

Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel

Comparison of Clinical Findings and Survival Among HIV Positive Patients and HIV-Negative with Cryptococcal Meningitis in a Tertiary Care Hospital

JAIRO LIZARAZO, ÓSCAR CHAVES, YENI PEÑA • CÚCUTA (COLOMBIA). PATRICIA ESCANDÓN, CLARA INÉS AGUDELO, ELIZABETH CASTAÑEDA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: en Colombia ha sido documentada la incidencia incrementada de la criptococosis, al igual que una alta prevalencia de criptococosis por *C. gattii* en Cúcuta.

Objetivo: hacer un análisis de los pacientes con criptococosis meníngea atendidos en un hospital de tercer nivel de atención en Cúcuta, Colombia, estableciendo diferencias según su estado de portador del VIH.

Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas en donde se evaluaron las características clínicas y los resultados de los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea durante el periodo de estudio de 15 años (1996-2010).

Resultados: se analizaron 90 casos, 63 (70%) VIH positivos y 27 (30%) VIH negativos. La mayoría de los pacientes VIH positivos fueron adultos jóvenes (81% vs 25.9% de los pacientes VIH negativos, $p < 0.001$). Hubo una alta prevalencia de niños entre los pacientes VIH negativos (29.6 vs 0%, $p < 0.001$). La relación hombre: mujer fue mayor en los pacientes VIH positivos (3.8 vs 2.4; $p = 0.001$). No se encontró factor de riesgo en 88.9% de los pacientes VIH negativos. Entre los pacientes VIH positivos la mayoría (76.2%) no recibía terapia antirretroviral, muy pocos (7.9%) tomaban profilaxis con fluconazol y 68.8% tenía < 100 células CD4+. La hipertensión intracraneana sin hidrocefalia (83.3 vs 48.0%, $p = 0.009$), los cambios visuales (48.1 vs 20.6%, $p = 0.02$) y la criptococosis extraneural (22.2 vs 6.4%, $p = 0.06$) fueron más frecuentes en los pacientes VIH negativos. Los pacientes VIH negativos tuvieron mayor número de leucocitos (124.2/ml vs 43.0/ml, $p = 0.002$) y de proteínas (113.6 vs 89.7 mg/dL, $p < 0.001$) en el LCR. *C. neoformans* var. *grubii* se aisló con mayor frecuencia en los pacientes VIH positivos (100 vs 40%, $p < 0.001$) y *C. gattii* predominó en los VIH negativos (60% vs 0%, $p < 0.001$). La TAC de cráneo fue más frecuentemente anormal en los pacientes VIH positivos (73.3 vs 22.7%, $p < 0.001$). La mayoría de los pacientes en ambos grupos recibieron anfotericina B como terapia primaria (96.8% de los VIH positivos vs 85.2% de los VIH negativos). La letalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes VIH positivos (49.2 vs 16.0%, $p = 0.004$). Fueron factores de mal pronóstico: la infección por el VIH, la alteración del estado de conciencia, la falta de terapia antirretroviral en los pacientes VIH positivos, las convulsiones y la baja celularidad en el LCR. Las secuelas neurológicas fueron frecuentes en ambos grupos de pacientes (40.6% vs 32.0%) sin existir diferencia significativa. La probabilidad de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes VIH negativos (82% vs 46%, $p = 0.0066$).

Conclusiones: la criptococosis tiene una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes VIH positivos. Es muy alta la prevalencia de criptococosis por *C. gattii* y de niños en la población VIH negativa. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 49-61).

Dres. Jairo Lizarazo, Óscar Chaves y Yeni Peña: Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta; Dras. Patricia Escandón, Clara Inés Agudelo y Elizabeth Castañeda: Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia
Correspondencia: Dr. Jairo Lizarazo, Cúcuta, Norte de Santander (Colombia).
E-mail: jflizar@gmail.com
Fuentes de financiación. Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta y el Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia.
Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflicto de interés alguno.
Recibido: 13/XII/2011 Aceptado: 16/V/2012

Palabras clave: *Criptococosis meningea, Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, meningitis, letalidad, supervivencia.*

Abstract

Introduction: an increased incidence of cryptococcosis has been documented in Colombia, as well as a high prevalence of *Cryptococcus gattii* in Cucuta.

Objective: to analyze patients with cryptococcal meningitis treated at a tertiary care hospital in Cucuta, Colombia, according to the HIV carrier status.

