



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

TEMA

**CRIPCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH POSITIVO Y SUS
FACTORES DE RIESGO, ESTUDIO REALIZADO EN EL HOSPITAL DE
INFECTOLOGIA DE GUAYAQUIL PERIODO 2014 - 2015**

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

AUTOR

SUSAN STEFANIE PULECIO CONCHA

NOMBRE DEL TUTOR

DRA. VIOLETA VALLEJO

GUAYAQUIL - ECUADOR

AÑO 2016



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Este Trabajo de Graduación cuya autoría corresponde a la Srta. **SUSAN STEFANIE PULECIO CONCHA** 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 al grado de médico general.

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

I

CERTIFICADO DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OPTAR EL TITULO DE MÉDICO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.

CERTIFICO QUE: HE DIRIGIDO Y REVISADO EL TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PRESENTADA POR LA Srta. **SUSAN STEFANIE PULECIO CONCHA** CUYO TEMA DE TRABAJO DE TITULACIÓN ES: **CRIOCOCOCCIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH POSITIVO Y SUS FACTORES DE RIESGO, ESTUDIO REALIZADO EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DE GUAYAQUIL PERIODO 2014 - 2015**

REVISADA Y CORREGIDA QUE FUE EL TRABAJO DE TITULACIÓN, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

II

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a DIOS por mantenerme con vida a este preciso momento, A mis Padres Marcia Concha Ponce y Johnny Pulecio Melgar quienes me dieron vida, educación, apoyo incondicional y consejos para poder llegar a ser un profesional de la patria.

A mis compañeros de estudio, a mis maestros, quienes sin su ayuda nunca hubiera podido hacer esta tesis. A mi hija Emely Alvarado Pulecio que es mi motor e inspiración de lucha para seguir adelante.

Y sobre todo a aquellos que no creyeron en mí y esperaban mi fracaso en cada paso que daba hacia la culminación de mis estudios y que supusieron que no lo lograría

III

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades en mi vida.

Agradezco la confianza y el apoyo brindado por parte de mi familia, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me han demostrado su amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

De igual manera a mis queridos docentes por la paciencia, la entrega que ponían cada día para enseñarnos y transmitirnos sus conocimientos.



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: CRIPTOCOCOCIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH POSITIVO Y SUS FACTORES DE RIESGO.

**AUTORA: SUSAN STEFANIE
PULECIO CONCHA**

**REVISORES:
DRA. VIOLETA VALLEJO**

**INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE
GUAYAQUIL**

FACULTAD: CIENCIAS MEDICAS

CARRERA: MEDICINA

FECHA DE PUBLICACION:

Nº DE PÁGS:

ÁREAS TEMÁTICAS: INFECTOLOGÍA

PALABRAS CLAVE: Criptococosis meníngea, Criptococo Neoformans, VIH, SIDA, conteo de linfocitos T CD4

RESUMEN: Las personas con VIH tienen mayor predisposición de adquirir múltiples enfermedades por la disminución de su estado inmunológico, entre ellas la Criptococosis meníngea, una enfermedad oportunista que aumenta la morbimortalidad en estos pacientes, ya que a nivel mundial existen alrededor de 957,900 casos de meningitis y meningoencefalitis cada año, provocando alrededor de 600,000 muertes anuales, la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con SIDA y aquellos con el conteo de linfocitos T CD4<100 cells/microL.

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:
SUSAN PULECIO**

**Teléfono:
0969810547**

E-mail: sspc_2311_chikita@hotmail.com

**CONTACTO EN LA
INSTITUCIÓN:**

**Nombre: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL – ESCUELA DE
MEDICINA**

Teléfono:

E-mail: www.ug.edu.ec

INDICE

ÍNDICE GENERAL

Carta de aceptación del tutor.....	I
Dedicatoria.....	II
Agradecimiento.....	III
Índice general.....	IV
Resumen.....	V
Summary.....	VI
Introducción.....	1

CAPITULO I.

1. Planteamiento del Problema.....	2
1.1 Justificación.....	2
1.2 Determinación del problema.....	2
1.3 Formulación del Problema.....	3
1.4 Objetivos generales y específicos.....	3
1.4.1. Objetivo General.....	3
1.4.2. Objetivos Específicos.....	3

CAPITULO II.

2. Marco teórico.....	4
2.1. <i>Cryptococcus Neoformans</i>	4
2.2. Patrones de infección.....	4
2.3. Epidemiología.....	5

2.4. Manifestaciones clínicas.....	5
2.5. Diagnóstico.....	6
2.5.1. Examen de neuroimagenes.....	6
2.5.2. Punción lumbar.....	7
2.5.3. Cultivo Criptococo.....	7
2.5.4. Tinción con tinta india.....	7
2.5.5. Antígeno criptocócico.....	7
2.6. Tratamiento.....	9
2.6.1. Abordaje terapéutico.....	9
2.6. Diagnósticos diferenciales.....	10
2.10. Opinión del autor.....	11
2.9. Hipótesis.....	11
2.10. Variables.....	11
2.10.1. Variable Dependiente.....	11
2.10.2. Variables Independientes.....	11
2.10.3. Variables Intervinientes.....	11

CAPITULO III.

3. Materiales y Métodos

3.1 Lugar de la investigación.....	12
3.2 Caracterización de la zona de trabajo.....	12
3.3. Periodo de la investigación.....	12
3.4. Universo y muestra.....	12
3.4.1. Universo.....	12
3.4.2 Muestra.....	12
3.5. Viabilidad.....	12
3.6. Criterios de validación de la muestra.....	13
3.6.1. Criterios de inclusión.....	13
3.6.2 Criterios de exclusión.....	13

3.7. Operacionalización de las variables de investigación.....	13
3.8 .Operacionalización de los instrumentos de investigación.....	14
3.9. Tipo de investigación.....	14
3.10. Cronograma de actividades.....	14
3.11. Consideraciones Bioéticas.....	15
3.12. Recursos humanos y Físicos.....	15
3.13. Instrumentos de Evaluación o recolección de la data.....	15
3.14. Metodología para el análisis de los resultados	16

CAPITULO IV.

Resultados y análisis.....	17
Discusión.....	25
Conclusiones.....	26
Recomendaciones.....	27

BIBLIOGRAFÍA.....	28
--------------------------	-----------

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las personas con VIH tienen mayor predisposición de adquirir múltiples enfermedades por la disminución de su estado inmunológico, entre ellas la Criptococosis meníngea, una enfermedad oportunista que aumenta la morbimortalidad en estos pacientes, ya que a nivel mundial existen alrededor de 957,900 casos de meningitis y meningoencefalitis cada año, provocando alrededor de 600,000 muertes anuales, la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con SIDA y aquellos con el conteo de linfocitos T CD4 < 100 cells/microL.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional, retrospectivo, no experimental, el cuál se realizó en el Hospital de Infectología de Guayaquil por medio de la revisión de historias clínicas (101). Los datos fueron analizados y tabulados en Microsoft Excel 2010.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 42 años, hay una mayor frecuencia afectando al sexo masculino, el factor de riesgo más frecuente asociado a contribuir con la infección de Criptococos es la Diabetes Mellitus, el promedio de niveles de CD4 en nuestra población fue de 116 cell/microL.

