

Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador

Neurocryptococcosis in the context of HIV infection in Guayaquil, Ecuador

Sunny Sánchez Giler,^I Dolores Zambrano Castro,^I Gerardo F. Martínez Machín,^{II} Carlos M. Fernández Andreu,^{II} María T. Illnait-Zaragozí^{II}

^I Universidad Espíritu Santo. Guayaquil, Ecuador.

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la neurocriptococosis resulta de la inhalación de levaduras del complejo de especies *Cryptococcus neoformans* y afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, provocando altas tasas de mortalidad.

Objetivo: describir la infección por *Cryptococcus* spp. en pacientes con VIH/sida de Guayaquil, Ecuador.

Métodos: estudio descriptivo, transversal y prospectivo, entre diciembre/2013-enero/2015. Se recopilaron 82 muestras de líquido cefalorraquídeo así como los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de igual cantidad de pacientes seropositivos al VIH ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña". La infección criptocócica se confirmó mediante examen microscópico directo del líquido cefalorraquídeo con tinta china, cultivo en agar Sabouraud y pruebas bioquímicas convencionales. El estudio cumplió con los requerimientos éticos establecidos.

Resultados: el 89,02 % de los pacientes incluidos en el estudio fueron de género masculino y el 45,12 % del grupo etario de 20-30 años. El 33 % de los pacientes presentaron la infección por *C. neoformans*, y sus características clínicas más frecuentes fueron: impresión diagnóstica de neuroinfección (41 %), cefalea (78 %; 21/27), vómitos (85 %; 23/27) y pérdida de peso (89 %; 24/27); niveles de CD4 < 200/uL (26 %; 7/27), leucocitos 5 000-10 000 cél/mm³ (63 %; 17/27), hemoglobina 11-15 g/dL (44 %; 12/27) y hematócrito < 35 % (78 %; 21/27). Se demostró además, la existencia de una asociación entre la infección y la presencia de vómitos, pérdida de peso y adenopatías (razón de prevalencias > 1).

Conclusiones: La infección criptocócica es una importante micosis oportunista en pacientes VIH-SIDA, que puede ser asociada a determinadas características, lo que permite definir mecanismos de control y prevención.

Palabras clave: *cryptococcus*; criptococosis; VIH; sida; diagnóstico; Ecuador.

ABSTRACT

Introduction: neurocryptococcosis results from inhalation of yeasts from the *Cryptococcus neoformans* species complex. The disease mainly affects immunocompromised patients, causing high mortality rates.

Objective: describe infection due to *Cryptococcus* spp. in patients with HIV/AIDS from Guayaquil, Ecuador.

Methods: a descriptive cross-sectional prospective study was conducted from December 2013 to January 2015. Eighty-two cerebrospinal fluid samples were collected, as well as the demographic, clinical and laboratory data of an equal number of HIV seropositive inpatients from Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña infectious diseases hospital. Cryptococcal infection was confirmed by India ink direct microscopic examination of cerebrospinal fluid, Sabouraud agar culture and conventional biochemical tests. The study met the ethical requirements established.

Results: 89.02 % of the patients included in the study were male and 45.12 % were in the 20-30 years age group. 33 % had infection with *C. neoformans*, and their most common clinical features were diagnostic impression of neuroinfection (41 %), headache (78 %; 21/27), vomiting (85 %; 23/27), weight loss (89 %; 24/27); CD4 counts < 200/uL (26 %; 7/27), leucocytes 5 000-10 000 cells/mm³ (63 %; 17/27), hemoglobin 11-15 g/dL (44 %; 12/27) and hematocrit < 35 % (78 %; 21/27). An association was also found between infection and the presence of vomiting, weight loss and adenopathies (prevalence ratio >1).

Conclusions: cryptococcal infection is an important opportunistic mycosis in HIV/AIDS patients. It may be associated with certain features, which makes it possible to define control and prevention mechanisms.