Materials and methods: we performed a retrospective review of medical records in which we evaluated the clinical characteristics and outcomes of patients diagnosed with cryptococcal meningitis during the study period of 15 years (1996-2010).

Results: we analyzed 90 cases, 63 (70%) HIV positive and 27 (30%) HIV negative. Most HIV-positive patients were young adults (81.0% versus 25.9% of HIV negative patients, $p < 0.001$). There was a high prevalence of children among HIV-negative patients (29.6 versus 0%, $p < 0.001$). The male: female ratio was higher in HIV positive patients (3.8 versus 2.4, $p = 0.001$). No risk factor was found in 88.9% of HIV negative patients. Among the HIV-positive patients, most of them (76.2%) were not receiving antiretroviral therapy, very few (7.9%) were taking prophylaxis with fluconazole and 68.8% had < 100 CD4 + cells. Intracranial hypertension without hydrocephalus (83.3 versus 48.0%, $p = 0.009$), visual changes (48.1 versus 20.6%, $p = 0.02$) and extraneural cryptococcosis (22.2 versus 6, 4%, $p = 0.06$) were more frequent in HIV-negative patients. HIV-negative patients had higher numbers of leukocytes (124.2 /ml versus 43.0 /ml, $p = 0.002$) and protein (113.6 versus 89.7 mg/dL, $p < 0.001$) in the CSF. *C. neoformans var. grubii* was isolated more frequently in HIV-positive patients (100 versus 40%, $p < 0.001$) and *C. gattii* was predominant in HIV-negative (60% versus 0%, $p < 0.001$). CT skull was more frequently abnormal in HIV-positive patients (73.3 versus 22.7%, $p < 0.001$). Most patients in both groups received amphotericin B as primary therapy (96.8% of HIV positive versus 85.2% of HIV negative). The hospital mortality was higher in HIV positive patients (49.2 versus 16.0%, $p = 0.004$). HIV infection, altered state of consciousness, lack of antiretroviral therapy in HIV-positive patients, seizures and low CSF cellularity were factors of poor prognosis. Neurological sequelae were common in both groups of patients (40.6% vs 32.0%) without significant difference. The probability of survival was significantly higher in HIV-negative patients (82% vs 46%, $p = 0.0066$).

Conclusions: cryptococcosis has a high morbidity and mortality, especially in HIV positive patients. The prevalence of *Cryptococcus gattii* in the HIV negative population and in children is very high. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 49-61).

Keywords: *meningeal cryptococcosis, Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii, AIDS, meningitis, lethality, survivability.*

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica causada por el complejo de especies patógenas del género *Cryptococcus* a saber: *C. neoformans* y *C. gattii*. Este hongo es una levadura encapsulada que se puede aislar del ambiente y cuya manifestación clínica más grave es la afectación del sistema nervioso central (SNC) (1). En el mundo, la criptococosis meníngea es muy frecuente, y afecta especialmente a los pacientes infectados por el VIH y a los individuos sometidos a terapia inmunosupresora. Se ha calculado globalmente en casi un millón de casos anuales de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA, de ellos el 75% habitan en el África Subsahariana, con una mortalidad de casi las 2/3 partes de los afectados (2).

En Colombia, el Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis ha señalado para este país una incidencia promedio anual de 2.4 casos por millón en la población

general y de tres casos por mil en los pacientes VIH positivos (3).

Teniendo en cuenta que 60% de los casos de criptococosis por *C. gattii* diagnosticados en Colombia son del departamento Norte de Santander (4) y que su agente etiológico *Cryptococcus gattii* afecta en más de 90% de las veces a individuos aparentemente inmunocompetentes (5), se decidió comparar, en forma retrospectiva, las presentaciones clínicas, los datos del laboratorio, los hallazgos de las imágenes diagnósticas y los resultados de las criptococosis meníngeas entre pacientes VIH positivos y VIH negativos admitidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Norte de Santander, durante los años 1996-2010.

Material y métodos

En forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de cripto-

cocosis meníngea durante los años 1996 a 2010. La criptococosis meníngea se definió por la positividad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de al menos una de las siguientes pruebas; exclusión con tinta china, antígeno capsular de *Cryptococcus* en cualquier dilución o recuperación del hongo en el cultivo.

