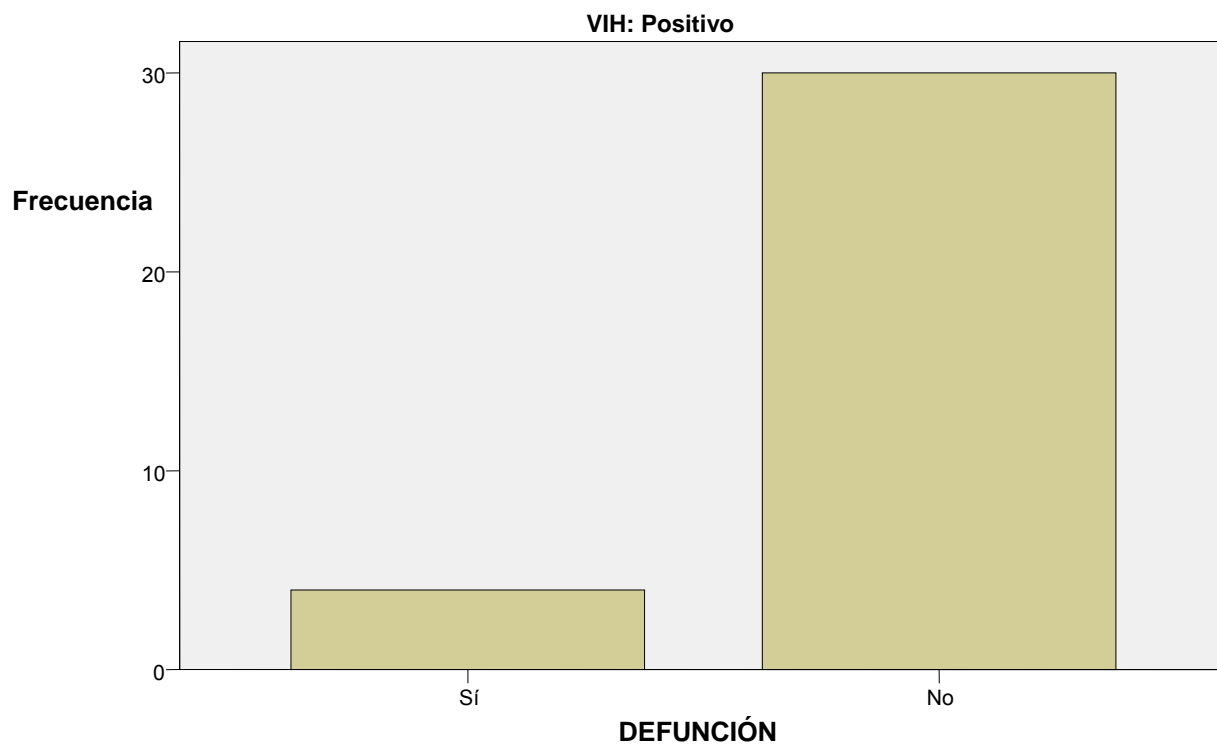


### DEFUNCIÓN(a)

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	30	88.2
No	4	11.8
Total	34	100.0