CONCLUSIONES

La edad media de nuestra población se asimila a la edad media de estudios realizados en otros países pero se diferencian en la afecta distribución por el género, además existe cierta diferencia en cuanto a los niveles de CD4, niveles que fueron superiores a los reportados en otros estudios.

Palabras clave: Criptococosis meníngea, Criptococo Neoformans, VIH, SIDA, conteo de linfocitos T CD4

VI

ABSTRACT

INTRODUCTION

People with HIV are more prone to acquire multiple diseases by decreasing their immune status, including *Cryptococcus meningea*, an opportunistic disease that increases morbidity and mortality in these patients because worldwide there are about 957,900 cases of meningitis and meningoencephalitis each year, causing 600,000 deaths annually around the majority of cases has been observed in AIDS patients and those with CD4 <100 T cells / microL lymphocytes.

MATERIALS AND METHODS

This study is observational, retrospective, non-experimental, which was conducted at the Infectious Diseases Hospital in Guayaquil through review of medical records (101). The data were analyzed and tabulated in Microsoft Excel 2010.

RESULTS

The mean age of patients was 42 years, there is a higher frequency affecting males, the most common risk factor associated with contributing to the infection of *Cryptococcus* is Diabetes Mellitus, the average CD4 levels in our population was 116 cell / microL.

CONCLUSIONS

The average age of our population is assimilated to the average age of studies in other countries but differ in the affected distribution by gender, there is also some difference in CD4 levels, levels that were higher than those reported in other studies.

Keywords: *Cryptococcus meningea*, *Cryptococcus neoformans*, HIV, AIDS, CD4 T lymphocyte count.

INTRODUCCIÓN:

Las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están propensas a adquirir múltiples infecciones de diferentes orígenes, siendo así el origen meníngeo una de las principales afectaciones que aumentan la morbimortalidad en estos pacientes. Pudiendo causar enfermedad ya sea por exposición al medio ambiente, adquirido en la comunidad, nosocomial y reactivación de agentes en estado de latencia, como es el caso de la reactivación del *Cryptococcus neoformans* (Antinori, 2013).

Hoy en día la infección por el VIH sigue siendo unos de los temas de bastante importancia en nuestro país, ya que no se ha concientizado de manera responsable por parte de las personas o por el simple hecho de que muchas de ellas carecen de conocimiento acerca de su transmisión y prevención. Es por ello que generalmente la captación de los pacientes con VIH se da muchas veces cuando la persona se encuentra inmunológicamente comprometido, lo que da como resultado que su tratamiento y sus complicaciones no sean beneficiosos para el paciente. Aumentando la incidencia de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), siendo este el principal factor de riesgo de *Criptococosis* meníngea en nuestra población.

A nivel mundial existen alrededor de 957,900 casos de meningitis y meningoencefalitis cada año, provocando alrededor de 600,000 muertes anuales, la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con SIDA y aquellos con el conteo de linfocitos T CD4 < 100 cells/microL. (McKenney J, 2015)

Dentro de las manifestaciones clínicas de *Criptococosis* meníngea es que se presenta como meningoencefalitis subaguda o crónica, en la cual pacientes refieren cefalea intensa incluyendo fiebre o no, malestar general, visión borrosa y los signos pueden manifestarse como signos meníngeos o compromiso del estado de conciencia: también puede haber desde neumonía asintomática hasta insuficiencia respiratoria aguda, tos, disnea (Pupaibool J, 2013).

A través de estudio nosotros determinaremos los factores de riesgo que contribuyen a la predisposición de presentar *Criptococosis* meníngea en pacientes con VIH.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La Criptococosis meníngea en pacientes con VIH es una enfermedad de difícil diagnóstico debido a que con mucha frecuencia se presenta de manera asintomática y su diagnóstico muchas veces se lo realiza mediante el aislamiento del hongo en cultivo que hacen sospechar al médico en esta enfermedad. Cabe recalcar que la información respecto a estudios clínicos basado en este grupo de pacientes de nuestro país es deficiente, lo que dificulta aún más el inicio del abordaje terapéutico y aumentando la morbimortalidad.

1.1. JUSTIFICACIÓN

Para desarrollar Criptococosis meníngea por lo general el paciente debe estar inmunocomprometido, además se ha observado otras patologías asociadas como factor de riesgo para su desarrollo como son: trasplante de órgano sólido, fallo renal, cirrosis, diabetes, sarcoidosis, malignidades, entre otros.

Su diagnóstico por lo general es clínico confirmado por estudios de imágenes, serológicos, histológicos y cultivos. Debido a las diferentes razones que complican el diagnóstico de este paciente y por la escasa información en Ecuador de mucha importancia distinguir los principales factores de riesgo y manifestaciones clínicas que presentan estas personas, porque de esta manera se podrá tomar una mejor decisión cuando realmente iniciar el antifúngico y así se podrá disminuir la mortalidad y mejorar las expectativas de vida de los pacientes con VIH.

1.2.DETERMINACION DEL PROBLEMA

Campo: Salud Publica

Área: Epidemiológico clínico

Aspecto: Criptococosis meníngea

Tema: FACTORES DE RIESGO DE CRIPTOCOCOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON VIH

Lugar: Hospital de Infectología de Guayaquil

Período: 2014-2015

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son los factores de riesgo de Criptococosis meníngea en pacientes con VIH atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2014 - 2015?

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVOS GENERAL

Determinar los factores de riesgo en los pacientes con VIH que presentaron Criptococosis meníngea en el Hospital de Infectología de Guayaquil, periodo 2014 – 2015.

1.4.2. OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar a qué sexo se encuentra afectando con mayor frecuencia esta patología
- Explicar a partir de que niveles de CD4 se desarrolló Criptococosis Meníngea en los pacientes con VIH.
- Indicar el tiempo de evolución del SIDA en los pacientes con VIH que presentaron Criptococosis meníngea.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

La infección por *Criptococo neoformans* es una patología oportunista muy seria que se la ve por lo general en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida sin tratamiento. A pesar de que la infección por *Criptococo* comienza en los pulmones, meningitis es la manifestación más frecuente de presentación de esta patología en aquellos pacientes con avanzada inmunodepresión.

2.1. CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS

Los seres humanos se pueden infectar por *criptococo* por medio de la inhalación de la basidiospora del hongo o por las pocas levaduras encapsuladas. Las basidiosporas son más pequeñas que las formas de levaduras obtenidas de las muestras clínicas y además tiene mucho más pequeño las capsulas polisacáridos, lo cual facilita el depósito en los alveolos y bronquiolos terminales posteriores a su inhalación.