Key words: *cryptococcus*; *cryptococcosis*; HIV; AIDS; diagnosis; Ecuador.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección fúngica sistémica que afecta, fundamentalmente, a pacientes inmunocomprometidos. La misma resulta de la inhalación de esporas del complejo de especies *Cryptococcus neoformans* para el cual se reconocen, en la actualidad, siete especies de vida libre en la naturaleza.¹ Estas levaduras presentan especial tropismo por el sistema nervioso central. Esto justifica que entre el 70 y 90 % de los pacientes manifiesten cuadros clínicos de meningitis o meningoencefalitis subaguda; no obstante, sus síntomas suelen ser inespecíficos.² Según los reportes, ocasiona mortalidad en el 60 % de las personas afectadas a pesar del tratamiento antifúngico convencional y puede alcanzar el 100 % en los pacientes no tratados o con tratamientos iniciados tardíamente.^{3,4}

La incidencia de la infección presentó un aumento aparejado al de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) desde su inicio en la década de 1980.⁵ Adicionalmente, otras condiciones tales como los tratamientos inmunosupresores y los trasplantes, también son consideradas factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad.⁵⁻⁷ La criptococosis se considera una de las micosis oportunistas más importantes en los últimos tiempos; a pesar de esto, en Ecuador son pocos los reportes relacionados con la misma.^{6,8}

El objetivo del presente estudio es describir las características más sobresalientes de la infección por *Cryptococcus* spp. en un grupo de pacientes con VIH/sida de la Ciudad de Guayaquil, Ecuador.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, prospectivo entre diciembre de 2013 y enero de 2015 en pacientes VIH-positivos ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" en la Ciudad de Guayaquil, Ecuador. Se estudiaron 82 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: síndrome febril, punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo, individuos ingresados en la mencionada unidad de salud, consentimiento firmado por el paciente/familiar, serología positiva para VIH, ser mayor de 18 años y ficha clínica con los datos clínicos y epidemiológicos (ver más adelante en recolección de datos). Fueron excluidos del estudio los individuos que no cumplieron los requisitos anteriores, los que recibieron tratamiento antimicótico un mes previo de la toma de muestra y aquellos en los que el volumen de muestra era insuficiente para los estudios planteados.

Recolección de datos

Con el objetivo de obtener datos demográficos (edad y sexo) así como el estado clínico del paciente al momento de la toma de muestra (datos de laboratorio, índice de Glasgow, tratamiento previo con antifúngicos y con antirretrovirales altamente efectivo (TARGA), signos y síntomas, evolución de la enfermedad) se diseñó un cuestionario que se aplicó a cada paciente.

Procesamiento de muestras

Todas las muestras de líquido cefalorraquídeo se procesaron en el laboratorio de la *Universidad Espíritu Santo* (UEES). A las mismas se les practicó observación directa al microscopio con tinta china, cultivo en agar glucosado de Sabouraud e identificación presuntiva por métodos convencionales (hidrólisis de la urea y filamentación en agar harina de maíz con Tween-80).⁸ La confirmación de la identidad de los aislamientos capaces de hidrolizar la urea y que no filamentaron se realizó mediante la galería comercial API 20 C según instrucciones del fabricante (BioMérieux, Francia). Paralelamente, éstos aislamientos se inocularon en medio agar canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) para diferenciar entre las especies *C. gatti* y *C. neoformans*.^{8,9}

Análisis de datos

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos de Excel y se analizaron usando el software Epi Info versión 7 del Centro para el Control y la Prevención de

Enfermedades (CDC, de sus siglas en inglés). Se determinaron las medidas de frecuencia (prevalencias), de asociación (razón de prevalencias) y de impacto potencial (fracción etiológica) de la infección y las variables estudiadas.

Consideraciones éticas y legales

El estudio se llevó a cabo con previa autorización del Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la UEES y del Jefe de Docencia del Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña", en Guayaquil, Ecuador. Además el estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética COBI-ASFORUM (acreditado por las autoridades locales de salud del Ecuador), así como por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba (dictamen No. CEI-IPK 44-14).

RESULTADOS

Los datos correspondientes al género pueden ser consultados en la (tabla 1).

La impresión diagnóstica más frecuente fue la de neuroinfección. Un paciente fue dado de alta antes de completar la ficha clínica por lo que las características clínicas y los datos de laboratorio solo pudieron recopilarse en 81 del total de individuos. Los signos y síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso, cefalea y vómitos. Los hallazgos de laboratorio más importantes fueron: leucocitos 5 000-10 000 cél/mm,³ hemoglobina < 11 g/dL y hematócrito < 35 % (tabla 2).