a VIH = Positivo

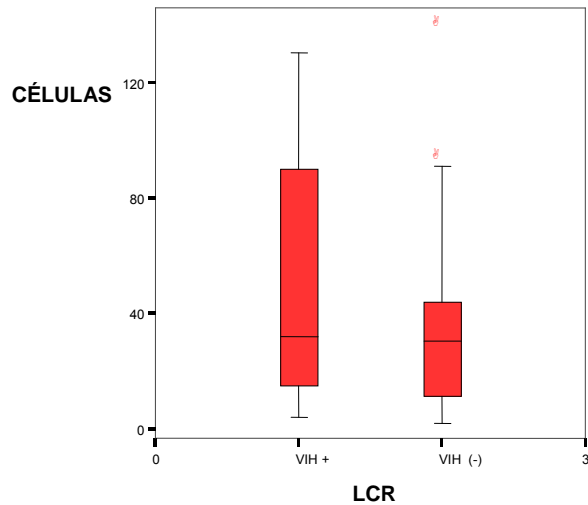
### DEFUNCIÓN



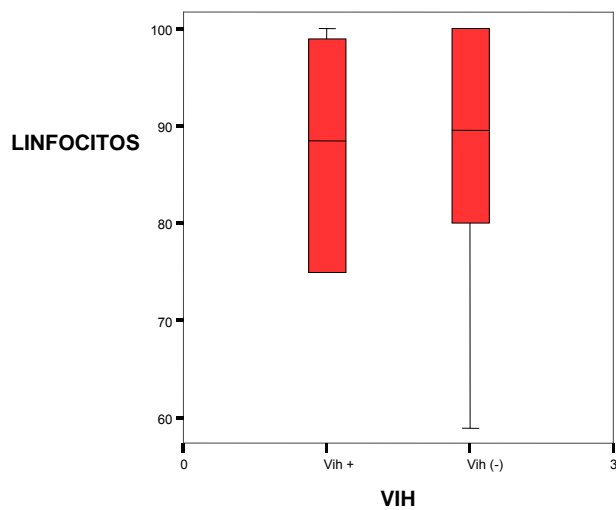


## COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

La mediana de células en LCR encontradas en pacientes con VIH es 30.5 y en pacientes sin VIH es 32.

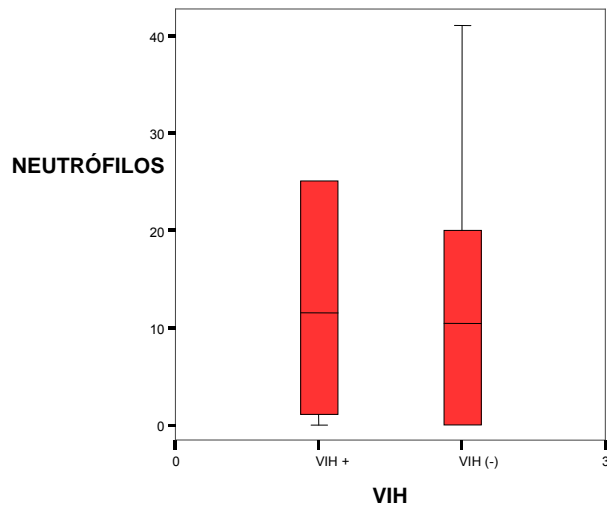


La mediana del porcentaje de linfocitos encontrada en LCR en pacientes con VIH es 89.5% y en pacientes sin VIH es 88.5%.

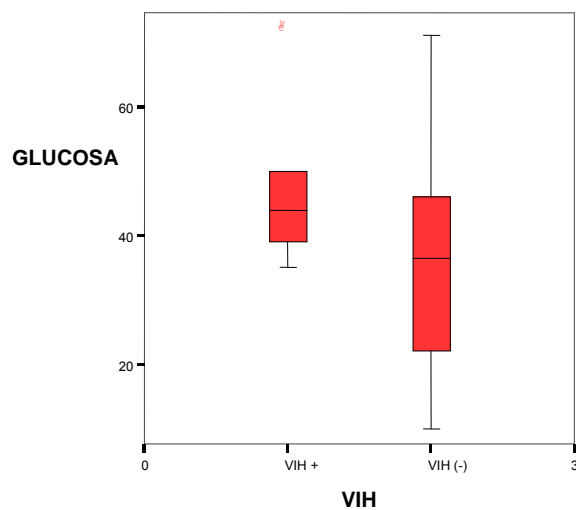




La mediana del porcentaje de neutrófilos encontrada en LCR en pacientes con VIH es 10.5% y en pacientes sin VIH es 11.5%.