Después de la inhalación el *criptococo* ocasiona neumonitis focal, lo cual puede ser o no sintomático, el estado inmunológico es el determinante más importante del curso subsecuente de la infección, lo cual permite que la neumonitis se resuelva o progrese a la diseminación sintomática. La mayoría de la población mundial se ha expuesto al *Cryptococcus neoformans*(Voelz K, 2010).

Además del estado inmunológico alterado de la persona que aumenta el riesgo de reactivación en los pacientes con VIH, existen otras entidades patológicas que contribuyen o aumentan el riesgo para su desarrollo como son: malignidades, trasplante de órgano sólido, fallo renal, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, diabetes, sarcoidosis, síndrome de Cushing, tratamiento con glucocorticoides.

2.2. PATRONES DE INFECCION

La exposición de los pacientes a los diferentes patógenos y los defectos del sistema inmune son patrones que influyen en el desarrollo de infección meníngea, estas infecciones se las pueden dividir dentro de la siguiente clasificación.

- Adquirido en la comunidad
- Reactivación
- Nosocomial
- Exposición al medio ambiente

Dentro del grupo de reactivación de infección, los pacientes inmunocomprometidos pueden reactivar algunas infecciones latentes después de la exposición inicial debido a los defectos del sistema inmune, que incluyen: Estrongylodiasis, Citomegalovirus, Toxoplasmosis, Criptococosis(Pupaibool J, 2013).

2.3. EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial se estima que existe un aproximado a 957,900 casos de meningitis y meningoencefalitis cada año, lo que deja como resultado más de 600, 000 muertes anuales, el monto mayor de casos se ha observado que ocurre en pacientes con SIDA y con conteo de células T CD4 <100 cells/microL. Las regiones donde se presentan con mayor frecuencia son en países subdesarrollados como en países de África, seguidas por países del sur de Asia. Aunque la incidencia de Criptococosis meníngea y de meningoencefalitis por criptococo ha disminuido en los pacientes que tienen acceso a tratamiento antirretroviral, la Criptococosis sigue siendo la principal causas de muerte en el mundo en los países donde el tratamiento antirretroviral para pacientes con VIH es limitado. (McKenney J, 2015)

El diagnóstico temprano y su debido tratamiento pueden ayudar a reducir la mortalidad relacionada a meningitis criptocócico. (1) una de las formas para detectar que existe o no infección por criptococo se da mediante la obtención serológica del antígeno criptocócica, se lo puede detectar al menos 3 semanas antes de la aparición de los síntomas neurológico. La prevalencia antigénica se ha observado que varía según la zona geográfica, por ejemplo en pacientes atendidos en EEUU con conteo de CD4 <100 células / microlitro se informó de que aproximadamente el 3 por ciento, mientras que en Uganda se observó el 13,5%. (McKenney J, 2015) (Meya DB, 2010)

2.4. MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas de criptococosis meníngea por lo general incluyen periodo asintomático por 1 o 2 semanas, el síntoma más común es la fiebre, malestar general, y cefalea intensa. En cuando a la Rigidez de nuca, fotofobia, y vomito se han visto en 1/4 a 1/3 de los pacientes, con menos frecuencia puede presentar parálisis de los nervios craneanos, alteración del estado de conciencia, papiledema, signos meníngeos. Rara vez se manifiestan en estado de coma y muerte fulminante. (Vidal, 2013)

Otros síntomas que nos sugieren de infección diseminada incluyen tos, disnea, rash, pérdida auditiva y visual.

2.5. DIAGNOSTICO

Podremos tener un alto índice de sospecha de meningitis criptocócica en pacientes con infección avanzada por VIH (recuento de células CD4 <100 células / microlitro) que presenten alza térmica mayor a 38C° más cefalea.

La evaluación inicial incluye la historia clínica detallada, examen neurológico, y detección serológica del antígeno de criptococo. La evaluación también debe incluir una punción lumbar para evaluar el aumento de la presión intracraneal y el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). (Letang, 2015)

2.5.1. Examen de neuroimagenes

Se debe realizar antes de realizarse la punción lumbar, en aquellos pacientes que se sospeche incremento de la presión intracraneal o lesiones tumorales en el sistema nervioso central. Entre los exámenes de neuroimagen que se pueden realizar incluyen la tomografía computada y la Resonancia magnética. (Tseng H, 2013)

Las imágenes pueden detectar la presencia de lesiones tumorales, incremento de la presión intracraneal, hidrocefalia, lo que nos ayuda en el momento de la decisión terapéutica. (Tseng H, 2013)

Las imágenes al sugerir posible incremento de la presión intracraneal que ocupe o no ocupe espacio en pacientes con criptococosis meníngea. La punción lumbar en este caso al remover líquido cefalorraquídeo puede ser beneficiosa para ambos diagnósticos, los riesgos y beneficios se debe discutir con el paciente ya que existe la pequeña posibilidad de desarrollar herniación cerebral por el aumento de la presión intracraneal. (Tseng H, 2013)

Si existe alguna lesión tipo tumoral o de masa debemos considerar diagnósticos alternativos como toxoplasmosis, linfoma, tuberculosis. Ya que masas producidas por criptococo neoformans son raramente observadas en pacientes con infección por HIV.

2.5.2. Punción lumbar

Se debe realizar punción lumbar para la obtención de cultivo fúngico posterior a dos semanas de inducción a la terapia antifúngica para confirmar esterilización de líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar es requerida para obtener el LCR, para poder confirmar nuestro diagnóstico de criptococosis meníngea.

El perfil que clásicamente demuestra el LCR, bajo niveles de glóbulos blancos en el LCR, por lo general es inferior a <50 cells/microL con predominación de mononucleares. Las proteínas del LCR probablemente se encuentren levemente elevadas, mientras que la concentración de glucosa usualmente es baja. Hay que tener en cuenta que del 25 a 30 % de los pacientes que se le realiza cultivo de criptococo, suelen tener el LCR normal. (Antinori S., 2013)

La punción lumbar es importante para determinar la presenta presión intracraneal lo que se puede asociar a morbi-mortalidad significativa.