Para su análisis los pacientes fueron divididos en dos grupos: los VIH positivos y los VIH negativos. Se diseñó un instrumento para la recolección de la información y en una base de datos se registraron la edad, el sexo, los factores de riesgo para la criptococosis, la procedencia de los pacientes, las manifestaciones clínicas iniciales con su tiempo de evolución, los hallazgos del examen neurológico, los resultados de los exámenes del LCR, la descripción de las imágenes diagnósticas, el tratamiento efectuado, la letalidad hospitalaria, las secuelas, las recaídas y la supervivencia a 120 días.

La infección por el VIH fue diagnosticada mediante el método de detección de anticuerpos por la prueba de ELISA y se confirmó mediante la prueba de Western blot. En los pacientes VIH positivos se revisó la información sobre la terapia antirretroviral (TAR), y el número de células T CD4+.

En el LCR se evaluaron la presión de apertura durante la punción lumbar, el número y tipo de leucocitos, las proteínas, la glucosa, la exclusión de la tinta china, la determinación del antígeno capsular mediante la prueba del látex y el cultivo. En algunos casos, también se determinó el antígeno capsular de *Cryptococcus* en suero. Para cuantificar el antígeno capsular se utilizó el estuche comercial CALAS® (Meridian Bioscience, Inc, USA). Los aislamientos fueron enviados al Instituto Nacional de Salud en Bogotá D.C., en donde se determinó la especie mediante el cultivo en canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB). Al principio, se estableció el serotipo del aislamiento mediante la utilización de antiseros específicos y en los últimos años se investigó el patrón molecular mediante la técnica de PCR huella digital (6).

Se revisaron las imágenes diagnósticas, específicamente las radiografías del tórax, la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y la resonancia magnética (RM) de cerebro.

Se precisó el tipo de tratamiento antifúngico utilizado y su duración. Se determinó la terapia realizada para el manejo de la hipertensión intracraneana asociada con la criptococosis meníngea. Igualmente, se investigaron el tipo de cirugías requeridas.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI Info versión 3.5.1. Las variables continuas se describieron utilizando promedios y desviaciones estándares y se compararon utilizando la prueba *t* de Student. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 . Se consideraron significativas las diferencias con una $p < 0.05$. Se llevó a cabo un análisis univariado de los factores asociados con letalidad. La supervivencia se describió utilizando el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Durante los 15 años (1996-2010) se diagnosticaron 90 casos de criptococosis meníngea. De éstos, 63 pacientes (70%) fueron VIH positivos. Las comparaciones de los datos demográficos y de las manifestaciones clínicas de los grupos de pacientes VIH positivos y VIH negativos están consignados en la Tabla 1. Los pacientes VIH positivos fueron más jóvenes y en los VIH negativos hubo una alta proporción (29.6%) de niños. También, 88.9% de los pacientes VIH negativos no tenía un factor de riesgo conocido.

Sólo 23.8% (15/63) de los pacientes con sida estaban recibiendo TAR, 7.9% (5/63) estaban tomando profilaxis con fluconazol, 68.8% (22/32) estaban muy inmunosuprimidos (<100 células CD4+) y la criptococosis meníngea definió sida en 84.1% (53/63).

En los pacientes VIH negativos, sólo tres (11.1%) tenía algún otro factor de riesgo (dos artritis reumatoidea y uso de esteroides y un neonato con infección congénita por citomegalovirus). El 84.4% (76/90) de los pacientes provenía del área metropolitana de Cúcuta y no existió diferencia entre los pacientes VIH positivos (55/63, 87.3%) y los VIH negativos (21/27, 77.7%) con relación a su procedencia. La procedencia rural se dio en 13.3% (12/90) de los pacientes, siendo más frecuente en los pacientes VIH negativos (18.5%, 5/27) que en los pacientes con sida (11.1%, 7/63) pero sin alcanzar significancia estadística.

De las manifestaciones clínicas, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes VIH negativos los cambios visuales y la criptococosis extraneural. Si bien es cierto que la hipertensión intracraneana sin hidrocefalia estuvo presente en la mayoría de los pacientes (57.3%), ésta fue más común en los pacientes VIH negativos (83.3% vs 48%, $p=0.009$). Un número significativo de pacientes VIH positivos (12.7%) tuvieron un examen neurológico inicial normal, mientras que todos los pacientes VIH negativos presentaron alguna anomalía en la valoración clínica. El tiempo de evolución de los síntomas fue mayor en los pacientes VIH negativos (44.1 días vs. 19.3 días, $p<0.001$) Tabla 1.

