



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TRABAJO DE TITULACIÓN

**DETERMINACION DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH
FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES EN EL HOSPITAL DE
INFECTOLOGIA “DR JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA”
EN EL PERIODO 2013-2014**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
OPTAR POR EL GRADO DE MEDICO**

NOMBRE DEL ESTUDIANTE

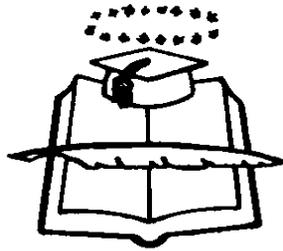
SOLANGE STEFANIA TIRCIO ESPARZA

NOMBRE DEL TUTOR

DRA. VIOLETA VALLEJO M.

GUAYAQUIL-ECUADOR

AÑO 2015



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Este Trabajo de Graduación cuya autoría corresponde a la Srta. Solange Stefania Tircio Esparza, ha sido aprobado, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado Nominado por la Escuela de Medicina como requisito parcial para optar por el título de médico.

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

SECRETARIA
ESCUELA DE MEDICINA

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación se lo dedico a dios quien supo guiarme por el buen camino, darme las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

Para mis padres por su apoyo incondicional, consejos, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por aportarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos por estar siempre presentes, acompañándome para poder realizar y cumplir mis objetivos.

A mi esposo Mingkee Chui quien fue y es mi compañero incondicional

A mis amigas quien con su apoyo y palabras de aliento ayudaron y fueron mi motivación e inspiración para alcanzar mi meta.

AGRADECIMIENTO

A mi familia fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en mis duros años de carrera profesional y en especial quiero expresar mi más grande agradecimiento a mi Madre Sra. Pilar Esparza de Tircio quien desde el cielo es mi ejemplo a seguir, ella es por quien cada vez que caía levantaba mi mirada y continuaba con más ganas, sin tu ayuda hubiera sido imposible culminar mi profesión. GRACIAS MAMI ESTO ES PARA TI!!



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT

SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: Determinación de Criptococosis en pacientes con VIH, factores de riesgo y complicaciones en el hospital “ Dr. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA” EN EL PERIODO 2013-2014

AUTOR/ ES: Solange Stefania Tircio
Esparza

REVISORES:

INSTITUCIÓN: Universidad de
Guayaquil

FACULTAD: Ciencias medicas

CARRERA: Medicina

FECHA DE PUBLICACION:

Nº DE PÁGS:

RESUMEN: La criptococosis es una enfermedad oportunista de distribución mundial. Frecuentemente es una infección definitiva de SIDA. El tratamiento antirretroviral ha disminuido su frecuencia. El impacto de esta entidad en Venezuela es desconocido. El objetivo de este trabajo es describir las características más relevantes de la criptococosis en nuestro país.

Métodos: Se revisaron 100 historias clínicas de pacientes del hospital con el diagnóstico de criptococosis, en el periodo, los datos recolectados incluyeron: características demográficas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y la evolución de los pacientes. **Histopatología:** En general, la criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica. Las lesiones por criptococos pueden presentar un cuadro de granuloma histiocítico puro. Grandes histiocitos mono o multinucleados se apoyan en un delicado estroma. Varios campos microscópicos pueden observarse con solo este tipo de célula inflamatoria, aunque ocasionalmente se aprecian algunos linfocitos. **Diagnóstico de laboratorio:** Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china: en LCR, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina. En el caso de LCR la prueba debe hacerse con el sedimentocentrifugado cuando se sospeche meningitis. La prueba con tinta china es positiva en más de la mitad de los casos en una sola muestra; puede ser mayor en los pacientes con SIDA

El líquido cefalorraquídeo es el espécimen en donde con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de criptococosis; sin embargo otros productos como esputo, pus, orina, material fecal y muestras de tejido también pueden ser analizados.

Nº DE REGISTRO (en base de datos):

Nº DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF:

SI X

NO

CONTACTO CON AUTOR/ES:

Teléfono:
0993524157

E-mail: sol18_stefa@hotmail.com

CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:

Nombre: Universidad de Guayaquil- Facultad de Ciencias Médicas

Teléfono: 0422390311

E-mail: <http://www.ug.edu.ec>

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad oportunista de distribución mundial. Frecuentemente es una infección definitoria de SIDA. El tratamiento antirretroviral ha disminuido su frecuencia. El impacto de esta entidad en Venezuela es desconocido. El objetivo de este trabajo es describir las características más relevantes de la criptococosis en nuestro país.

Métodos: Se revisaron 100 historias clínicas de pacientes del hospital con el diagnóstico de criptococosis, en el periodo, los datos recolectados incluyeron: características demográficas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y la evolución de los pacientes.

Histopatología: En general, la criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica. Las lesiones por criptococos pueden presentar un cuadro de granuloma histiocítico puro. Grandes histiocitos mono o multinucleados se apoyan en un delicado estroma. Varios campos microscópicos pueden observarse con solo este tipo de célula inflamatoria, aunque ocasionalmente se aprecian algunos linfocitos.

Diagnóstico de laboratorio: Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china: en LCR, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina. En el caso de LCR la prueba debe hacerse con el sedimentocentrifugado cuando se sospeche meningitis. La prueba con tinta china es positiva en más de la mitad de los casos en una sola muestra; puede ser mayor en los pacientes con SIDA. El líquido cefalorraquídeo es el espécimen en donde con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de criptococosis; sin embargo otros productos como esputo, pus, orina, material fecal y muestras de tejido también pueden ser analizados.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, criptococosis, SIDA, meningoencefalitis.

ABSTRACT

Summary cryptococcal disease is an opportunistic disease of worldwide distribution. It is often a defining AIDS infection. Antiretroviral treatment has decreased its frequency. The impact of this entity in Venezuela is unknown. The objective of this study is to describe the most important characteristics of cryptococcal disease in our country. Methods: We reviewed 110 clinical histories of patients at the hospital with the diagnosis of Cryptococcosis, in the period, the data collected included: demographic, clinical, diagnostic and therapeutic characteristics and the evolution of the patients.

Key words: Cryptococcus neoformans, cryptococcosis, AIDS, meningoencefalitis.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT.....	VII
INDICE GENERAL.....	VIII
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	2
1. PROBLEMA.....	2
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	2
1.3 DETERMINACION DEL PROBLEMA.....	3
1.4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.5 OBJETIVOS.....	3
1.5.1 OBJETIVO GENERAL.....	3
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
CAPITULO II.....	5
2. MARCO TEORICO.....	5
2.1 DEFINICIONES.....	5
2.2 CAUSAS DE INFECCIÓN POR CRIPTOCOCOSIS.....	6
2.2.1 ECOLOGÍA DE CRIPTOCOCOSIS.....	7
2.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
2.4 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL CRIPTOCOCO.....	8
2.5 FACTORES DE VIRULENCIA.....	9

2.6	PRUEBAS Y EXÁMENES	9
2.6.1	DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	10
2.6.2	PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN.....	11
2.6.3	HISTOPATOLOGÍA.	12
2.7	SÍNTOMAS	13
2.8	TRATAMIENTO.....	13
2.9	COMPLICACIONES: CRIPTOCOCOSIS.....	15
2.9.1	EXPECTATIVAS (PRONÓSTICO).....	15
2.9.2	CONTROL Y PREVENCIÓN.	15
2.10	VARIABLES:.....	16
CAPÍTULO III		16
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
3.1	DISEÑO	16
3.2	TIPO.....	16
3.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
3.3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
3.3.2	CRITERIO DE EXCLUSIÓN.....	17
3.4	PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN.....	17
3.5	POBLACION Y MUESTRA	17
3.6	VIABILIDAD.	17
3.7	HIPÓTESIS.....	17
3.8	MATERIALES Y MÉTODOS	17
CAPITULO IV		19
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
4.1	RESULTADOS.....	19
4.1.1	PERFIL DE MORBILIDAD VIH HOSPITALARIA ENTRE MORBILIDAD GENERAL.....	19

4.1.2	PACIENTES VIH INGRESADOS EN LOS PERIODOS 2013-2014 ...	20
4.1.3	PACIENTES VIH EN TRATAMIENTO	21
4.1.4	PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS QUE RECIBIERON ANFOTERICINA Y PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS.....	21
	En nuestro estudio se encontró que la procedencia era mayoritariamente rural con el 82% de casos	28
4.2	DISCUSIÓN.....	29
CAPÍTULO V		30
5.	CONCLUSIONES.....	30
CAPÍTULO VI.....		32
6.	RECOMENDACIONES	32
BIBLIOGRAFÍA		33

INTRODUCCIÓN

La criptococosis, es una micosis sistémica causada por la levadura capsulada *Cryptococcus neoformans*. Fue reportada por primera vez por Busse en 1.894. Desde entonces fue considerada una micosis oportunista. Es de distribución mundial (1-2).