2.5.3. Cultivo Criptococo

En el cultivo de criptococo se puede observar las características de colonias mucosas de color crema, se las pueden observar en las placas de agar dentro de tres a siete días. (Antinori S., 2013)

2.5.4. Tinción con tinta China

La preparación del LCR con tinta China puede demostrar frecuentemente organismos fúngicos encapsulados redondos, presente en el 60 al 80% de los pacientes con VIH infectados con criptococo neoformans. La ventaja de la tinción con tinta China es que el diagnóstico se lo puede realizar rápidamente mientras el examen confirmatorio se está aún realizando. (Antinori S., 2013)

2.5.5. Antígeno criptocócico

El antígeno criptocócico puede ser detectado en la serología y en el LCR mediante técnicas de inmunodiagnóstico, tales como la aglutinación de Látex y ELISA. (Oyella, 2012)

Antígenos criptocócico de LCR fuertemente nos habla de diagnóstico de criptococosis meníngea y es suficiente evidencia para empezar el tratamiento en pacientes con síntomas o factores de riesgos que son relacionados a la infección. Los resultados del test de antígenos se pueden obtener inmediatamente posteriores a la realización de la punción lumbar. Un examen de antígeno positivo nos puede sugerir la presencia de infección sin necesidad de esperar los resultados del cultivo. (Oyella, 2012)

La detección de antígeno criptocócico a nivel serológico también es de mucha utilidad, especialmente cuando se sospecha la patología y el paciente se encuentra en algún país donde los métodos y técnicas diagnósticas son limitados.

El antígeno criptocócico es muy sensible y específico en el LCR, y detectado usualmente en aglutinación de Látex.

- **Monitorea por laboratorio en pacientes con VIH por infección fúngica**

Por lo general no se le realiza monitoreo seriado de antígeno serológico de criptococo en pacientes que están siendo tratado para Criptococosis meníngea. El cambio visto de los títulos de antígenos serológico de criptococo no se correlaciona con mejoría clínica durante la consolidación o inducción del tratamiento. Sin embargo, se recomienda monitorizar antígeno serológico de criptococo en pacientes quienes han descontinuado la terapia de mantenimiento si sus niveles de linfocitos T CD4 son inferiores a 200 cell/microL. La terapia de mantenimiento contra el criptococo se la puede descontinuar en los pacientes con SIDA cuando por lo menos ha recibido terapia antirretroviral mas haber recibido mínimo 1 año de terapia antifúngica y además han ganado linfocitos CD4 mayor a 100 cell/microL.

La frecuencia con la que se realiza monitoreo serológico de antígeno de criptococo en aquellas personas que han abandonado o descontinuado el tratamiento de mantenimiento aun no es claro. Se recomienda realizar la medición del antígeno cada 3 meses. (Tseng H, 2013)

- **Monitoreo de la presión intracraneal**

Los pacientes con SIDA y Criptococosis meníngea tienden a tener una alta carga fúngica en el líquido cefalorraquídeo, lo que puede conducir a un aumento de la presión intracraneal (definida como > 20 cm H₂O) la mayoría de los pacientes presentan signos

y síntomas compatible con el aumento de la PIC, sin embargo cabe recalcar que algunos individuo son asintomáticos y por lo tanto difícil evaluarlos clínicamente.

La presión intracraneal debe ser medido en el momento de realizarse la punción lumbar inicial, también se debe realizar si el paciente tiene síntomas persistentes posterior a tener ya el diagnostico, y cuando se obtienen cultivos fúngicos posterior a 2 semanas de la terapia de inducción. Previo a la punción lumbar inicial, se recomienda realizar imágenes en cerebro en el paciente con sospecha de meningitis o meningoencefalitis criptocócica para descartar la presencia de una lesión ocupante en un espacio concomitante.

Con mayor frecuencia se realiza monitoreo a las personas que tengan evidencia de aumento de la PIC y la persistencia de los síntomas, ya que el aumento de la PIC se lo ha asociado fuertemente con la persistencia de cultivos fúngicos positivos y un mayor riesgo de mortalidad. Además hay que recalcar que la punción lumbar, lo que conduce para el paciente es una mejoría transitoria de la PIC, y en casos emergentes puede salvarle la vida.

El mecanismo del incremento de la PIC en criptococosis meníngea no es completamente comprendido. Lo que se piensa es que existe aumento de la permeabilidad vascular secundaria a la inflamación producida por citoquinas, y la obstrucción de las vellosidades aracnoideas con el antígeno fúngico lo que conlleva a un deterior de la función de reabsorción. (Sloan, 2014)

- **Manifestaciones clínicas de aumento de la PIC para su diagnóstico**

El incremento de la PIC se asocia al desarrollo de cefalea, perdida visual y auditiva, opacidad del sensorio, paralipsis de los nervios craneales, ataxia. En el examen físico a nivel ocular se puede observar edema papilar.

2.6. TRATAMIENTO

2.6.1. Abordaje terapéutico

El enfoque que se prefiere de entrada al paciente con meningitis criptocócica incluye tratamiento antimicótico combinado, para la fase de inducción del tratamiento, seguido de una segunda fase, la terapia de consolidación con un solo medicamento que por lo general se trata de fluconazol.

Para la mayoría de los pacientes, se recomienda la terapia de inducción con anfotericina B liposomal de 3 a 4 mg / kg por vía intravenosa día, más flucitosina (100 mg / kg por día por vía oral en cuatro dosis divididas) por un mínimo de dos semanas, seguida de la terapia de consolidación con fluconazol en una dosis de 400 mg por vía oral una vez al día durante un mínimo de ocho semanas. Si no se encuentra disponible la anfotericina B liposomal, se puede utilizar la anfotericina B desoxicolato (0,7 mg / kg IV al día). Si la fluticasona no se encuentra disponible, se puede utilizar la anfotericina B liposomal (3 a 4 mg / kg IV al día) o anfotericina B deoxycholate (0,7 mg / kg IV al día) más fluconazol (800 mg al día por vía oral) durante un mínimo de dos semanas, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol en una dosis de 800 mg por vía oral diariamente durante un mínimo de ocho semanas. (Loyse, 2013)

2.7. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Dentro de los diagnósticos diferenciales en el paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzado incluye que presente fiebre, cefalea, tenemos: la toxoplasmosis, meningitis tuberculosa, el linfoma, la sífilis, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los pacientes con toxoplasmosis también dentro de las manifestaciones clínicas se pueden acompañar de síntomas focales, mientras que los pacientes con criptococosis meníngea o en meningoencefalitis criptocócica por lo general tienen neuropatías craneales.

Los pacientes con meningitis tuberculosa también pueden tener otras manifestaciones que ayudan en su diagnóstico, como la tos, hemoptisis, acompañado de radiografía de tórax anormal.

Los pacientes con sífilis secundaria con meningitis aséptica por lo general tienen erupción maculo-papular diseminada.

Las personas con linfoma del sistema nervioso central pueden tener déficit neurológico focal con neuroimagen anormal que reflejan tumor intracraneal. (Kendi, 2013)

2.8. OPINIÓN DEL AUTOR

La Criptococosis meníngea es una infección oportunista que afecta generalmente a los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, pero que también se puede presentar en aquellos pacientes que presente inmunosupresión del sistema inmune. A pesar del uso de los antirretrovirales los cuales han disminuido la frecuencia de esta patología, aun en ciertos países no se encuentra disminuida su prevalencia, por tal motivo es importante conocer los factores de riesgo para evitar la criptococosis meníngea.