Los resultados de las pruebas del laboratorio y los hallazgos imaginológicos se muestran en la Tabla 2. Significativamente, los pacientes VIH positivos tuvieron en el LCR menos células (43/mL vs 124/mL, $p=0.002$) y un valor de proteínas inferior (89.7 mg/dL vs 113.6 mg/dL, $p<0.001$). De hecho, 54.2% de los pacientes con sida tenían <20 células/mL en el LCR.

No hubo diferencias significativas en el rendimiento de las pruebas confirmatorias de la criptococosis. De 54 aislamientos analizados, 100% de los recuperados en pacientes con sida correspondió a *C. neoformans* var. *grubii* mientras que esta variedad sólo correspondió a 40% de los aislamientos recuperados de pacientes VIH negativos; en 60% de éstos se identificó *C. gattii*.

El patrón molecular más frecuentemente encontrado fue el VNI (76%), entre los pacientes VIH positivos alcanzó

Tabla 1. Hallazgos demográficos y clínicos en pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meningea.

Hallazgos demográficos y clínicos	Estado del VIH		Total n=90	p
	Positivo n=63 (70%)	Negativo n=27 (30%)		
Edad				
Edad en años± DE (rango)	34.0±9.2 (24-64)	33.6±19.4 (0-65)	33.9±13.0 (0-65)	
20-39 años n (%)	51(81.0)	7 (25.9)	58 (65.9)	<0.001
40-65 años n (%)	12 (19.0)	12 (44.4)	24 (26.7)	
Niños edad <16 años n (%)	0 (0.0)	8 (29.6)	8 (9.1)	<0.001
Sexo				
Masculino n (%)	50 (79.4)	19 (70.4)	69 (76.7)	
Relación M:F	3.8	2.4	3.3	0.001
Procedencia				
	n (%)			
Rural	7 (11.1)	5 (18.5)	12 (13.3)	
Urbana	56 (88.9)	22 (81.5)	78 (86.7)	
Manifestaciones clínicas				
Evolución de los síntomas (días) ±DE	19.3±26.9	44.1±47.7	26.8±36.0	<0.001
Rango	1-120)	(9-240)	(1-240)	
Mediana	10	30	15	
	n (%)			
Cefalea	55 (87.3)	26 (96.3)	81(90.0)	
Náuseas/vómitos	38 (60.3)	19 (70.4)	57(63.3)	
Hipertensión intracraneana sin hidrocefalia ¹	24 (48.0)	15 (83.3)	39 (57.3)	0.009
Fiebre	35 (55.6)	13(48.1)	48 (53.3)	
Alteración de conciencia	35 (55.6)	11 (40.7)	46 (51.1)	
Cambios mentales	29 (46.0)	9 (33.3)	38 (42.2)	
Signos meníngeos	22 (34.9)	12 (48.0)	34 (37.8)	
Cambios visuales	13 (20.6)	13 (48.1)	26 (28.9)	0.02
Focalización neurológica	18 (28.6)	6 (22.2)	24 (26.7)	
Convulsiones	17 (27.0)	4 (14.8)	21 (23.3)	0.3
Criptococosis extraneural	4 (6.4)	6 (22.2)	10 (11.1)	0.06
Tos	5 (7.9)	3 (11.1)	8 (8.9)	
Hidrocefalia	1 (1.6)	4 (14.8)	5 (5.6)	0.01
Examen neurológico normal	8 (12,7)	0 (0)	8 (8,9)	0.05
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. DE: desviación estándar ¹ Presión de apertura ≥250 mm H20. Se determinó en 50 pacientes VIH positivos y en 18 VIH negativos.				

97.1% y entre los VIH negativos 40%. En los pacientes VIH negativos se identificaron todos los patrones moleculares del *C. gattii*, (VG1 a VGIV) con predominio del VGII, el cual se identificó en 30% (Tabla 2).

En un criptococoma pulmonar de una paciente VIH negativa se cultivó *C. neoformans* var. *grubii* (Figura 1). Entre los ocho niños, en cuatro se encontró *C. neoformans* var. *grubii*, en uno *C. gattii* serotipo B y en tres no se determinó la especie.