A principios de los años 90, la criptococosis meníngea representó la enfermedad definitoria de SIDA en un 40-60% (1,3-5). Después de 1.996, en Estados Unidos este porcentaje bajó a 38%, debido a la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (Highly Active Antirretroviral Therapy, HAART) (1,5-7). En Venezuela, el impacto de esta enfermedad era hasta ahora desconocido. En la literatura nacional, existen reportes aislados de pacientes con criptococosis (8-11).

C. neoformans puede cursar con compromiso pulmonar, el cual puede progresar, regresar espontáneamente o inclusive, permanecer estable durante largos períodos de tiempo (6-12-14). El hongo se puede diseminar por vía hematogena, a cualquier órgano o sistema, particularmente al SNC, en donde origina meningoencefalitis.

La mortalidad reportada en la literatura internacional es de 10%.

El propósito de este trabajo fue realizar un estudio clínico-epidemiológico de criptococosis en nuestra población, con la finalidad de conocer el estado actual de esta enfermedad en Ecuador.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por criptococo es una micosis endémica en pacientes con algún grado de inmunosupresión y su incidencia y prevalencia aumentan con el mismo. El diagnóstico de enfermedad pulmonar puede notar la naturaleza sistémica de la infección, explicable por diseminación hematógena. No existen datos clínicos o del examen físico que permitan sospechar la enfermedad, a excepción del aislamiento del hongo en otros órganos concomitante con síntomas respiratorios.

En el hospital de infectología existe evidencias de comorbilidad por criptococo en pacientes con VIH con un alto indicador de reingreso en pacientes lo que constituye un problema clínico y epidemiológico.

1.2 JUSTIFICACIÓN.

Investigar en el ámbito hospitalario en un centro de referencia al VIH como es el Hospital Daniel Rodríguez M tiene importancia científica y social pues la Criptococosis es una patología infecciosa que causa complicaciones a pacientes que ingresan por VIH y esta infección la mayoría de las veces se presenta de manera endémica y como una complicación que agrava la condición de pacientes

El uso de la terapia antiretroviral y el uso de fluconazol en la candidiasis orofaríngea afectan su incidencia e afecciones por infecciones a agregada disminuyendo de manera importante el número de casos sin embargo la comorbilidad muchas veces no es registrada o tiene retardos en el proceso de abordaje clínico. Reconocer la magnitud del problema de la correlación criptococosis VIH es de significancia para el manejo del problema y la investigación de esta patología es de valor terapéutico

1.3 DETERMINACION DEL PROBLEMA

Campo: Salud Publica

Área: Infectologia

Aspecto: Criptococosis en pacientes VIH

Tema de investigación: Determinación de criptococosis en pacientes con VIH en el hospital de infectologia “**Dr. Jose Rodriguez Maridueña**” en el periodo 2013 – 2014

Lugar: Hospital de Infectologia “**Dr. Jose Rodriguez Maridueña**”

1.4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

- ¿Cuál es la incidencia de criptococosis en el hospital de infectologia?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de mayor importancia?
- ¿Existe en el hospital protocolos de manejo para la infección por criptococosis?

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL.

Reconocer la determinación de criptococosis en pacientes con VIH factores de riesgo y complicaciones en pacientes VIH/SIDA en el hospital de infectologia Dr. José Daniel Rodríguez.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Definir la incidencia de criptococosis en pacientes VIH por su frecuencia en las áreas de hospitalización

- Establecer los factores de riesgo que se reconocen en el ambiente hospitalario para la comorbilidad VIH Criptococosis
- Establecer las complicaciones que se reconocen o presentan los pacientes con criptococosis en el hospital de Infectología.
- Proponer recomendaciones a partir de los indicadores descritos

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1 DEFINICIONES

La criptococosis es una enfermedad fúngica oportunista grave que puede afectar a sujetos inmunocompetentes, pero se manifiesta principalmente en pacientes inmunodeprimidos. El factor de riesgo más importante para esta micosis es la inmunodeficiencia debida a la infección por el VIH. Las formas diseminadas en su presentación aguda y subaguda son las más frecuentes, y son de pronóstico muy grave por su escasa respuesta a los antifúngicos y la elevada tasa de recidivas.

La criptococosis meníngea en los pacientes VIH positivos ocupa el cuarto lugar dentro de las complicaciones infecciosas que comprometen la vida de estos pacientes, después de la neumocistosis, las infecciones por citomegalovirus y la tuberculosis. La incidencia de esta enfermedad en los pacientes con SIDA es del 3 al 6% en los EE.UU. y en Europa occidental, cercana al 20% en el sudeste de Asia, del 15 al 30% en África y En Ecuador podría ser la primera manifestación de la infección por VIH.

Con la utilización de las nuevas terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) se observó que en los países industrializados disminuyó la frecuencia de infecciones oportunistas, entre ellas la de criptococosis, tal como menciona Hoepelman (6).

En España, la reducción de la frecuencia de la criptococosis en el período 1998-1999 fue del 52,9% (4). En Ecuador no hay datos consolidados, no se detectó esta disminución, probablemente por el abandono del tratamiento (13).

La criptococosis no es considerada una "enfermedad de declaración obligatoria" en ningún país del mundo, por este motivo existe poca información acerca de su incidencia (4, 12).

La información epidemiológica es fragmentaria y escasa, y se basa en las comunicaciones de hospitales del país que atienden población VIH positiva.

Conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos de criptococosis es de interés teórico práctico en el manejo de pacientes infectados por VIH

Los primeros informes de infección en humanos causada por *Cryptococcus neoformans* datan de 1894, Buschke 1 y Busee (citados por Rippon 1) notificaron por separado el aislamiento del hongo en la tibia (osteomielitis) de una paciente de 31 años. La designación *neoformans* se refiere a que puede ser causante de cáncer o de tumor. Casi simultáneamente Sanfelice aisló una levadura encapsulada del jugo de un durazno, con la que provocó lesiones en animales. Vuillemin en 1901, lo denominó como *Cryptococcus hominis* y señaló que no formaba ascosporas. En 1970 Lodder y Kreger-Van Rji fueron quienes primero usaron el nombre *Cryptococcus neoformans*. Benham describió cuatro serotipos de *Cryptococcus neoformans*: A, B, C y D. Existen dos variedades: *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C). Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección. Desde su descripción inicial la criptococosis fue considerada como una infección mortal. La mayoría de los informes se refería a pacientes con cáncer, con enfermedades sistémicas o con infección meníngea.

2.2 CAUSAS DE INFECCIÓN POR CRIPTOCOCOSIS.

La criptococosis es una micosis sistémica aguda, subaguda o crónica, inicialmente pulmonar causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* (vars. *neoformans* y *grubii*) y *Cryptococcus gattii*. La forma pulmonar es generalmente transitoria, leve y no reconocida. Las lesiones cutáneas, óseas o viscerales pueden presentarse durante la diseminación de la enfermedad, pero la inclusión del sistema nervioso central con meningitis subaguda o crónica es la forma más familiar de la micosis. Aunque el hongo tiene una amplia distribución mundial y se encuentra de manera abundante en la naturaleza, solamente causa enfermedad grave en personas con resistencia inmunológica muy baja. En la actualidad, la incidencia de la criptococosis es paralela a la presentada por el SIDA

El hongo causante de esta enfermedad y generalmente se encuentra en el suelo. Si uno lo inhala, infecta los pulmones. La infección puede desaparecer por sí sola, permanecer sólo en los pulmones o propagarse (diseminarse) por todo el cuerpo.