2.9. HIPÓTESIS

El factor de riesgo que se asoció además de encontrarse infectado con VIH fue la diabetes mellitus

2.9. VARIABLES

2.9.1. Variable Independiente

- Criptococosis meníngea

2.9.2. Variable dependiente

- Pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.
- Factores de riesgo

2.9.3. Variable intervinientes

- Paciente sin tratamiento o mala adhesión al tratamiento antiretroviral
- Conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 células/ microlitro.

CAPITULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se realizó en el Área de Sala de hospitalización del Hospital de Infectología de Guayaquil.

3.2. CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

Es la ciudad más poblada y la más grande de Ecuador; se divide en 16 parroquias urbanas, aunque dentro de una nueva administración municipal, su organización consiste de 74 sectores. Es la ciudad con mayor densidad poblacional en el Ecuador, con un total de 2 526 927 habitantes, en su aglomeración urbana, incluyendo la población urbana de Guayaquil, la población urbana de Durán y la de parroquia samborondeña de La Puntilla (*excluyendo la parroquia dauleña de La Aurora*)-. Actualmente la ciudad de Guayaquil tiene una población flotante con la que alcanza los 2 684 016 habitantes dentro de su área metropolitana, teniendo en cuenta una tasa anual promedio de crecimiento poblacional de 2,70%.

3.3 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se realizó en el período de Enero 2014 hasta Diciembre 2015.

3.4. UNIVERSO Y MUESTRA

3.4.1. Universo

El universo fue todos los pacientes ingresado con VIH que entre las manifestaciones clínicas cefalea intensa como la más relevante

3.4.2. Muestra

Se obtuvieron 101 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión

3.5 .VIABILIDAD

La facilidad de realizar este trabajo se lo debo a las autoridades del Hospital de Infectología por permitirme acceder al área de estadística de dicha Institución.

3.6. CRITERIOS DE VALIDACIÓN DE LA MUESTRA

3.6.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes infectados por VIH.
- Pacientes con diagnóstico de Criptococosis Meníngea.
- Sexo masculino o femenino.
- Edad mayor a 18 años.

3.6.2. Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de infección por VIH
- Pacientes sin diagnóstico de Criptococosis meníngea.
- Edad menor a 18 años.

3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

VARIABLE	DEFINICION	INDICADORES	FUENTES
Variable Dependiente Criptococosis meníngea	Se define a la Criptococosis como una afección oportunista debido a un hongo levaduriforme.	Pacientes diagnosticados con VIH POSTIVOS	Historia clínica
Variable Independiente Pacientes con VIH Factores de riesgo	La infección por Criptococosis es la 4ta infección más común entre las infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. Se pueden infectar por medio de la inhalación de las basidiosporas del hongo.	Cefalea Intensa Visión borrosa Deterioro del estado de conciencia Fiebre Dolor torácico Disnea Tos Hemoptisis Conteo linfocitos CD4 – 100 cell/mcl	Historia clínica
Variable Interviniente Factores asociados	Condiciones que pueden influir en la posibilidad de Criptococosis meníngea en paciente con VIH positivo	Paciente sin tratamiento o mala adherencia al tratamiento antiretroviral	Encuesta

3.8 .OPERACIONALIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Para el siguiente trabajo los instrumentos a utilizar serán los expedientes de los pacientes (101 pacientes), se hizo uso de una ficha recolectora de datos que contiene los datos de filiación, antecedentes, datos clínicos y de laboratorios, información que se analizara posteriormente para correlacionar las variables en estudio.

3.9. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION

3.9.1. Tipo de investigación

Observacional.

3.9.2. Diseño de la investigación

Retrospectivo, no experimental.

3.10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2015					2016					
Actividad	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Selección del tema	X										
Presentación y aprobación del tema			X								
Elaboración del anteproyecto				X	X						
Recolección de información	X	X	X	X	X						
Análisis de resultados de la investigación						X	X				
Redacción del informe y tesis							X	X	X		
Presentación del informe final										X	

3.11. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Este estudio mantendrá en anónimo los nombres de los pacientes y la información será utilizada solo para fines de investigación. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas guardadas en Estadístico.

3.12. RECURSOS UTILIZADOS

3.12.1. Recursos Humanos

- Estudiante de medicina
- Tutor
- Secretaría de estadística

3.12.2. Recursos físicos

- Computadora
- Papel bond
- Bolígrafos
- Programa estadístico

3.13. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN O RECOLECCIÓN DE LA DATA

En este estudio se realizó la revisión de 198 historias clínicas, en donde los datos de importancia tales como: datos de filiación, antecedentes patológicos personales, hábitos, manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio se recopilaron en una ficha recolectora de Excel.

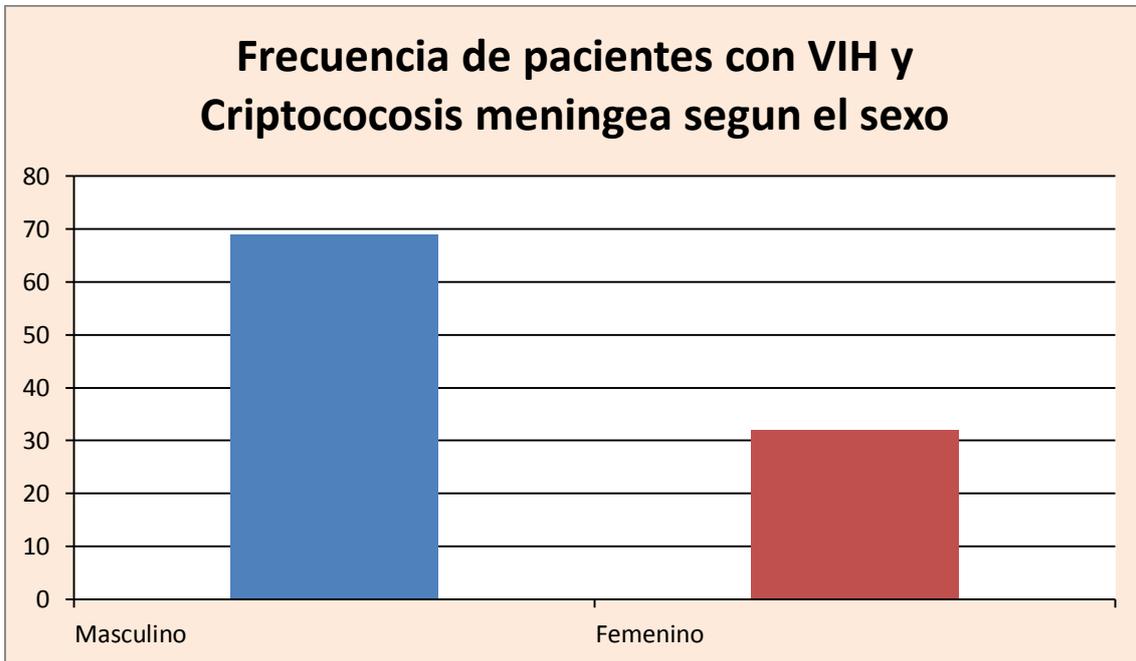
Los resultados se presentaron tanto en números naturales como representado en frecuencia de porcentaje y se procedió a realizar los resultados junto con su análisis en una computadora Toshiba con Windows 2010

3.14. METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se procedió a realizar método aleatorio enfocándonos cualitativo y cuantitativamente Por medio de una ficha diseñada en Microsoft Excel se recolecto la información a partir de la debida y exhaustiva búsqueda en las historias clínicas de cada paciente. Nuestra investigación obtendrá los resultados enfocándonos en aclarar nuestra hipótesis y además direccionándonos en cada uno de los objetivos planteados, para resolver el problema. La información estadística y generación de tablas y gráficos se realizan en Microsoft Excel y Microsoft Word 2010.