Se realizó radiografía del tórax en 64 casos (71.1%). En más de la tercera parte de los pacientes de ambos grupos el estudio fue anormal. Estas anomalías fueron:

infiltrados pulmonares (14 casos, ocho VIH positivos), masa pulmonar o criptocomas (tres casos, todos VIH negativos) (Figura 1), condensación pulmonar (dos casos, uno VIH positivo), derrame pleural (dos casos, ambos VIH positivos), nódulo pulmonar (dos casos, ambos VIH positivos), fibrosis pulmonar (un caso, VIH negativo) y caverna (1 caso, VIH positivo). Algunos pacientes presentaron más de una anomalía.

En cuanto a la TAC de cráneo, ésta fue realizada en 84 pacientes (93.3%) y en 83 (98.8%), el estudio se llevó a cabo sin la administración del medio de contraste; hubo más anomalías en los pacientes con sida (73.3% vs.

Tabla 2. Hallazgos del laboratorio y de las imágenes diagnósticas en pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea.

Resultados	Estado del VIH		Total	p
	Positivo n=63 (70%)	Negativo n=27 (30%)		
Estudio citoquímico				
Promedio de células/mL ¹ (rango)	43.0±79.2	124.2±172.2	65.8±117.8	0.002
Mediana	(0-384)	(4-720)	(0-720)	
	14	45	23	
<20 células/mL	32/59 (54.2)	6/23 (26.0)	38/82 (46.3)	0.02
Predominio linfocítico ² n/T (%)	48/59 (81.4)	15/23(65.2)	63/82 (76.8)	0.12
Glucorraquia (mg/dL) ³	29.1±16.7	27.3±20.9	28.6±17.8	
Mediana	29	27	28.5	
Glucorraquia <50 mg/dL n/T (%)	54/61 (88.5)	19/23 (82.6)	73/84 (86.9)	
Proteinorraquia (mg/dL) ⁴	89.7±95.5	113.6±104.6	96.0±97.9	<0.001
Mediana	58.8	74.2	63.5	
Proteinorraquia >45mg/dL n/T (%)	40/61 (65.6)	19/22 (86.4)	59/83 (71.1)	0.05
Estudio microbiológico				
	n/T (%)			
Tinta china positiva	53/61 (86.9)	24/26 (92.3)	77/87 (88.2)	NS
Látex en LCR reactivo	30/33 (90.9)	9/9 (100.0)	39/42 (92.9)	NS
Látex en suero reactivo	25/28 (89.3)	7/9 (77.8)	32/37 (86.5)	NS
Cultivo positivo	47/48 (97.9)	23/23 (100.0)	70/71 (98.6)	
<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>	34/34 (100.0)	8/20 (40.0)	42/54 (77.8)	<0.001
Patrón molecular				
VNI	33/34 (97.1)	8/20 (40)	41/54 (76)	
VNII	1/34 (2.9)		1/54(1.8)	
<i>C. gattii</i>	0/34 (0.0)	12/20 (60.0)	12/54 (22.2)	<0.001
<i>C. gatti</i> serotipo B		8/10 (80.0)		
<i>C. gatti</i> serotipo C		2/10 (20.0)		
Sin serotipo		2		
Patrón molecular				
VGI		1/20 (5)	1/54 (1.8)	
VGII		6/20 (30)	6/54 (11.2)	
VGIII		4/20 (20)	4/54 (7.4)	
VGIV		1/20 (5)	1/54 (1.8)	
Radiografía del tórax n/T (%)				
Normal	28/41 (6.3)	12/23 (52.2)	40/64 (62.5)	NS
Anormal	13/41 (31.7)	11/23 (47.8)	24/64 (37.5)	0.20
TAC de cráneo n/T (%)				
Normal	16/60 (26.7)	16/24 (66.6)	32/84 (38.1)	<0.001
Anormal	44/60 (73.3)	5/24 (22.7)	52/84 (61.9)	<0.001
Atrofia cerebral	31/60 (51.7)	1/24 (4.2)	32/84 (38.1)	<0.001
¹ En 4 casos VIH (+) y en 4 casos VIH (-) no se determinaron las células ² En 4 casos VIH (+) y en 4 caso VIH (-) no se diferenciaron las células ³ En 6 casos no se determinó: 4 VIH (+) y 2 VIH (-) ⁴ En 7 casos no se determinó: 2 VIH (+) y 5 VIH (-)				