Tabla 1. Variables demográficas de los 82 pacientes seropositivos al VIH ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" incluidos en el estudio

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)	Intervalo de confianza 95 %	
Grupo etario					
20-30 años	37	45,12	45,12	34,10	56,51
31-40 años	28	34,15	79,27	24,03	45,45
41-50 años	9	10,98	90,24	5,14	19,82
51-60 años	7	8,54	98,78	3,50	16,80
>60 años	1	1,22	100	0,03	6,61
Total	82	100	100	-	-
Género					
Masculino	73	89,02	89,02	80,18	94,86
Femenino	9	10,98	100	5,14	19,82
Total	82	100	100	-	-

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de características clínicas y de laboratorio del total de pacientes estudiados distribuidos por presencia/ausencia de neurocriptococosis

Características clínicas y de laboratorio	General*		Pacientes con criptococosis		Pacientes sin criptococosis	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Impresión diagnóstica						
Síndrome de consumo	12	14,63	2	7	10	18
Enterocolitis	9	10,98	3	11	6	11
Síndrome febril	3	3,66	0	0	3	5
Cefalea	9	10,98	2	7	7	13
Neumonía	1	1,22	1	4	0	0
Cadidiasis oral	1	1,22	0	0	1	2
Neuroinfección	28	34,15	11	41	17	31
Criptococosis	13	15,85	7	26	6	11
Tuberculosis	4	4,88	1	4	3	5
Histoplasmosis	1	1,22	0	0	1	2
Colecistitis	1	1,22	0	0	1	2
Total	82	100	27	33	55	67
Manifestaciones clínicas**						
Pérdida de peso	71	88	24/27	89	47	87
Cefalea	66	81	21/27	78	45	83
Vómitos	54	67	23/27	85	31	57
Trastornos visuales	36	44	10/27	37	26	48
Déficit motor	26	32	4/27	15	22	41
Adenopatías	24	30	9/27	33	15	28
Cambios conductuales	23	28	5/27	19	18	33
Convulsiones	22	27	5/27	19	17	31
Signos meníngeos	14	17	4/27	15	10	19
Uso de Antiretrovirales	32	40	9/27	33	23	43
Total muestra	81	100	27	33	54	67
Parámetros de laboratorio						
CD4 (cél/uL)						
No reportado	59	72,84	19	70	40	74
< 200	15	18,52	7	26	8	15
201-499	6	7,41	1	4	5	9
> 500	1	1,23	-	0	1	2
Total	81	100	27	33	54	67
Leucocitos (cél/mm³)						
< 5 000	37	45,68	6	22	31	57
5 000-10 000	38	46,91	17	63	21	39
> 10 000	6	7,41	4	15	2	4
Total	81	100	27	33	54	67

Características clínicas y de laboratorio	General*		Pacientes con criptococosis		Pacientes sin criptococosis	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Hemoglobina (g/dL)						
11-15	33	40,74	12	44	21	39
> 15	3	3,70	1	4	2	4
Total	81	100	27	33	54	67
Hematócrito (%)						
< 35	67	82,72	21	78	46	85
36-42	10	12,35	5	19	5	9
> 42	4	4,94	1	4	3	6
Total	81	100	27	33	54	67

* Los pacientes presentaron más de una manifestación clínica.

** Los datos clínicos y de laboratorio de un paciente no constan debido a que el paciente fue dado de alta antes de completar la ficha de datos.

Tabla 3. Medidas de frecuencia, asociación e impacto potencial de diferentes características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con neurocriptococosis incluidos en el estudio

Variable de estudio	P _{enf}	P _{exp}	P _{enfexp}	P _{enfnoexp}	RP	FE _p (%)	FE _e (%)	χ _{mh}
Género masculino	89,02	32,93	100,00	83,64	1,20	6	16	19,92715876
Edad: 20 - 30 años	67,27	49,09	70,37	64,29	1,09	4	9	3,500689397
Neuroinfección	34,15	32,93	40,74	30,91	1,32	9	24	7,892212173
Vómitos	66,67	33,33	85,19	57,41	1,48	14	33	22,222222222
Adenopatía	29,63	33,33	33,33	27,78	1,20	6	17	4,588314677
Pérdida de peso	87,65	33,33	88,89	87,04	1,02	1	2	2,12297957
Cefalea	81,48	33,33	77,78	83,33	0,93	-2	-7	-5,3935989
Signos menígeos	17,28	33,33	14,81	18,52	0,80	-7	-25	-3,69405677
Trastornos visuales	44,44	33,33	37,04	48,15	0,77	-8	-30	-8,43274043
Convulsiones	27,16	33,33	18,52	31,48	0,59	-16	-70	-10,9909614
Cambios conductuales	28,40	33,33	18,52	33,33	0,56	-17	-80	-12,3904495
Déficit motor	32,10	33,33	14,81	40,74	0,36	-27	-175	-20,9428126
Uso de antiretrovirales	39,51	33,33	33,33	42,59	0,78	-8	-28	-7,14285714
Leucocitos 5 000 - 10 000 cél/mm ³	46,91	33,33	62,96	38,89	1,62	17	38	18,19249714
CD4 < 200 cél/μL	18,52	33,33	25,93	14,81	1,75	20	43	10,7871978
CD4 > 200 cél/μL	7,41	33,33	3,70	9,26	0,40	-25	-150	-8
Hematócrito < 35 %	77,78	33,33	70,37	81,48	0,86	-5	-16	-10,0790526
Hemoglobina < 10 g/dL	34,57	33,33	29,63	37,04	0,80	-7	-25	-5,87378479