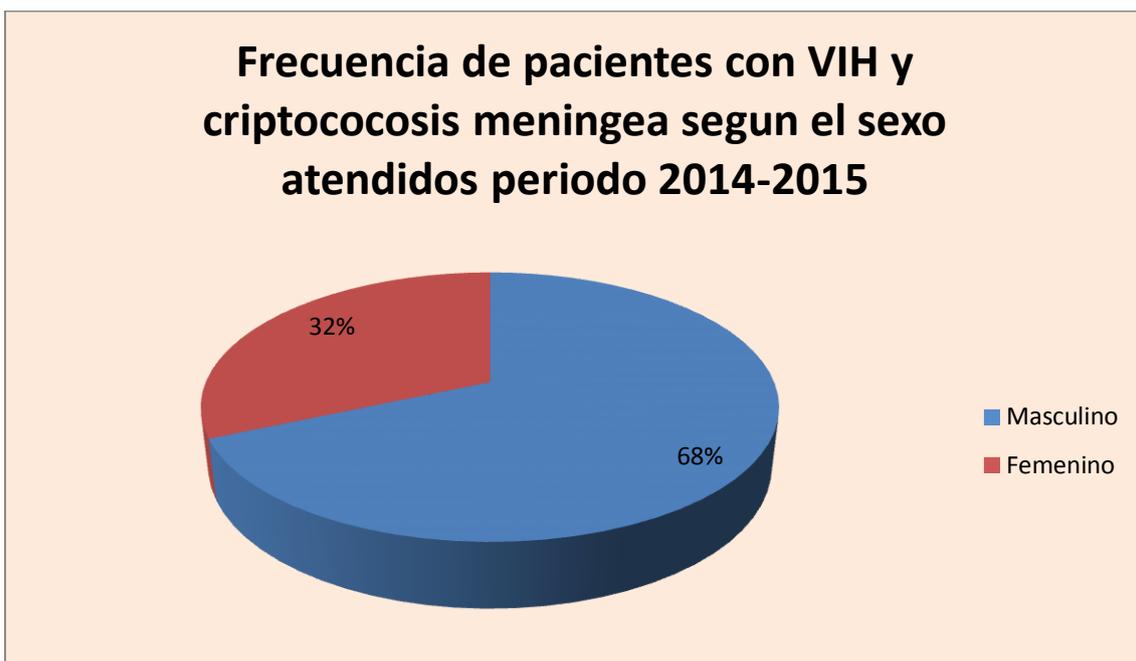
RESULTADOS

GRÁFICO 1.



Fuentes de datos: Historias Clínicas

TABLA 1.



Fuentes de datos: Historias Clínicas

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

Mediante la observación detenida de todas las historias clínicas de los pacientes que incluimos en nuestro estudio pudimos observar que de los 101 pacientes el 68,4% eran de sexo masculino 69 pacientes, mientras que para el sexo femenino se observó una frecuencia de 32 pacientes con un 31,6%. (**Tabla 1-Grafico 1**)

TABLA 2.

**FRECUENCIA DE GRUPOS ESTARIOS EN PACIENTES CON VIH Y
CRIPTOCOCOSIS MENINGEA ATENDIDOS PERIODO 2014-2015**

	Ni	Lm	Ls	Frecuencia	Porcentaje
1		18	24	13	12,9%
2		24	31	15	14,8%
3		31	38	15	14,8%
4		38	45	10	9,9%
5		45	52	23	22,7%
6		52	59	13	12,9%
7		59	66	12	12%
Total				101	100%

Fuentes de datos: Historias Clínicas

GRÁFICO 2.

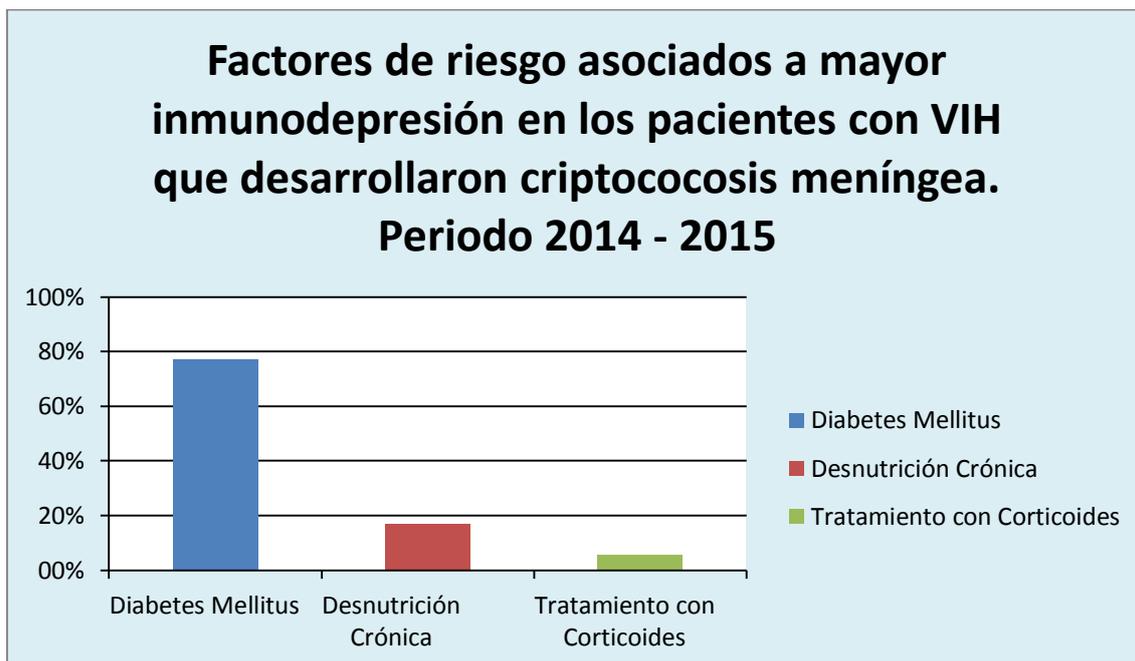


Fuentes de datos: Historias Clínicas

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

La edad media que se observó en nuestra muestra es de 42 años de edad con una desviación estándar de más menos 14 años, además se observó la media en 43 años y la moda en 30 años. Mientras que según grupos etarios la mayor frecuencia de pacientes se encontró en los grupos de 45 a 52 años y de 31 a 38 años con un 22,7 % y un 14,8% respectivamente, el grupo menos afectado fue el de 38 a 45 años con 10 pacientes y un 9,9%. (Tabla 2, Grafico 2)

GRÁFICO 3.