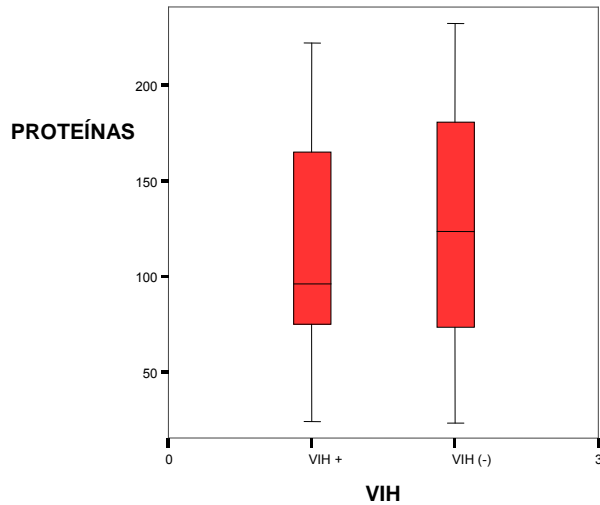


La mediana de la glucosa determinada en LCR en pacientes con VIH es 36.5mg/dL y en pacientes sin VIH es 44mg/dL.

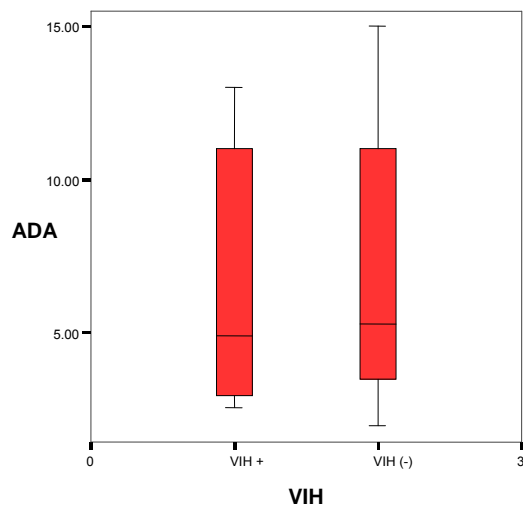




La mediana de proteínas determinadas en LCR en pacientes con VIH es 124mg y en pacientes sin VIH es 96.5mg/dL

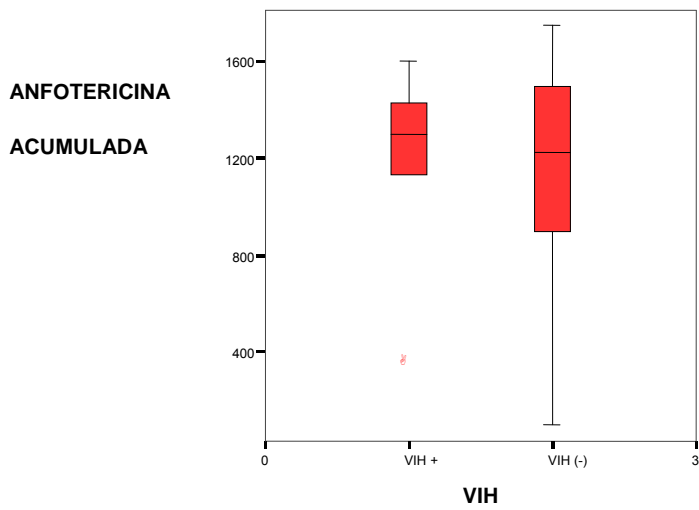


La mediana de la medición de ADA (Actividad de Adenosin Deaminasa) en LCR en pacientes con VIH es 5.3U/L y en pacientes sin VIH es 4.9U/L.





La mediana de la dosis acumulada de anfotericina hasta la negativización del hongo en LCR y mejoría clínica en pacientes con VIH es 1225mg. y en pacientes sin VIH es 1300mg.





## CONCLUSIONES

Se encontraron 40 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, 38 fueron hombres (95%) y 2 mujeres (5%). La media de edad fue de 32 años y la mediana de 30.5 años. 6 pacientes (15%) tuvieron VIH negativo mediante prueba de ELISA y 34 pacientes (85%) VIH positivo con prueba de ELISA y confirmatoria con Western Blot.