La infección casi siempre se observa en personas con un sistema inmunitario debilitado, como aquellas con infección por VIH, que toman dosis altas de corticoesteroides, quimioterapia para el cáncer o que padecen enfermedad de Hodgkin.

El criptococo es una de las infecciones micóticas potencialmente mortales más comunes en personas con SIDA.

2.2.1 ECOLOGÍA DE CRIPTOCOCOSIS

Se ha postulado que *C. neoformans*/*C. gattii* pueden ser hongos levaduriformes endo o epífitos, que desarrollan una asociación biotrófica específica con plantas hospederas. La dispersión de las basidiosporas ocurre con la floración de dichas plantas; las basidiosporas aéreas están presentes en el ambiente por períodos de tiempo cortos y son propágulos infecciosos para el humano y otros animales. Después de su diseminación, las basidiosporas pueden sintetizar material polisacárido y convertirse en levaduras capsuladas. Los mamíferos y aves que tienen alguna asociación con la planta hospedera pueden pasar los criptococos a través de su intestino y eliminar levaduras capsuladas en heces fecales. Los criptococos en el suelo o en detritos vegetales son eliminados del ambiente por acción de la intemperie, especialmente los rayos solares y microorganismos como bacterias y amibas, pero los criptococos acumulados en cobertizos pueden permanecer viables durante varios años, permitiendo que estos hábitats actúen como fuentes importantes para la dispersión de levaduras desecadas, también infecciosas. *C. neoformans* var. *grubii* y var. *neoformans* se han aislado a partir de varias fuentes naturales (vegetales, frutas, jugos de frutas, madera, productos lácteos y suelo), pero es notoria su asociación con desechos aviarios (pericos, loros, canarios) y especialmente con excrementos de palomas. Por otro lado, los aislamientos ambientales de *C. gattii* (serotipos B y C), han establecido que esta especie tiene una asociación ecológica estrecha con especies de árboles de eucalipto en Australia como *Eucalyptus camaldulensis*, *E. tereticornis*, *E. rudis* y *E. gomphocephala*, así como *Terminalia catappa* en Colombia y *Moquilea tomentosa* en Brasil.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA.

En cuanto a frecuencia, la criptococosis se consideraba esporádica, pero el número de casos aumentó exponencialmente con la aparición del SIDA. Aunque puede presentarse en pacientes aparentemente inmunocompetentes, la afección está íntimamente ligada a personas con deficiencias en el sistema inmunitario.

Se ha apreciado una estrecha relación entre *C. neoformans* en pacientes con SIDA y *C. gattii* en pacientes inmunocompetentes.

La criptococosis tiene una distribución geográfica amplia. Los casos causados por *C. neoformans* var. *Grubii* predominan en lugares de clima templado, principalmente en EUA (excluyendo sur de California y Hawai) y Japón y *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) en Europa. Por otra parte, los casos provocados por *C. gattii* provienen principalmente de África, Latinoamérica, Sur de EUA (California), Australia y Canadá.

- Incidencia diferencial. No hay diferencias marcadas relacionadas a la edad, raza u ocupación en la frecuencia de la criptococosis. La micosis es más frecuente en hombres que en mujeres.
- Vía de infección. Es aérea, las partículas infecciosas penetran al hospedero a través de la inhalación. Excepcionalmente, se presentan casos cutáneos primarios, ocasionados por la entrada del agente mediante una solución de continuidad.

2.4 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL CRIPTOCOCO

Estado anamorfo o mitospórico. La reproducción asexual representa el estado anamórfico, el cual está caracterizado por la producción de células levaduriformes gemantes (propágulos asexuales), que típicamente desarrollan una gran cápsula compuesta por polisacáridos. El arreglo de los componentes capsulares determina alguno de los cuatro serotipos de la levadura: A, B, C ó D. Las levaduras son redondas (4-6 μm de diámetro) o en ocasiones ovaladas y excepcionalmente formadoras de pseudomicelio. Tanto las levaduras madre, como los blastoconidios se caracterizan por la presencia de cápsula.

Estado Teleomorfo. El estado sexual del hongo está caracterizado por la producción de basidiosporas (propágulos sexuales). *Filobasidiella neoformans* es el teleomorfo de *C. neoformans* y *F. bacillispora*, lo es de *C. gattii*. El género *Filobasidiella* es un

basidiomiceto, con dos tipos sexuales: "a" y "alfa" caracterizados por tener el micelio hialino, consistente en hifas dicarióticas y un basidio alargado, portando basidiosporas sésiles y en cadena (gemación basípeta).

2.5 FACTORES DE VIRULENCIA.

Las características más estudiadas sobre *C. neoformans* son la presencia de la cápsula polisacárida y la producción de melanina. El polisacárido capsular puede: Inhibir la producción de ciertas linfocinas provocando respuestas tanto celular como humoral muy débiles, enlazar e inmovilizar parcialmente a los anticuerpos dirigidos contra la pared celular y la cápsula del hongo y además, enmascarar a los anticuerpos.

La presencia de la melanina funciona como un escudo que protege al hongo contra: anticuerpos del hospedero, agentes oxidantes y la anfotericina B. Otros parámetros que pudiesen estar relacionados con la patogenicidad de este hongo son: el tipo sexual, la biosíntesis de adenina, producción de manitol y ureasas y presencia de miristoil-transferasas.

2.6 PRUEBAS Y EXÁMENES

El examen físico puede revelar:

- Sonidos respiratorios anormales
- Frecuencia cardíaca rápida
- Fiebre
- Cambios en el estado mental
- Cuello rígido

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Hemocultivo
- Tomografía computarizada de la cabeza
- Tinción y cultivo del esputo
- Biopsia de pulmón
- Broncoscopia
- Punción raquídea para obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR)

- Cultivo del LCR y otros exámenes para verificar si hay signos de infección
- Radiografía de tórax
- Examen para antígeno criptocócico (para buscar una cierta molécula que el hongo criptococo puede esparcir dentro de la sangre)

2.6.1 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas enfresco, contraste con tinta china: en LCR, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina. En el caso de LCR la prueba debe hacerse con el sedimentocentrifugado cuando se sospeche meningitis. La prueba con tinta china es positiva en más de la mitad de los casos en una sola muestra; puede ser mayor en los pacientes con SIDA

El líquido cefalorraquídeo es el espécimen en donde con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de criptococosis; sin embargo otros productos como esputo, pus, orina, material fecal y muestras de tejido también pueden ser analizados.

Examen directo en fresco con tinta china o nigrosina. El tamaño de *C. neoformans/C. gattii* (4 – 20 μm de diámetro) permite una fácil observación con tinción negativa, y ayuda a diferenciar al hongo de los linfocitos con los cuales algunas veces es confundido. Este estudio en fresco solo requiere agregar tinta china al producto patológico, lo que revela una clara aureola, imagen debida a la cápsula, en torno a las células de *Cryptococcus*. Muy ocasionalmente pueden observarse pseudomicelios. Ante un examen directo negativo, es de gran utilidad centrifugar el líquido cefalorraquídeo o la orina, a 3000 rpm/10 min, reservando el sedimento para su examen al microscopio y cultivo. El esputo y el pus, pueden mezclarse con una solución al 10% de hidróxido de sodio antes del examen. En un espécimen apropiadamente preparado, las células del pus y desechos celulares digeridos delimitan la cápsula, la cual es resistente al hidróxido. En un fragmento de tejido macerado, sin digestión preliminar, la cápsula es prominente.