P_{enf}: prevalencia de la enfermedad; P_{exp}: prevalencia de exposición; P_{enfexp}: prevalencia de enfermedad entre expuestos; P_{enfnoexp}: prevalencia de enfermedad en no expuestos; RP: Razón de prevalencias; FE_p: Fracción etiológica poblacional; FE_e: Fracción etiológica en expuestos. χ_{mh}: chi de Mantel y Haenszel.

Los exámenes micológicos permitieron confirmar la infección por *C. neoformans* en 27 (32,93 %) de los pacientes estudiados. Todos los aislamientos hidrolizaron la urea y tuvieron un comportamiento compatible con *C. neoformans* durante las pruebas de filamentación en agar harina de maíz con tween 80, crecimiento en agar CGB y en la galería Api 20 C AUX. Todos los individuos con neurocriptococosis pertenecían al género masculino y más de la mitad de estos al grupo etario de 20-30 años (tabla 3).

La infección criptocócica se asoció con mayor frecuencia a la cefalea, vómitos y pérdida de peso, así como a los parámetros de laboratorio de hematócrito < 35 % y leucocitos 5 000-10 000 cél/mm³.³ Solo fue posible recuperar el dato correspondiente a los niveles de células CD₄ para 22 del total de pacientes estudiados; de ellos 8 correspondieron a individuos con diagnóstico confirmado de criptococosis de los cuales 7, mostraron conteos < 200 cél/uL (26 %; 7/27) (categoría 2 de la Organización Mundial de la Salud) (tabla 3). Los resultados de la cuantificación de la carga viral en los pacientes VIH/sida no estaba disponible, por lo que no fue posible incorporar esta variable al estudio.

Además, la neuroinfección, los vómitos, adenopatías, pérdida de peso, CD₄ < 200 cél/uL y leucocitos entre 5 000-10 000 cél/mm³ estuvieron asociados a la presencia de la criptococosis (razón de prevalencias > 1) (tabla 3).

DISCUSIÓN

C. neoformans es un hongo que afecta con frecuencia a individuos infectados por el VIH tipo 1 (VIH-1).^{10,11} En los países desarrollados de Europa Occidental y Estados Unidos se estima que la coinfección HIV-criptococosis es del 2 %;^{4,11} sin embargo, *Mwaba* y otros demostraron después de estudiar más de 250 pacientes seropositivos al VIH en Zambia, que la misma puede llegar hasta 91 %.¹² La utilización masiva de TARGA, no sólo redujo la frecuencia de esta micosis, sino que también ha provocado cambios significativos en las manifestaciones clínicas y en los resultados de las pruebas de diagnóstico de laboratorio.¹¹ Hasta el momento sólo se conoce un reporte sobre el estudio de esta micosis en Ecuador, el cual fue realizado en el mismo hospital en el que se llevó a cabo la presente investigación.⁸

De igual forma que en el estudio de referencia, en éste se empleó el examen directo con tinta china y el cultivo para la detección de la infección por *Cryptococcus* spp. La sensibilidad de la observación con tinta china depende de múltiples factores tales como la pericia del observador, la calidad del reactivo empleado, el modo de preparación de la lámina y especialmente de aquellos dependientes del agente, ya que en ocasiones las levaduras muestran morfologías atípicas que dificultan su identificación o se encuentran en cantidades por debajo del límite de detección de la técnica (103-104 levaduras/mL).^{13,14} No obstante, este procedimiento es una de las herramientas más empleadas para el diagnóstico rápido de la criptococosis por su elevada especificidad, rapidez, sencillez y bajo costo.¹⁰