En cuanto al cuadro clínico la cefalea prácticamente se observó en todos los casos. 39 pacientes (97.5%) y solo 1 paciente no refirió cefalea (2.5%), la fiebre se observó en 38 pacientes (95%) y no se detectó en 2 (5%); menos frecuentes fueron náusea y vómito 36 si los presentaron (90%) y 4 no (10%).

Las crisis convulsivas solo se observaron en 5 (12.5%) y no la presentó la mayoría 35 (87.5%). Se reportó papiledema en 18 pacientes (45%) y no en 22 pacientes (55%). En ninguno de los expedientes revisados se reportó haber encontrado signos meníngeos. Los reportes de TAC o RMN de cráneo fueron normales en 14 (35%) edema o hidrocefalia en 25 (62.5%) e infarto en 1 paciente (2.5%).

En cuanto al LCR la cantidad de células reportadas en promedio fue de 38.8 la media del diferencial fue 86.6% linfocitos y 13.3% neutrófilos, la media de glucosa 38.5 y la media de proteínas fue de 118.5, no se reportó en ningún caso la determinación de la presión con raquimánometro en la punción inicial.

La determinación media de Actividad de Adenosina Desaminasa (ADA) en LCR fue de 6.8U/L.

La dosis media acumulada de anfotericina B convencional que se requirió para tratar a los pacientes hasta la mejoría clínica y en LCR fue de 1,110.2mg, en todos los casos se administró fluconazol de manera concomitante 1,200mg/día y en ningún caso fue posible administrar 5 flucitosina.

El principal efecto secundario observado fue hipokalemia en 36 pacientes (90%) y aunque gran parte de los pacientes presentaron disminución de la función renal y ajuste de la dosis administrada no fue posible determinar la cantidad de disminución por no contar con un filtrado glomerular basal en todos los casos.

Se determinó mediante cultivo la presencia de *C. neoformans* en 39 pacientes (97.5%) y *C. gattii* en 1 paciente (2.5%). Evidentemente como parte de los criterios de selección se excluyeron los pacientes con coinfecciones determinadas mediante cultivo positivo de LCR o datos indirectos de imagen que indiquen la presencia de otra neuroinfección (gran con reporte de bacterias, cultivo de bacterias con desarrollo, cultivo o PCR de micobacterias en LCR positivo, reporte de panel viral con detección de virus en LCR, imágenes sugerentes de toxoplasma, linfoma u otras tumoraciones, reforzamiento meníngeo datos de meningovascultis tuberculosa determinados por radiólogo).

Fallecieron en total 4 pacientes (10%), todos del grupo con VIH.

Se encontraron 6 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis por criptococo VIH negativo, todos fueron hombres con media de edad de 31 años, todos presentaron cefalea y fiebre, 5 presentaron vómito y cefalea (83.3%), se encontró papiledema en 2 (33.3%), el reporte de TAC o RMN con hallazgo de edema o hidrocefalia en 5 pacientes (83.3%) y el otro paciente se reportó normal. El reporte del LCR con media de 50 células 87.6% linfocitos y 12.33% neutrófilos la media de glucosa fue de 47.3 y de proteínas de



113.33 la media de ADA en estos pacientes fue de 6.5U/L se determinó en 5 *C. neoformans* y en 1 *C. gattii* mediante cultivo micológico. La media de la dosis acumulada de anfotericina fue de 1185mg con reporte de hipokalemia en todos los pacientes posterior al inicio del tratamiento, sin reportarse ninguna defunción.

Se encontraron 34 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis por criptococo VIH positivo sin evidencia de otra neuroinfección por medios bacteriológicos, moleculares o de imagen, 32 fueron hombres y 2 mujeres ,con media de edad de 32.7 años,33 (97.1%) presentaron cefalea, náusea y convulsiones en 30 (88.2%), vómito en 31 (91.2%) se observó papiledema en 16 (47.1%), el reporte de TAC o RMN con hallazgo de edema o hidrocefalia en 20 pacientes (58.8%) y 13 pacientes (38.2%) normal, 1 paciente (2.5%) se reportó infarto. El reporte del LCR con media de 36.7 células 86.5% linfocitos y 13.5% neutrófilos la media de glucosa fue de 37 y de proteínas de 119.4 la media de ADA en estos pacientes fue de 6.8U/L se determinó en todos los casos *C. neoformans* mediante cultivo micológico. La media de la dosis acumulada de anfotericina fue de 1096mg con reporte de hipokalemia en todos los pacientes posterior al inicio del tratamiento, con reporte de defunción en 4 pacientes.