Cultivo. *Cryptococcus neoformans/C. gattii* son fáciles de cultivar en los medios convencionales (Sabouraud dextrosa, malta dextrosa, papa dextrosa), adicionados con cloranfenicol y sin cicloheximida. Los cultivos se mantienen a 30°C y a 37°C, al menos

durante una semana. El cultivo levaduriforme es inicialmente blanco, pero posteriormente se torna beige y marrón-amarillo. Si las levaduras poseen grandes cápsulas, esto se verá reflejado en la presentación de una morfología colonial de aspecto brillante, mucoide y escurrente; por el contrario, si el material capsular es escaso, la morfología macroscópica se traducirá en colonias secas y opacas. El medio de Níger (Staib agar), es aconsejable como primocultivo, sobre todo en los casos del aislamiento del hongo a partir de especímenes muy contaminados, como esputo o materia fecal. En este medio, las colonias de *C. neoformans* crecen de color marrón oscuro, distinguibles de otras levaduras como *Candida* spp, *Trichosporon* spp o *Rhodotorula* spp.

Bioquímica. *C. neoformans*/*C. gattii*, comparten con el resto de los miembros del género, las siguientes características: son levaduras ureasa positivos, no reductores de nitratos a nitritos, no fermentadores de azúcares, pero son las únicas especies que crecen bien a 37°C y manifiestan la presencia de laccasas (productoras de melanina) cuando crecen sobre sustratos que contienen compuestos polifenólicos como el agar Níger o el agar-DOPA. *C. neoformans* se diferencia con facilidad de *C. gattii* pues en agar CGB es sensible a la L-canavanina y no utiliza la glicina como única fuente de carbono y nitrógeno, asimila la D-prolina y sus ureasas son resistentes a la acción del EDTA; *C. gattii* presenta las propiedades inversas.

Serología. Las pruebas tradicionales, tales como la identificación de anticuerpos fluorescentes, hemaglutinantes y fijadores del complemento, han sido poco satisfactorias debido a que la producción de anticuerpos es muy débil; en cambio, el polisacárido capsular es demostrable en los productos patológicos (especialmente en líquido cefalorraquídeo, suero y orina) durante fases activas de la micosis. Por lo anterior, la prueba de aglutinación con látex sensibilizado con anticuerpos anti-*Cryptococcus*, es la prueba diagnóstica de elección, debido a su alta sensibilidad y especificidad para reconocer al antígeno polisacárido. La prueba de aglutinación con látex también se correlaciona con los ascensos y descensos de los títulos de anticuerpos durante el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La prueba de aglutinación con látex es útil para efectuar el diagnóstico, e identifica a los diferentes serotipos (A, B, C y D) que conforman al complejo *C. neoformans*/*C.gattii*.

2.6.2 PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN.

En el año 2007 fue formado el Grupo de Trabajo Genotyping of *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, bajo el cobijo de la International Society of Human and Animal Mycology. El grupo seleccionó la Tipificación por Secuencias Multi-locus (MLST por sus siglas en inglés), por su poder discriminatorio y reproducibilidad, para genotipificar mundialmente cualquier aislado de *C. neoformans*/*C. gattii*. El consenso del esquema MLST es usar siete loci genéticamente diferentes que incluyen los genes estructurales de cápsula, laccasas, superóxido dismutasas y pirofosforilasas: CAP59, GPD1, LAC1, PLB1, SOD1, URA5 y la región IGS1.

2.6.3 HISTOPATOLOGÍA.

En general, la criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica. Las lesiones por criptococos pueden presentar un cuadro de granuloma histiocítico puro. Grandes histiocitos mono o multinucleados se apoyan en un delicado estroma. Varios campos microscópicos pueden observarse con solo este tipo de célula inflamatoria, aunque ocasionalmente se aprecian algunos linfocitos. En secciones teñidas con hematoxilina-eosina, las células fúngicas aparecen de color azul pálido, frecuentemente de pared delgada, cuerpos ovoides o esféricos sin estructuras internas visibles o mal definidas. El tamaño de las células varía. El diámetro de la mayoría de ellas, sin incluir la cápsula, oscila entre 4 - 10 μm . En lesiones activas, células gemantes son encontradas sin dificultad. En lesiones viejas o aquellas con importante reacción celular y pocas células fúngicas, la gemación es difícil de demostrar. Cuando la gemación es extremadamente activa pueden presentarse pseudohifas.

La criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica; el hongo se multiplica en abundancia en histiocitos. La necrosis no es característica pero se ha reportado en nódulos pulmonares fibrocáseos y de manera ocasional en las glándulas adrenales, probablemente como resultado de una proliferación semejante a un tumor. La identificación de *C. neoformans*/*C. gattii* en la característica lesión mixomatosa, puede ser satisfactoria con la tinción de hematoxilina-eosina, en donde las células fúngicas aparecen de color azul pálido, frecuentemente de pared delgada, cuerpos ovoides o esféricos sin estructuras internas visibles o mal definidas. Pero la morfología se estudia más adecuadamente con tinciones fúngicas específicas: los preparados histológicos del

material de biopsia se tiñen con PAS, con la cual las células fúngicas adquieren aspecto rojo; con la técnica de Grocott-Gomori las células de *Cryptococcus* se observan negras y para identificar cápsula, se recomienda la técnica de mucicarmín de Mayer.

2.7 SÍNTOMAS

- Visión borrosa o visión doble
- Dolor en los huesos o sensibilidad del esternón
- Dolor torácico
- Confusión
- Tos seca
- Fatiga
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Erupción cutánea, que incluye manchas rojas punteadas (petequias), úlceras u otras lesiones cutáneas
- Sudoración excesiva e inusual durante la noche
- Ganglios inflamados
- Pérdida involuntaria de peso

Es posible que las personas con sistemas inmunitarios normales no presenten síntomas en absoluto.

En personas con un sistema inmunitario debilitado, la infección se puede diseminar al cerebro. Los síntomas neurológicos (cerebrales) comienzan lentamente. La mayoría de las personas con esta infección presentan inflamación e irritación del cerebro y la médula espinal al momento del diagnóstico.

2.8 TRATAMIENTO.

De manera general la criptococosis pulmonar y la curación o escisión de las lesiones dérmicas sin una recurrencia subsecuente, tienen buen pronóstico. Por el contrario, la diseminación de la criptococosis visceral y cerebro-meníngea tiene un pronóstico pobre. La criptococosis del sistema nervioso central es una enfermedad fatal si no es tratada.

La criptococosis crónica de curso letal está marcada por intervalos de remisión y exacerbación

El mejor tratamiento es con anfotericina B sola o combinada con fluocitosina. La anfotericina B sola se administra a dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg/día. Cuando la anfotericina B se combina con fluocitosina, se administran 0.3 a 0.5 mg/kg/día de la primera y 150 mg/kg/día de la segunda ción de la terapia es difícil e incierta. La anfotericina B y el fluconazol son las únicas drogas disponibles con eficacia probada. Están indicadas en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central y sitios de diseminación. La anfotericina B debe ser administrada intravenosamente a dosis que van de 0.25 a 0.75 mg/kg de peso. El medicamento debe ser disuelto en suero glucosado 5% y protegerse de la luz. Se administra cada tercer día por goteo lento. La dosis se mantiene durante una semana y si el paciente no muestra reacciones colaterales, es posible incrementarla hasta una dosis máxima de 30 – 40 mg. Para evitar los efectos colaterales es recomendable administrar analgésicos, antihistamínicos, hidrocortisona y heparina. Además deberán valorarse pruebas de funcionamiento hepático y renal. El fluconazol se administra a dosis de 50 – 150 mg/día/VO. Los mejores resultados (en el 85% de los pacientes) se obtienen al combinar los esquemas terapéuticos de anfotericina B con fluconazol. Aun cuando las únicas lesiones estén en piel o membranas mucosas, el tratamiento tópico (nistatina, anfotericina B o derivados del imidazol) se combina con el tratamiento sistémico. El itraconazol se ha empleado como profiláctico. La 5-fluorocitosina es también un fármaco útil.