22.7% $p<0.001$) y esto se debió a la alta proporción de pacientes VIH positivos con atrofia cerebral (32/60, 53.3% vs. 1/24, 4.2% $p=0.003$). Otras anomalías observadas fueron: infarto cerebral (nueve casos, seis pacientes con

sida), hidrocefalia (siete casos, cuatro pacientes con sida), calcificaciones cerebrales (cinco casos, tres pacientes VIH negativos), edema cerebral (tres casos, todos VIH positivos), aumento del realce meníngeo (dos casos, un paciente de cada

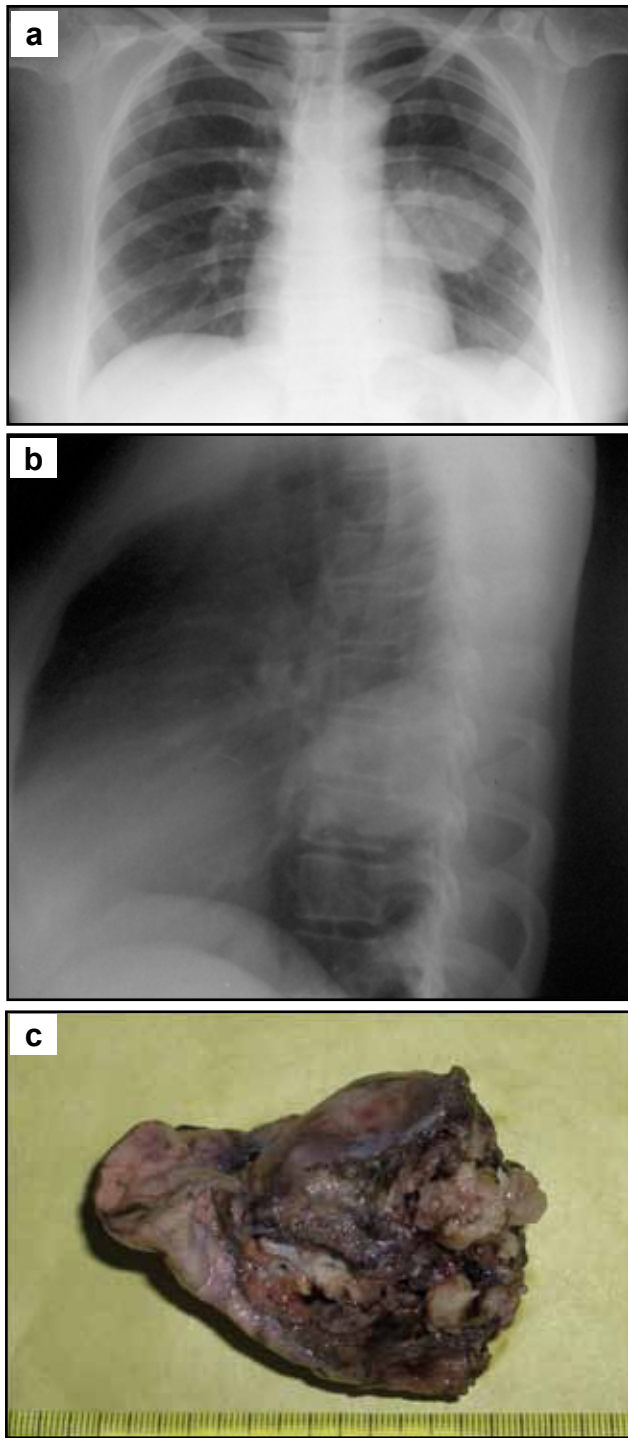


Figura 1. (a y b). Radiografía del tórax (proyecciones AP y lateral) que muestra un criptococoma pulmonar en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo. (c). El mismo criptococoma resecado quirúrgicamente en una paciente VIH negativo.

grupo) y esquizencefalia de labio abierto parietal izquierda (un caso, hallazgo incidental de una patología congénita en un paciente VIH positivo). No se detectaron criptocomas encefálicos. Algunos pacientes tuvieron más de un hallazgo anormal en la TAC de cráneo. A cuatro pacientes (4.4%), todos ellos VIH negativos, se les realizó RM de cerebro

y todas fueron anormales; los hallazgos fueron: lesiones focales hipercaptantes en dos e hidrocefalia en dos.