## DISCUSIÓN

La meningoencefalitis por criptococo en el paciente con inmunosupresión secundaria a VIH es una entidad reconocida y frecuente en nuestro servicio, menos frecuente es encontrarla en pacientes sin VIH; sin embargo, los casos detectados presentaron severidad similar a los de los pacientes inmunocomprometidos con ligeras diferencias en los hallazgos en LCR, así como menor dosificación de anfotericina. Los datos clínicos no son distintos en pacientes con o sin inmunocompromiso. El tratamiento antifúngico indicado se aplica conforme a las guías actuales y protocolos aceptados internacionalmente; sin embargo, las mismas guías y protocolos de tratamiento sugieren iniciar con 5 flucitosina, la que no está disponible en nuestro país para su uso. Reconocer las características individuales de las patologías observadas en cada grupo, la severidad de las mismas, la respuesta al tratamiento y las complicaciones asociadas a la enfermedad y tratamiento permitirán adaptar los planes de tratamiento para un resultado óptimo para el paciente. Es así que se encontraron 40 pacientes a lo largo del período de observación, se identificaron casi el doble de expedientes en pacientes con infección por VIH e infección por criptococo; sin embargo, con datos directos o indirectos de otra neuroinfección o lesión en SNC para poder definir claramente las características de la enfermedad, en cada caso se excluyeron los pacientes con patologías agregadas que pudieran generar confusión al momento de definir a cada grupo. Es importante destacar el hallazgo de *C. gatti* en un paciente sin inmunosupresión, ya que hay muy pocos casos reportados en la literatura, y poner atención a su posible presencia en nuestro medio, ya que los reportes existentes son esencialmente en otros países. Debemos destacar la baja mortalidad en ambos grupos si la neuroinfección no se asocia a otras morbilidades en sistema nervioso central aún cuando existe inmunosupresión.