Expandir sección

Algunas infecciones no requieren ningún tratamiento. Aun así, debe haber chequeos regulares durante un año para constatar que la infección no se haya diseminado. Si hay lesiones pulmonares o la enfermedad se disemina, se prescriben medicamentos antimicóticos, los cuales se deben tomar por un tiempo prolongado.

Algunos de los medicamentos son:

- Anfotericina B
- Flucitosina
- Fluconazol

La anfotericina B puede tener efectos secundarios graves.

2.9 COMPLICACIONES: CRIPTOCOCOSIS

- Meningitis criptocócica
- Encefalitis
- Deterioro cognitivo
- Muerte
- Meningitis viral
- Dolor de cabeza
- Encefalitis
- Neumonía
- Miocarditis
- Neumonía
- Meningitis aséptica

2.9.1 EXPECTATIVAS (PRONÓSTICO)

El compromiso del sistema nervioso central a menudo causa la muerte o lleva a daño permanente.

2.9.2 CONTROL Y PREVENCIÓN.

Entre los patógenos oportunistas causantes de infecciones graves, *Cryptococcus neoformans* es uno de los agentes más importantes. Antes de la era VIH, la criptococosis era una enfermedad rara, pero actualmente es una de las causas más comunes de meningitis en pacientes con SIDA. Aun cuando datos recientes indican que, con la introducción de terapia antirretroviral altamente activa, los casos de criptococosis han disminuído, los pacientes con SIDA siguen considerados como población de riesgo en la adquisición de la micosis, principalmente aquellos cuya cuenta linfocitaria de CD4 es menor a 50 células/ml.

Debido a que *Cryptococcus* se encuentra distribuído ampliamente en la naturaleza y que la vía de infección es respiratoria, se hace difícil poner en práctica alguna estrategia de control y prevención, pero tomando en cuenta que el paciente inmunosuprimido es el

más afectado podrían tomarse algunas medidas como el evitar el contacto o la convivencia con aves (canarios, pericos australianos, palomas, otros).

2.10 VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE.

Pacientes con VIH y criptococosis

VARIABLE DEPENDIENTE.

- Factores de riesgo
- Complicaciones

VARIABLES INTERVINIENTES:

- Sexo.
- Edad.
- Tiempo de evolución clínica.
- Factores de riesgo.
- Antecedentes patológicos personales.
- Complicaciones.

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Es una investigación, observacional descriptiva

3.2 TIPO

Es un Estudio no experimental

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con los parámetros definidos de edad adulta que acepten participar en el estudio
- Pacientes del programa VIH SIDA adultos que presentan la comorbilidad VIH criptococosis

3.3.2 CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no son parte del programa en el hospital de infectología
- Pacientes no adultos

3.4 PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN

Con la recuperación de información estadística y revisión de historias clínicas se procede a elaborar cuadros y gráficos estadísticos los que serán analizados a fin de establecer las conclusiones del estudio.

3.5 POBLACION Y MUESTRA

Todos los pacientes VIH con comorbilidad por criptococosis

3.6 VIABILIDAD.

El presente estudio es viable pues es de interés institucional tanto para el Hospital de infectología así como para la comunidad científica que acredita y auspicia estudios de este tipo en aras de la calidad de vida de los pacientes

3.7 HIPÓTESIS

La comorbilidad criptococosis VIH afecta la calidad de vida de los pacientes en el Hospital José Daniel Rodríguez Maridueña y es de significancia estadística epidemiológica

3.8 MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisan las historias clínicas de pacientes con criptococosis (primer episodio), ingresados en el periodo 2013 – 2014.

Se llenan fichas con datos epidemiológicos y clínicos.

Análisis estadístico: Se realizó un estudio de tipo descriptivo, utilizando para el análisis de los datos el programa SPSS 10.0 de Windows en español y Epi Info 6. Se determinaron: frecuencias y porcentajes; media y desviación estándar (D.E.). Se utilizó prueba de Fisher (dos colas), prueba Binomial, test de Student (t) y razón. Además se realizó el análisis multivariante por la prueba de regresión logística. Se tomó como diferencia significativa un valor de $p: <0,05$.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

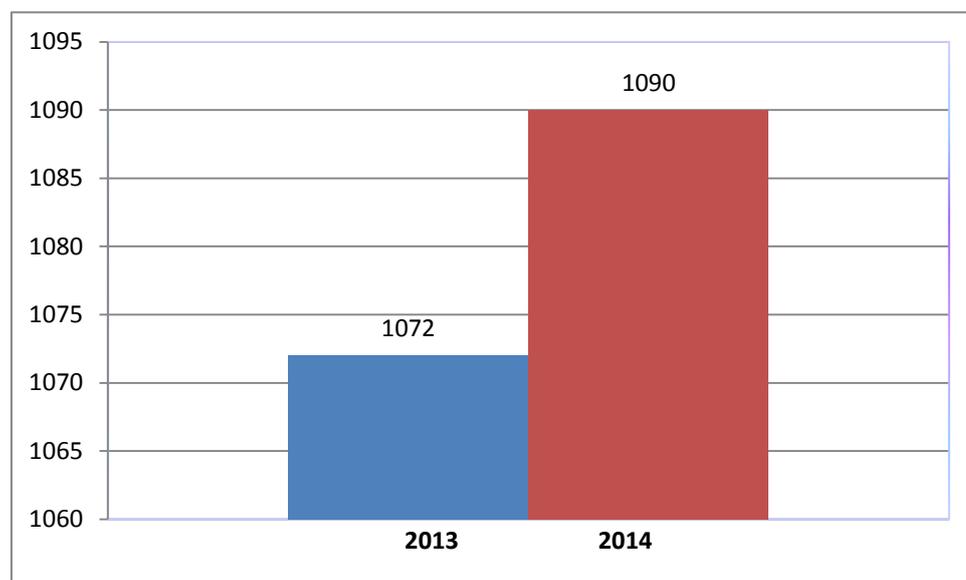
4.1 RESULTADOS

4.1.1 PERFIL DE MORBILIDAD VIH HOSPITALARIA ENTRE MORBILIDAD GENERAL

DIEZ PRINCIPALES CAUSAS DE MORBILIDAD HOSPITALARIA				
no de orden	Código	Causas	numero	porcentaje
		Total egresos	1957	100,00
1	b24.x	síndrome de inmuno deficiencia adquirida	1072	54,78
2	a15.9	TB / todas formas	186	9,50
3	j18.9	Neumonía	183	9,35
4	a90	dengue con signos de alarma	158	8,07
5	t63.0	mordedura de serpiente	112	5,72
6	i10.x	hipertensión arterial	52	2,66
7	e14.x	Diabetes	50	2,55
8	a04.9	Enterocolitis	48	2,45
9	j10.1	ah1n1	24	1,23
10	a91.0	infección vías urinarias	12	0,61
		Otras	60	3,07