La asociación realizada sugiere que la condición adulto joven masculino constituye un factor de riesgo para el padecimiento de esta micosis. La mayor frecuencia de la infección por *Cryptococcus* spp. en este grupo poblacional constituye una constante en los diferentes reportes internacionales.^{4,6,7,15} Una explicación factible a este hecho pudiera estar condicionada a que esta infección fúngica forma parte de las enfermedades definitorias del sida, la cual a su vez es más frecuente en los hombres.¹⁶ Adicionalmente se conoce que las diferencias hormonales y genéticas entre los sexos contribuyen al desarrollo de algunos agentes fúngicos; en este sentido se conoce que la presencia de dietilestilbestrol inhibe el crecimiento *in vitro* de *C. neoformans*¹³ y que los ratones machos son más susceptibles que las hembras a la infección experimental con esta levadura.⁹

En el presente estudio la criptococosis se presentó con mayor frecuencia entre los 20 y 30 años de edad, dato comparable con la casuística consultada, la cual releva

que mayoría de los pacientes con esta micosis a nivel mundial se encuentran entre los 20 y 60 años.¹³ Aunque también se reporta en edades extremas, este hallazgo pudiera estar relacionado con una mayor exposición a *Cryptococcus* spp. de los adultos en edad social y laboralmente activa durante sus labores cotidianas debido a que este es un agente saprobiótico ampliamente distribuido en la naturaleza.¹⁶

Si se tiene en cuenta que la presencia de fiebre estuvo entre los criterios de inclusión en el presente estudio, puede considerarse que las manifestaciones clínicas encontradas más frecuentemente coinciden con los reportes previos en los que la tríada cefalea, fiebre y vómitos constituyó la presentación predominante.^{3,17-19} Según *Kumar* y *Baradkar* en otros, en los pacientes con neurocriptococosis la cefalea es el síntoma más frecuente (90-100 %).^{6,20} No obstante, esto puede diferir de una población a otra; así por ejemplo, los vómitos, la segunda manifestación en frecuencia según el presente estudio, fue el predominante (68,6 %).²¹

Según la literatura, las alteraciones del sensorio y las convulsiones son frecuentes en estos pacientes;^{3,22,23} sin embargo, en este trabajo sólo el 37,04 % presentó trastornos visuales y el 18,52 % convulsiones. En general, muy pocos de los individuos incluidos mostraron signos meníngeos (14,81 %), lo que sugiere que la criptococosis meníngea suele presentarse como un cuadro inespecífico. Estas variaciones pudieran atribuirse a la duración del cuadro clínico (1-120 días), a la administración de TARGA u otros tratamientos y a la presencia de afecciones concomitantes además del sida, que dan lugar a diversas combinaciones sintomatológicas.^{11,24}

Además de las manifestaciones clínicas se evaluaron parámetros hematológicos que ayudan a determinar el estado general e inmunológico del paciente. Las alteraciones de éstos se consideran un factor de mal pronóstico.^{6,25} En este estudio, más de la mitad de los individuos con neurocriptococosis presentó valores de hematócrito < 35 % (70,37 %) y niveles de leucocitos normales (5 000-10 000 cél/mm³) (62,96 %). Esto, de una parte permite suponer una mejor evolución del paciente, y de la otra, alerta sobre la necesidad de incrementar el índice de sospecha clínica con relación a esta infección. También deben tenerse presente durante el análisis de los parámetros hematológicos, la clínica del paciente y los procesos patológicos asociados a la infección criptococósica. Desafortunadamente, no fue posible recuperar el dato sobre los niveles de CD₄ en el 70 % de los individuos con la infección, lo que impidió hacer inferencias claras acerca de éste parámetro.

La evidencia de la infección por *C. neoformans* en más del 30 % de los individuos estudiados demuestra su importancia en los pacientes seropositivos al VIH en Guayaquil, Ecuador y la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales oportunos con vistas a implementar intervenciones certeras según el caso.

En general, la sintomatología de inicio de la neurocriptococosis puede ser discreta e inespecífica por lo que se requiere un alto índice de sospecha para establecer un diagnóstico oportuno y certero. La presencia de la tríada de cefalea, fiebre y vómitos, acompañados de pérdida de peso con o sin signos meníngeos en individuos seropositivos al VIH, deben ser criterios de alerta para realizar una evaluación diagnóstica que permita confirmar o descartar esta micosis, incluso en ausencia de alteraciones de los parámetros hematológicos de hematócrito, CD₄ y leucocitos totales.