Nuestro estudio presenta algunas debilidades: primero, la mortalidad puede estar sobreestimada, ya que algunos pacientes pueden fallecer por complicaciones asociadas a la inmunosupresión a otros niveles (pulmonar, gastrointestinal, etc.) y no necesariamente por la neuroinfección micótica. Por otra parte, puede existir sesgo de selección hacia pacientes más graves por ser un centro de referencia para atención de pacientes con enfermedades infecciosas severas y en este caso no oncológicas, así como con nivel socioeconómico bajo que no les permitan un adecuado estado nutricional en función de la recuperación de la enfermedad y la resistencia intrínseca a otras infecciones. Y finalmente, por el gran volumen de pacientes que son atendidos en la institución, algunos pacientes pueden ser tratados de manera tardía mientras se identifican diagnósticos diferenciales de neuroinfección particularmente por el bajo índice de sospecha en pacientes sin VIH. Los resultados pueden no ser generalizables por predictores de mortalidad independientes que no fueron incluidos. A pesar de lo anterior, nuestros resultados representan las características de los pacientes con las características típicas epidemiológicas clínicas, bioquímicas, de imagen y respuesta terapéutica, así como los efectos secundarios implicados. Consideramos que nuestros resultados reflejan las características observadas en nuestra práctica clínica diaria y pueden ser aplicables a los planes de tratamiento local. Es necesario realizar estudios que incluyan la susceptibilidad microbiológica y estudien las complicaciones infecciosas de manera individual en estudios prospectivos de mayor duración y que incluyan a mayor número de pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Díaz SC, Cardona-Castro N. Manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica de la criptococosis en SIDA. Rev CES Med 2008; 22(1): 79-88
- 2 Franzot, SP, Salkin, IF, Casadevall, A. Cryptococcus neoformans var. grubii: separate varietal status for Cryptococcus neoformans serotype A isolates. J Clin Microbiol 1999; 37:838.
- 3 Kwon-Chung, KJ, Boekhout, T, Fell, JW, Diaz, M. Taxon 2002; 51:804.
- 4 Speed B; Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of Cryptococcus neoformans. Clin Infect Dis 1995 Jul;21(1):28-34; discussion 35-6.
- 5 Saul N; Krockenberger M; Carter D. Evidence of recombination in mixed-mating-type and alpha-only populations of Cryptococcus gattii sourced from single eucalyptus tree hollows. Eukaryot Cell. 2008 Apr;7(4):727-34.
- 6 Fraser JA; Giles SS; Wenink EC; Geunes-Boyer SG; Wright JR; Diezmann S; Allen A; Stajich JE; Dietrich FS; Perfect JR; Heitman J. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island Cryptococcus gattii outbreak. Nature. 2005 Oct 27;437(7063):1360-4. Epub 2005 Oct 9.
- 7 Eisenman HC; Casadevall A; McClelland EE. New Insights on the Pathogenesis of Invasive Cryptococcus neoformans Infection. Curr Infect Dis Rep. 2007 Nov;9(6):457-64.
- 8 Chang YC; Penoyer LA; Kwon-Chung KJ. The second capsule gene of cryptococcus neoformans, CAP64, is essential for virulence. Infect Immun 1996 Jun;64(6):1977-83.
- 9 Kozel TR; Gotschlich EC. The capsule of cryptococcus neoformans passively inhibits phagocytosis of the yeast by macrophages. J Immunol 1982 Oct;129(4):1675-80.
- 10 Fries BC; Taborda CP; Serfass E; Casadevall A. Phenotypic switching of Cryptococcus neoformans occurs in vivo and influences the outcome of infection. J Clin Invest 2001 Dec;108(11):1639-48.
- 11 Salas SD; Bennett JE; Kwon-Chung KJ; Perfect JR; Williamson PR. Effect of the laccase gene CNLAC1, on virulence of Cryptococcus neoformans. J Exp Med 1996 Aug 1;184(2):377-86.



- 12 Kwon-Chung KJ; Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1986 Jan;51(1):218-23.
- 13 Polacheck I; Platt Y; Aronovitch J. Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1990 Sep;58(9):2919-22.
- 14 Wang Y; Aisen P; Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* melanin and virulence: mechanism of action. *Infect Immun* 1995 Aug;63(8):3131-6.
- 15 Emmons, CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am J Hyg* 1955; 62:227.
- 16 Lazera MS; Pires FD; Camillo-Coura L; Nishikawa MM; Bezerra CC; Trilles L; Wanke B. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol* 1996 Mar-Apr;34(2):127-31.
- 17 Ellis DH; Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol* 1990 Jul;28(7):1642-4.
- 18 Pfeiffer TJ; Ellis DH. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. *J Med Vet Mycol* 1992;30(5):407-8.
- 19 Pfeiffer, T, Ellis, D. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans gattii* from California [letter]. *J Infect Dis* 1991; 163:929.
- 20 Kidd SE; Hagen F; Tscharke RL; Huynh M; Bartlett KH; Fyfe M; Macdougall L; Boekhout T; Kwon-Chung KJ; Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Dec 7;101(49):17258-63.
- 21 Park, BJ, Wannemuehler, KA, Marston, BJ, et al. Refocusing on a re-emergent disease: Global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Inters Conf Antimicrob Agents Chemother Abstract M1848*, 2008.
- 22 Hajjeh RA; Brandt ME; Pinner RW. Emergence of cryptococcal disease: epidemiologic perspectives 100 years after its discovery. *Epidemiol Rev* 1995;17(2):303-20.
- 23 Kovacs JA; Kovacs AA; Polis M; Wright WC; Gill VJ; Tuazon CU; Gelmann EP; Lane HC; Longfield R; Overturf G; et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985 Oct;103(4):533-8.