4.1.2 PACIENTES VIH INGRESADOS EN LOS PERIODOS 2013-2014

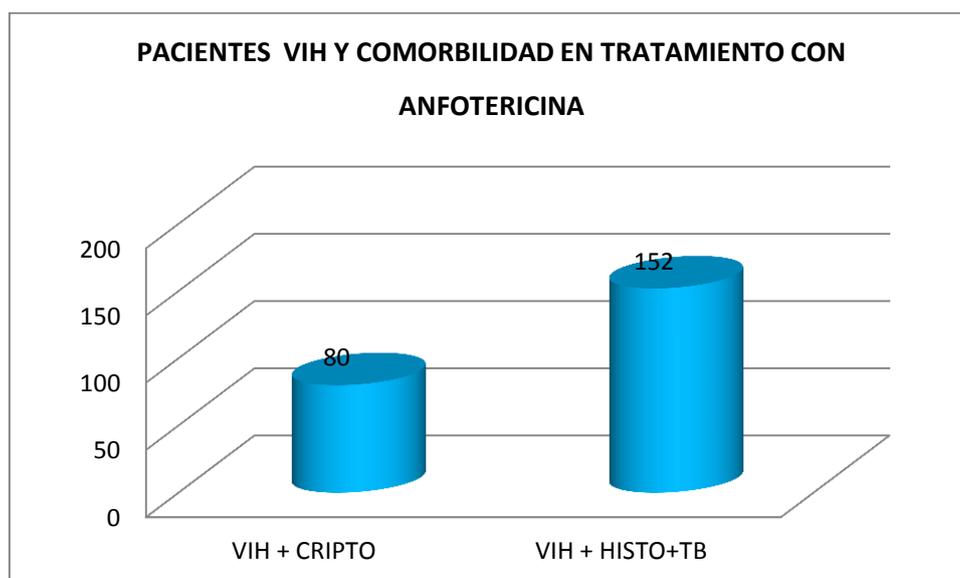
AÑO	Número de casos
2013	1072
2014	1090



Interpretación.- Se observa el aumento en el índice de pacientes ingresados con VIH entre los años 2013 - 2014 en el hospital Dr. Jose Daniel Rodriguez Maridueña

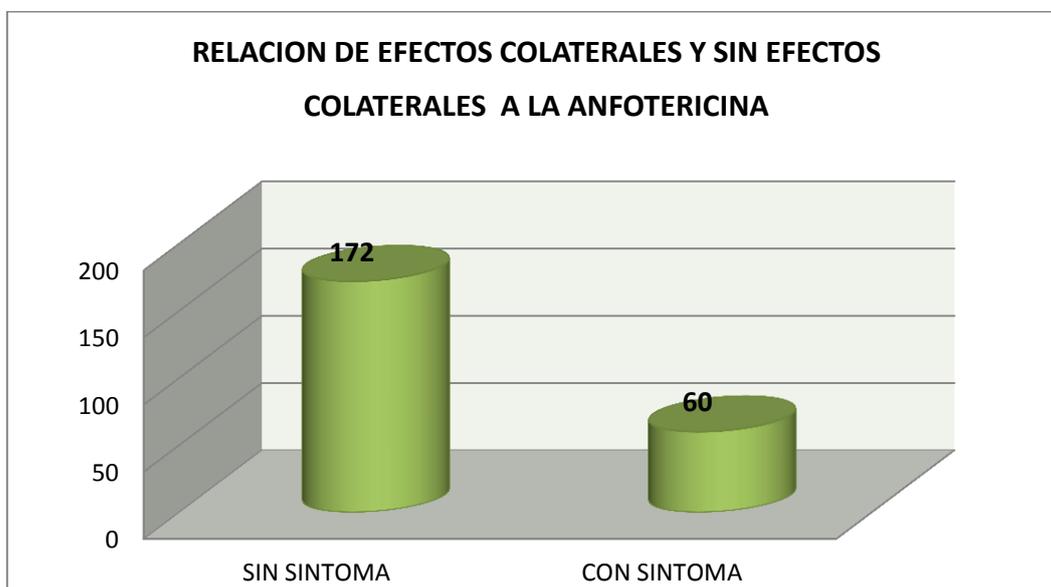
4.1.3 PACIENTES VIH EN TRATAMIENTO

MORBILIDAD	
VIH + CRIPTO	80
VIH + HISTO+TB	152
TOTAL	232

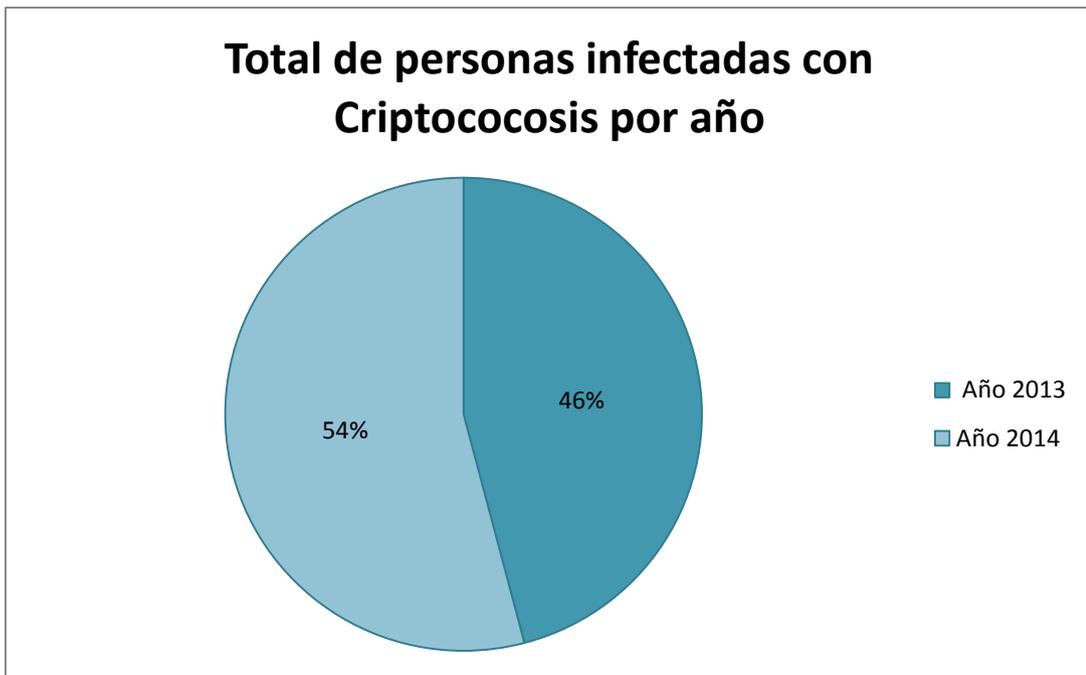


Analisis.- Se observa que la totalidad de pacientes VIH que recibieron Anfotericina tenían como comorbilidades criptocosis siendo en 80 casos y con segunda comorbilidad VIH , Histoplasmosis y Tuberculosis la gran mayoría de llos que sumaron 152 casos

4.1.4 PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS QUE RECIBIERON ANFOTERICINA Y PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS

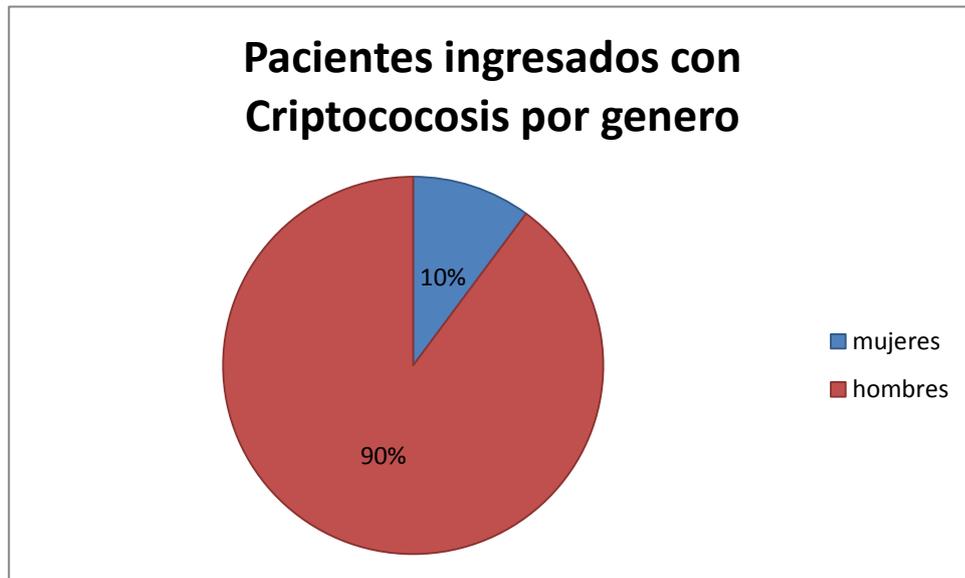


TOTAL DE PERSONAS INFECTADAS CON CRIPTOCOCOSIS POR AÑO	
AÑO 2013	67
AÑO 2014	79



AÑO 2013

Total de ingresados con Criptococosis por genero	
MUJERES	8
HOMBRES	71



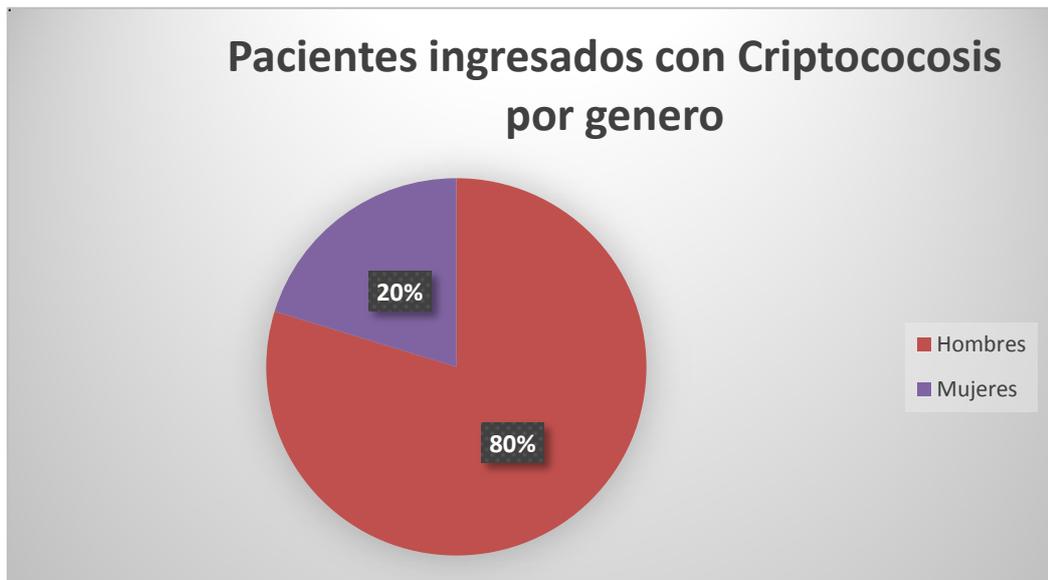
Pacientes muertos por Criptococosis año 2013	
VIVOS	64
MUERTOS	18



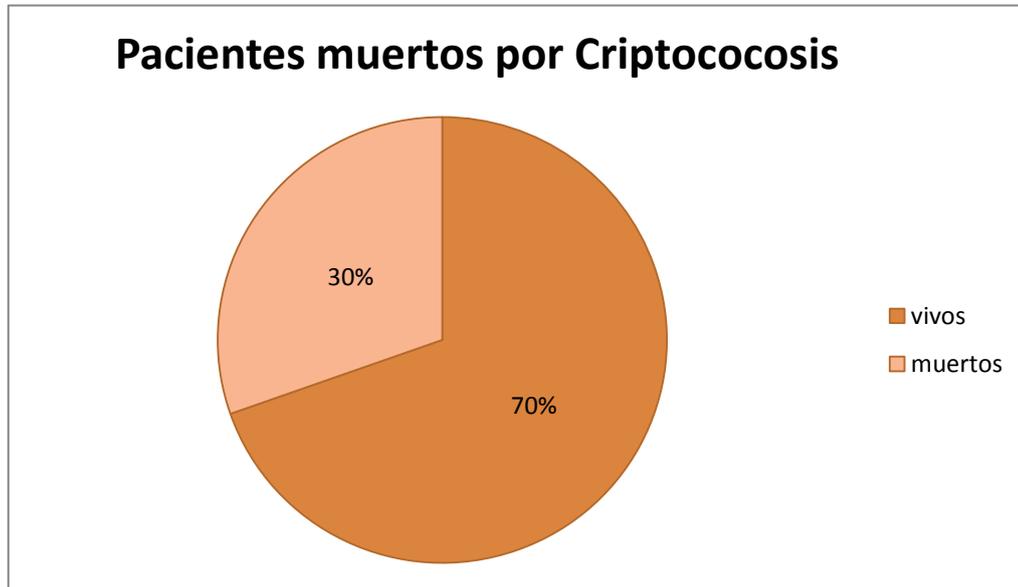
Interpretación: En el año 2013 podemos evidenciar que la tasa de mortalidad es alta en un 78% debido a las complicaciones presentes en estos pacientes.

AÑO 2014

Total de ingresados con Criptococosis por genero	
HOMBRES	63
MUJERES	16

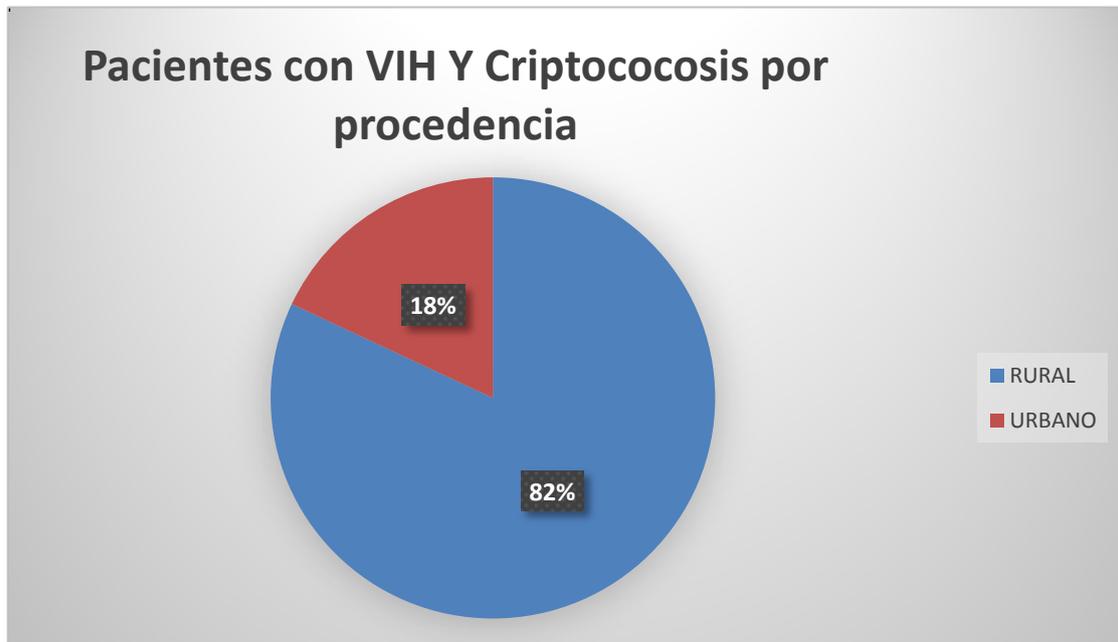


Pacientes muertos por criptococosis		
VIVOS	55	
MUERTOS	24	



Interpretación: En el año 2014 podemos evidenciar que la tasa de mortalidad disminuyó referente al 2013 en 70 %.

Pacientes con VIH y Criptococosis por procedencia	
RURAL	82%
URBANO	18%



En nuestro estudio se encontró que la procedencia era mayoritariamente rural con el 82% de casos

4.2 DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo y es la segunda comorbilidad en pacientes VIH en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña

De los casos incluidos en este trabajo, 67 en 2013 y 79 en 2014 de cada cien presentaron la comorbilidad con criptococosis en diagnóstico de SIDA, lo cual refleja que este síndrome en nuestros pacientes, es una condición de base que con frecuencia predispone a la criptococosis. Otros autores afirman que esta entidad es una causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo en muchos pacientes la enfermedad definitoria de SIDA.