Fuentes de datos: Historias Clínicas

TABLA 3.

Factores de riesgo asociados a mayor inmunodepresión en los pacientes con VIH que desarrollaron criptococosis meníngea. Periodo 2014 2015

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA DE AFECTADOS
Diabetes Mellitus	78 pacientes
Desnutrición Crónica	18 pacientes
Tratamiento con Corticoides	5 pacientes

Fuentes de datos: Historias clínicas

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

En (Tabla y Grafico 3) Entre los factores de riesgo que se encontró con mayor frecuencia asociando la depresión aún más del sistema inmunológico lo que predispone la facilidad de desarrollar infecciones entre ellas la infección por criptococo tenemos en nuestra muestra los siguientes resultado: La diabetes mellitus fue la patología que se encontró con mayor frecuencia entre los pacientes con VIH y criptococosis meníngea vista en 78 casos con un 77,2% seguido por la desnutrición crónica observado en 18 pacientes con un 17,2% y por último el uso de corticoides para otras patologías sobreagregadas 5,6%.

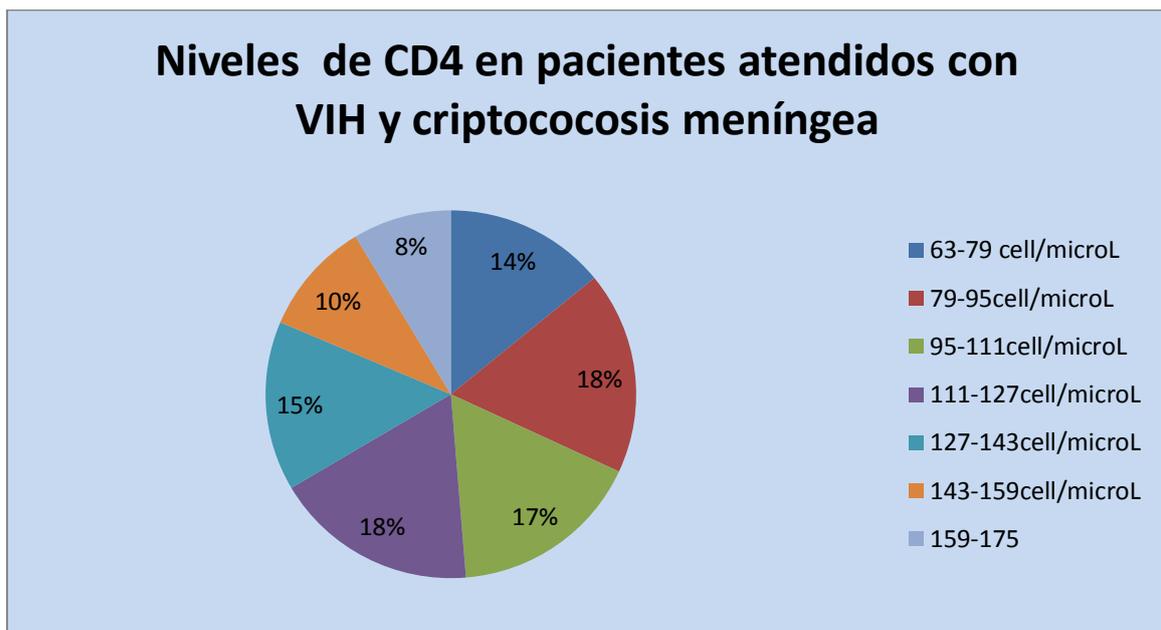
TABLA 4.

NIVELES DE CD4 EN PACIENTES CON VIH Y CRIPTOCOCOSIS MENINGEA

Ni	Lm	Ls	Frecuencia total	Frecuencia porcentaje
1	63	79	14	14,1%
2	79	95	18	17,8%
3	95	111	17	16,8%
4	111	127	18	17,8%
5	127	143	15	14,9%
6	143	159	10	10%
7	159	175	8	8,6%
TOTAL			101	100%

Fuentes de datos: Historias Clínicas

GRÁFICO 4.



Fuentes de datos: Historias Clínicas

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

Pudimos visualizar que entre los niveles de células T CD4 en los pacientes con VIH desarrollaron criptococosis meníngea tuvo una media de 116 cell/microL con una desviación estándar de más menos 30 cell/microL con una mediana de 116 cell/microL y una moda de 126 cell/microL. Además en la tabla dividida por grupos, pudimos observar que un gran número de pacientes se encuentran en el 79 a 95 cell/microL observado en 18 pacientes con un 17,8% y por el grupo de 111 a 127 cell/microL observado al igual que el grupo anterior en 18 pacientes con un 17,8%. En menor frecuencia se observó el grupo de 159 a 175 cell/microL con 8 pacientes visto en el 7,9% de la muestra.

Por último pudimos observar el tiempo de evolución desde el momento que fue diagnosticado con VIH y obtuvimos que existe un promedio de años de evolución con VIH en los pacientes infectados por criptococo con una desviación estándar de más menos 2, una mediana en 4 años, y una moda en 6 años.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio gracias a la obtención de los resultados podemos analizarlo desde el punto de vista comparativo con medicina basada en evidencia de otros países del mundo. Los pacientes con VIH que desarrollaron criptococosis meníngea la edad media fue de 42 años y hubo una mayor frecuencia en el sexo masculino con un 68,4%. Comparándolo con otros estudios podemos observar como es en el estudio de Alemu, A. S., en un estudio realizado en Etiopia con 369 pacientes con VIH y criptococosis meníngea en el cual la edad media de su muestra fue de 36 años y el 56% de la muestra fue de sexo femenino. (Alemu, 2013) Mientras que de la misma manera se diferencia de otro estudio como es el estudio realizado por Letang, E., un estudio realizado en Tanzania demostró que de los pacientes VIH avanzado que presentaron criptococosis meníngea la mayor de su muestra fueron de sexo femenino con la edad media de 38,2 años de edad. (Letang, 2015)

Mientras que el factor de riesgo que contribuyo con el padecimiento de la infección en nuestra población en su gran mayoría fue el antecedente patológico personal de Diabetes Mellitus con un 77,2% seguido por la desnutrición con un 17,2%. Esta información lo podemos comparar con un estudio realizado en el Hospital Académico de Kampala, Uganda determinaron que un factor importante de riesgo asociado con la infección de criptococosis meníngea fue la desnutrición. (Oyella, 2012)

Los niveles de CD4 que demostraron los pacientes con VIH y criptococosis meníngea en nuestra población fueron de un promedio de 116 cell/microL, aunque se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 79 a 95 cell/microL con 17,8 %. Así mismo podemos comparar estos resultado con otro estudio dirigido por Micol, R., en el cual 81% de sus pacientes tienen $CD4^+ \leq 50$ cells/microL y un 19% a $CD4$ se encuentran en el grupo entre 51-100 cell/microL. (Micol, 2010)

Finalizando con los años de evolución que reportaban las historias clínicas de los pacientes con VIH que desarrollaron criptococosis meníngea, en promedio fue 5 años de evolución de VIH.