Se recomienda, a partir de los resultados del trabajo, continuar profundizando en este tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionoy E, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gatti*/*Cryptococcus neoformans* species complex, fungal genetics and biology. *Fungal Gen Biol.* 2015; 78(5):16-48.
2. Brizendine K, Pappas P. Cryptococcal meningitis: Current approaches to management in patients with and without AIDS. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12(4): 229-305.
3. Satishchandra P, Mathew T, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A. Cryptococcal meningitis: Clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India.* 2007; 55(3):226-32.
4. Hasimoto L, Rodriguez C, Lisboa O, Yano F, Silva T, Martins C, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013; 46(3): 343-7.
5. Illnait M, Martínez G, Fernández C, Hagen F, Boekhout T, Klaassen C, et al. Microsatellite typing and susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from Cuban patients with recurrent cryptococcal meningitis. *BMC Infect Dis.* 2010; 10(289): 1-7.
6. Kumar S, Wanchu A, Chakrabarti, Sharma A, Bambery P, Singh S. Cryptococcal meningitis in HIV infected: Experience from a north Indian tertiary center. *Neurol India.* 2008; 56(4): 444-9.
7. Imwidthaya P, Pongvarin N. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J.* 2000; 76(892): 85-8.
8. Chiang H, Tettamanti D, Castro G. Tinta china en orina como método de diagnóstico en criptococosis diseminada asociado a VIH/sida. Estudio transversal realizado en el hospital de infectología "José Rodríguez M." durante el año 2009. *Rev Med FCM-UCSG.* 2010; 16(2): 16-23.
9. Marquis G, Montplaisir S, Pelletice M, Mousseau S, Auger P. Genetic resistance to murine cryptococcosis increased susceptibility in the CBAINXID mutant strain of mice. *Infect Immun.* 1985; 47: 282-7.
10. Cogliati M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An atlas of the molecular types. *Scientifica.* 2013; 2013: 1-23.
11. Martín E, Aller A. Aspectos microbiológicos de las criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(Supl 1): 40-5.
12. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J.* 2001; 77(914): 769-73.
13. Bonifaz A. Criptococosis. México, D.F.: Méndez Cervantes; 2012.
14. Perfect, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What we know now. *Fungal Genet Biol.* 2015; 78(1): 49-54.

15. Lis A, Pan W, Wu S, Hideaki T, Guo N, Shen Y, et al. Ecological surveys of the *Cryptococcus* species complex in China. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(3):511-6.
16. Hubálek Z. Emerging Human Infectious Diseases: Anthroponoses, Zoonoses, and Saproponoses. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):403-4.
17. Bicanic T, Harrison T. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2005;72(1):99-118.
18. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2001;77(914):769-73.
19. Perfect J, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(4):837-74.
20. Baradkar V, Mathur M, Kumar S, Rathi M. Prevalence and clinical presentation of Cryptococcal meningitis among HIV seropositive patients. *Indian J Sex Transm Dis & AIDS*. 2009;30(1):19-22.
21. Masalu MB. Etiologies, clinical characteristics and outcome of meningitis among HIV infected adults admitted to the medical wards of Bugando Medical Centre in Mwanza, Tanzania (Doctoral dissertation, Catholic University of Health and Allied Sciences). 2013.
22. Aslan S, Chandrasekhara P. Study of cryptococcal meningitis in HIV seropositive patients in a Tertiary Care Center. *JACM*. 2009;10(3):110-5.
23. Holikatti P, Kar N. Psychiatric manifestations in a patient with HIV-associated neurocognitive symptoms and cryptococcal meningitis. *Indian J Psychol Med*. 2012;4(4):381-2.
24. Satishchandra P, Nalini A, Gourie-Devi M, Khanna N, Santos V, Ravi V, et al. Profile of neurological disorders associated with HIV/AIDS from South India (1989-1996). *Indian J Med Res*. 2000;111:14-23.
25. Xu X, Pan W, Bi X, Fang W, Chen M, Zhu Y, et al. Comparison of clinical features in patients with persistent and nonpersistent cryptococcal meningitis: twelve years of clinical experience in four centers in China. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(8):625-31.

Recibido: 2 de septiembre de 2015.

Aprobado: 19 de enero de 2016.

María Teresa Illnait-Zaragoz. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".
Autopista Novia del Mediodía, Km 6 ½. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: mtillnait@ipk.sld.cu; mtillnait@infomed.sld.cu