En los pacientes con SIDA en los cuales fue posible recuperar la cepa aislada, se encontró un predominio de *C. neoformans*, tal como se ha descrito en la literatura, sin embargo, se encontró en 2 de estos pacientes *C. gattii*, reportado con menor frecuencia asociado a SIDA. Los 4 pacientes con *C. gattii* provenían del campo, lo cual podría explicar el porqué de la infección por esta especie. Esta se ha encontrado en árboles como eucaliptos, entre otros, en ambientes rurales.

En nuestro estudio se encontró que la procedencia era mayoritariamente rural con el 82% de casos. El comportamiento encontrado en nuestros pacientes en relación a la edad, sexo, antecedentes, factores predisponentes y manifestaciones clínicas, no difiere de lo observado en la literatura universal, ni en reportes nacionales

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES

- El presente estudio ha tenido como objetivo documentar la presencia de criptococosis en pacientes VIH que ingresaron al Hospital de infectología Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil y que recibieron tratamiento, por lo que también se ha estudiado los efectos clínicos como complicaciones. Las complicaciones que se observaron estuvieron dadas por el uso de la Anfotericina B durante el tratamiento de micosis en pacientes infectados con el virus del VIH con criptococosis.
- La incidencia de infecciones micóticas sistémicas se ha incrementado considerablemente debido fundamentalmente a la creciente población de pacientes infectados con el VIH que han entrado a estadios avanzados de la enfermedad. Este factor además está sustentado en el mejoramiento de las expectativas de vida de los pacientes infectados. La determinación de las reacciones adversas a la Anfotericina B en pacientes no hospitalizados y en condición de ambulatoria (máximo 7 horas de permanencia) da cuenta de una considerable frecuencia de efectos colaterales que se expresa como estadísticamente significativa, siendo 25% del total de pacientes que reciben el tratamiento
- Para evaluar la causalidad de la reacción adversa y para determinar la severidad de la reacción adversa, objetos de estudio en una nueva investigación serán necesarios considerar rangos establecidos por la organización mundial de la salud (OMS).
- El presente trabajo ha tenido como propósito aportar más información sobre indicaciones descriptivas de los eventos adversos en pacientes VIH ambulatorios que reciben Anfotericina. Las formas de uso, reacciones adversas asociadas y el desenlace de los pacientes tratados, así como la clasificación de respuestas a las reacciones serán objeto de nuevos estudios.
- La característica es de la atención a pacientes permitió analizar la epidemiología hospitalaria y las formas clínicas en el abordaje de la criptococosis como comorbilidad de lata incidencia

- En el presente estudio no se consideró el factor de mortalidad por lo que no es parte de las conclusiones. Los diversos grados de complicaciones no son parte del presente estudio sin embargo sería pertinente realizar investigaciones en este orden, lo que contribuiría a una visión más completa sobre los efectos adversos. Las complicaciones han sido observadas a partir del manejo clínico por lo que se observó a los pacientes en terapia no solo antiretroviral sino fundamentalmente a quienes a mas del tratamiento específico para enfrentar el VIH recibieron Anfotericina

CAPÍTULO VI

6. RECOMENDACIONES

- Serán oportunas y necesarias emprender nuevas investigaciones complementarias para reconocer el impacto de la comorbilidad de criptococosis en pacientes VIH hospitalizados así como monitorear su evolución a los tratamientos.

- La formulación de protocolos de manejo sobre bases empíricas, podrían orientar ajustes al modelo de atención de pacientes infectados, especialmente en la particularidad de infecciones micóticas específicas y tendrá significancia epidemiológica y clínica observar la procedencia de los pacientes pues en el estudio se observó que la gran mayoría eran de procedencia rural

BIBLIOGRAFÍA

1. Bava A, Robles AM, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis. *Rev Iberoam Micol.* 1997; 14:111-114
2. Benetucci J. SIDA y enfermedades asociadas. 2a ed. Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI). Buenos Aires, 2001. p. 305-310. [Links]
3. Chayakulkeeree M, Perfect J. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:507-544.
4. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:499-508
5. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33:21-26
6. Hovette, P; Soko, O; Raphenon, G; Camara, P; Burgel, P; Garraud, O. Cryptococcal meningitis in AIDS patients: an emerging opportunistic infection in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 93:308.
7. FIMUA Cryptococcosis Network. European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Prospective survey of cryptococcosis: Report from Italy. *Med Mycol.* 2012; 40: 507-517
8. Goitia K, Pérez C, Mata S, Hartung C, Colella MT, Hernández C, Villarroel M, Reyes H, Ontiveros Y, Magaldi S, Suarez R. Utilización del Caldo Urea de Stuart para el test de la ureasa, como prueba en el diagnóstico de las levaduras. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2002; 22:136-140. [Links]
9. Guzmán M, Murillo J, Isturiz R, Hernandez D, López J. Estudio de 58 pacientes con SIDA atendidos en dos hospitales de la ciudad de Caracas. *Gaceta Médica de Caracas.* 1988; 1-2-3:73-79.
10. Kwon-Chung K, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz M. Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Med Mycol.* 2000; 38(S1):205-213

11. Landaeta, M., Arocha F., Nuñez, MJ. Criptococosis diseminada en un paciente con SIDA. Reporte de un caso. *Arch Venez Med Trop* 1997;1(2): 24-28.
12. Li-Ping Z, Shi YZ, Weng XH, Müller F. Case reports. Pulmonary cryptococcosis associated with cryptococcal meningitis in non-AIDS patients. *Mycoses*. 2002; 45:117
13. Powderly W. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993; 17:837-42.
14. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Dual *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* fungaemia in an AIDS presenter: a unique disease association in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *J Med Microbiol*. 2002; 51:1135-1137.
15. 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*. 1997; 24:131-4.
16. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Dual *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* fungaemia in an AIDS presenter: a unique disease association in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *J Med Microbiol*. 2002; 51:1135-1137.
17. Links24. 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*. 1997; 24:131-4.
18. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(1):20-25
19. Pappalardo M, Melhem M. Criptococosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003; 45:299-305.
20. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the third world. *Med Mycol*. 2000;38(S1):269-279.

21. Mirza S, Phelan M, RimLand D, Graviss E, Hamill R, Brandt M, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:789
22. Ortiz A. Criptococosis, incidencia en el Hospital Universitario de Caracas en la última década. [Tesis Especial de Investigación]. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela; 1989.
23. Osorio-Herrera, RA. Contribución al estudio de la micosis del sistema nervioso central en Venezuela. [Tesis Doctoral]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 1976. Ríos A. Infecciones micóticas en pacientes con cáncer. *Antibióticos e Infección.* 1994; 2(1):13-22.
24. Mitchell T; Perfect J. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(4):515-548
- Park M, Hospenthal D, Bennett J. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:629–33.
25. Pérez C, Hernández Y, Colella M, Roselló A, Hartung C, Olaizola C, Mata S. Identificación de *Cryptococcus* sp, mediante el auxanograma modificado por Araujo. *Kasmera.* 2004; 32:16-
26. Pérez C, Hernández Y, Colella MT, Rosello A, Hartung C, Olaizola C, Magaldi S, Mata S. Identificación de *Cryptococcus neoformans* var *gattii* mediante el uso del medio CGB. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2003; 23:158-162. Saag MS, Cloud GA, Graybill R, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazol versus fluconazol as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:291-6.
27. Tortorano AM, Viviani MA, Rigoni AL, Cogliati M, Roverselli, Pagano A. Prevalence of serotype D in *Cryptococcus neoformans* isolates from HIV positive and HIV negative patients in Italy. *Mycoses.* 1997; 40:297-302.
- Villanueva E, Mendoza M, Torres E, Albornoz M. Serotipificación de 27 cepas de *Cryptococcus neoformans* aisladas en Venezuela. *Acta Científica Venezolana.* 1989; 40:151-154

28. Rozenbaum R, Rios A. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:369-80.

29. Shelburne S, Montes M, Hamill R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chem.* 2006; 57:167–170.

Torres H, Rivero G, Kontoyiannis D. Endemic mycoses in a cancer hospital. *Medicine.* 2002; 81(3):201-212