CONCLUSIÓN

Nuestra población tiene datos similares a estudios científicos realizados en otros países al igual que ciertas diferencias que se deben tener presente, de tal manera podemos concluir que:

- La edad media de nuestra población afectada es de 42 años
- Existe mayor afectación hacia el sexo masculino
- El factor de riesgo más frecuente asociado con la disminución del sistema inmune y a su vez contribuir con la probabilidad de ser infectado por criptococo fue la Diabetes Mellitus.
- Los niveles de CD4 por lo general son bajos pero no inferiores a 100 cell/microL ya que gracias a su gran mayoría de pacientes se reportó un promedio de 116 cell/microL
- La infección por criptococosis meníngea se dio principalmente en los pacientes con VIH con un promedio de 5 años de presentar esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

Al terminar este trabajo de investigación y saber datos que nos brindan información sobre nuestra población se puede recomendar que en el grupo de pacientes que presente las diferentes características de nuestros resultados y al saber que no se asimila a la información de estudios en otros países en cuanto a los niveles de CD4 principalmente, se debe tener mayor enfoque en los pacientes que presente los niveles CD4 promediado en 116cell/microL para darle un mejor abarque exhaustivo que descarte la posibilidad de estera presentando criptococosis meníngea, teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y los diagnósticos diferenciales que esta patología. Así de tal manera se podrá brindar un mejor tratamiento ayudando, favoreciéndose principalmente el paciente que es quien más lo necesita.

BIBLIOGRAFÍA

- Alemu, A. K. (2013). High prevalence of Cryptococcal Antigenemia among HIV infected patients receiving antiretroviral therapy in Ethiopia. *PLoS ONE*, 8(3), e58377. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0058377>
- Antinori, S. (2013). New Insights into HIV/AIDS associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*, 25;2013:471363.
- Bratton E, E. a. (2012). Comparison and temporal trends of three groups with Cryptococcosis:HIV- infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS One*, 7(8): pag 1-10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0043582>
- Bratton E, E. a. (2013). Approaches to antifungal therapies and their effectiveness among patients with Cryptococcosis . *Antimicrob Agents Chemother*, 57(6):2485-95.
- Deok-jong Yoo S, E. a. (2010). The prevalence and clinical course of HIV-associated pulmonary Cryptococcosis in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 54(3):269-74. <http://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181ce6b19>
- Hung, C.-W., Chang, W.-N., Kung, C.-T., Tsai, N.-W., Wang, H.-C., Lin, W.-C., ... Lu, C.-H. (2014). Predictors and long-term outcome of seizures in human immuno-deficiency virus (HIV)-negative cryptococcal meningitis. *BMC Neurology*, 14, 208. <http://doi.org/10.1186/s12883-014-0208-x>
- Kendi, C. P. (2013). Predictors of outcome in routine care for Cryptococcal meningitis in Western Kenya: Lessons for HIV outpatient care in resource-limited settings. *Postgraduate Medical Journal*, 89 (1048), 73-77.
- Kendi, C., Penner, J., Koech, J., Nyonda, M., Cohen, C. R., Bukusi, E. A., ... Meyer, A.-C. L. (2013). Predictors of outcome in routine care for Cryptococcal meningitis in Western Kenya: Lessons for HIV outpatient care in resource-limited settings. *Postgraduate Medical Journal*, 89(1048), 73-77. <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-130823>
- Letang, E. M. (2015). Cryptococcal Antigenemia in Immunocompromised Human Immunodeficiency Virus Patients in Rural Tanzania: A Preventable Cause of Early Mortality. *Open Forum Infectious Diseases*, 2(2), ofv046. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofv046>
- Lin Y, S. S. (2015). Risk factors for invasive Cryptococcus neoformans diseases: a case-control study. *PLoS One*, 6;10(3). Pag 1-13. Lin, Y.-Y., Shiau, S., & Fang, C.-T. (2015). Risk Factors for Invasive Cryptococcus neoformans Diseases: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 10(3), e0119090. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119090>

- Loyse, A. D. (2013). Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2435-2444. <http://doi.org/10.1093/jac/dkt22>
- McKenney J, e. a. (2015). prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clin Infect Dis*, 60:959.
- Meya DB, M. Y. (2010). Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*, 60:959. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013856>
- Micol, R. e. (2010). Cost-Effectiveness of Primary Prophylaxis of AIDS Associated Cryptococcosis in Cambodia. . *PLoS ONE*, 5(11), e13856. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013856>
- Oyella, J. M. (2012). Prevalence and factors associated with cryptococcal antigenemia among severely immunosuppressed HIV-infected adults in Uganda. *Journal of the International AIDS Society* , 89 (1048) 73-77. <http://doi.org/10.1186/1758-2652-15-15>
- Rajasingham, R., Rolfes, M. A., Birkenkamp, K. E., Meya, D. B., & Boulware, D. R. (2012). Cryptococcal Meningitis Treatment Strategies in Resource-Limited Settings: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS Medicine*, 9(9), e1001316. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001316>
- Sloan, D. e. (2014). Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. . *Clinical Epidemiology*, 169-182. <http://doi.org/10.1155/2013/471363>
- Tseng H, E. a. (2013). Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with Cryptococcosis in Taiwan,1997-2010. *PLoS One*, 17;8(4):pag 1-8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0061921>
- Vidal, J. e. (2013).). Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* . *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17 (3), 353-362. <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.020>
- VIDAL, J. E., & BOULWARE, D. R. (2015). LATERAL FLOW ASSAY FOR CRYPTOCOCCAL ANTIGEN: AN IMPORTANT ADVANCE TO IMPROVE THE CONTINUUM OF HIV CARE AND REDUCE CRYPTOCOCCAL MENINGITIS-RELATED MORTALITY. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 57(Suppl 19), 38-45. <http://doi.org/10.1590/S0036-46652015000700008>
- Voelz K, M. R. (2010). Cryptococcal interactions with the host immune system. *Eukaryot Cell*, 9(6):835-46. Leopold Wager, C. M., Hole, C. R., Wozniak, K. L., & Wormley, F. L. (2016). Cryptococcus and Phagocytes: Complex Interactions that Influence Disease Outcome. *Frontiers in Microbiology*, 7, 105. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00105>.