---

24 Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993 Nov;17(5):837-42.

25 Mirza SA; Phelan M; Rimland D; Graviss E; Hamill R; Brandt ME; Gardner T; Sattah M; de Leon GP; Baughman W; Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003 Mar 15;36(6):789-94.

26 Nosanchuk JD; Shoham S; Fries BC; Shapiro DS; Levitz SM; Casadevall A. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 2000 Feb 1;132(3):205-8.

27 Stephen C; Lester S; Black W; Fyfe M; Raverty S. Multispecies outbreak of cryptococcosis on southern Vancouver Island, British Columbia. *Can Vet J* 2002 Oct;43(10):792-4

28 Hoang LM; Maguire JA; Doyle P; Fyfe M; Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004 Sep;53(Pt 9):935-40.

29 Bartlett KH; Kidd SE; Kronstad JW. The Emergence of *Cryptococcus gattii* in British Columbia and the Pacific Northwest. *Curr Infect Dis Rep.* 2008 Mar;10(1):58-65.

30 BC Centre for Disease Control. 2007 British Columbia Annual Summary of Reportable Diseases. <http://www.bccdc.org/content.php?item=33> (Accessed December 30, 2008).

31 MacDougall L; Kidd SE; Galanis E; Mak S; Leslie MJ; Cieslak PR; Kronstad JW; Morshed MG; Bartlett KH. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):42-50.

32 Upton A; Fraser JA; Kidd SE; Bretz C; Bartlett KH; Heitman J; Marr KA. First contemporary case of human infection with *Cryptococcus gattii* in Puget Sound: evidence for spread of the Vancouver Island outbreak. *J Clin Microbiol.* 2007 Sep;45(9):3086-8.

33 Rippon JW. *Cryptococcosis* en: *Micología Médica*. 3a ed. Interamericana McGraw-Hill 1990;pp629-9.



- 
- 34 Figueroa DR. Criptococosis meníngea no asociada con VIH. Rev Med IMSS 1999;37:127-32.
- 35 Kwon-Chung KJ; Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1984 Jul;120(1):123-30.
- 36 Morgan J; McCarthy KM; Gould S; Fan K; Arthington-Skaggs B; Iqbal N; Stamey K; Hajjeh RA; Brandt ME. *Cryptococcus gattii* infection: characteristics and epidemiology of cases identified in a South African province with high HIV seroprevalence, 2002-2004. Clin Infect Dis. 2006 Oct 15;43(8):1077-80.
- 37 Litvintseva AP; Thakur R; Reller LB; Mitchell TG. Prevalence of Clinical Isolates of *Cryptococcus gattii* Serotype C among Patients with AIDS in Sub-Saharan Africa. J Infect Dis 2005 Sep 1;192(5):888-92.
- 38 Reséndiz M, Velázquez G, Pérez J, Chávez L, Olvera J. Criptococosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México. Patología 2008;46(3):222-7
- 39 Rodrigues ML, Alviano CS, Travassos LR. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*: virulence factors and immunological mechanisms. Microbes Infect. 1999;1(4):293-301.
- 40 Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. J Postgrad Med. 2005;51 Suppl 1: S21-6.
- 41 Mehrabi M, Bagheri S, Leonard MK Jr, Perciaccante VJ. Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: report of a case and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(10):1543-1549.
- 42 Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis. 2000; 30:47-54.
- 43 Cano DC, Villarreal C, Estrada JL, Gómez G, Ramírez F. Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aspectos clínicos, paraclínicos y terapéuticos. Rev Med IMSS 1989;27:175-80
- 44 Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediatr Mex 2005;26(1):18-28



---

45 Gaviria M, Orozco B, Gómez LM, Maya C, Estrada S. Manifestaciones Dermatológicas en Pacientes con VIH. Seguimiento en 349 pacientes. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. 2007; 15: 203-207.

46 Waters L, Nelson M. Cryptococcal disease and HIV infection. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(15):2633-2644.