Con excepción de los pacientes que no alcanzaron a recibir terapia antifúngica debido a la gravedad del padecimiento que los llevó rápidamente a la muerte (seis casos, cuatro VIH negativos), todos los demás fueron manejados inicialmente con anfotericina B a dosis de 0.7 mg/kg/día. En los sobrevivientes de esta fase de inducción que duró dos semanas, se consolidó el tratamiento con fluconazol 400 a 800 mg por vía oral por ocho semanas. Algunos pacientes requirieron tratamiento más prolongados con anfotericina B debido a la falta de negativización del cultivo del LCR. El fluconazol se administró posteriormente como terapia profiláctica en los pacientes con sida. Los pacientes VIH negativos recibieron fluconazol por periodos prolongados de varios meses. A partir del año 2010, los pacientes recibieron el fluconazol a altas dosis (800 mg) junto con la anfotericina B durante la fase de inducción. No se usaron corticosteroides. No se presentó el síndrome inflamatorio de restauración inmunológica (IRIS).

La hipertensión intracraneana fue tratada con punciones lumbares repetidas en el 56.4% (22/39) de los pacientes y los pacientes VIH negativos recibieron esta modalidad terapéutica con mayor frecuencia (80% vs 41.7% $p = 0.02$); en casos de difícil control se utilizó, además, el drenaje continuo de LCR mediante catéter raquídeo o la derivación quirúrgica lumboperitoneal.

Ocho pacientes fueron operados y hubo más cirugías en el grupo de pacientes VIH negativos (seis vs. dos) y los procedimientos realizados fueron los siguientes: derivación lumboperitoneal para manejo de la hipertensión intracraneana sin hidrocefalia (cuatro casos, tres, VIH negativos), derivación ventriculoperitoneal para tratamiento de hidrocefalia (tres casos, dos, VIH negativos) y resección de criptococoma pulmonar (un caso, VIH negativo) (Figura 1).

La letalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con sida (49.2% vs. 16%, $p=0.004$). En el análisis univariado, las siguientes variables se asociaron significativamente con letalidad hospitalaria: infección por el VIH ($p=0.002$), alteración de la conciencia al ingreso ($p=0.002$), no estar recibiendo TAR en los pacientes VIH positivos ($p=0.008$), convulsiones ($p=0.013$), y baja celularidad en el LCR ($p=0.015$).

La supervivencia a los 120 días fue superior, en forma significativa, en los pacientes VIH negativos (82% vs 46%, Log-Rank $p=0.0066$ y Wilcoxon $p=0.0093$) (Figura 2).

Un poco más de la tercera parte de los sobrevivientes quedaron con secuelas neurológicas en ambos grupos. Las secuelas más frecuentes fueron: epilepsia (seis casos, tres de cada grupo), pérdida de visión con atrofia óptica (cinco casos, tres VIH negativos), alteración de otros pares craneanos (cinco casos, tres pacientes con sida), déficit motor (cinco casos, tres pacientes con sida), deterioro cognitivo moderado (cuatro casos, tres con sida), alteración en el lenguaje (un caso VIH negativo), vejiga neurogénica (un caso sida) y

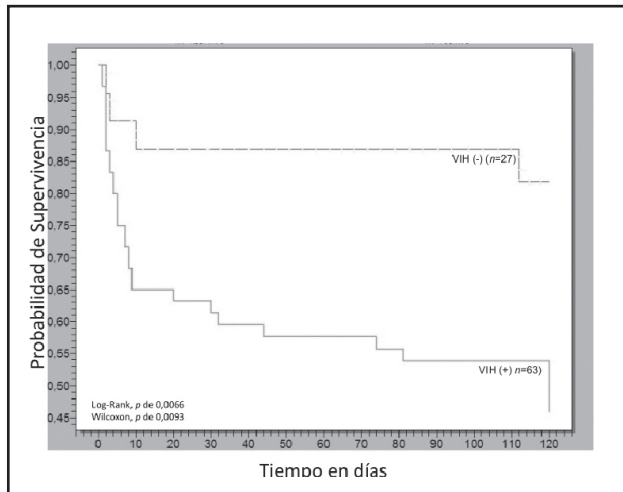


Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes con criptococosis meníngea según el estado del VIH.

cefalea crónica (un caso, VIH negativo); algunos pacientes mostraron más de una secuela neurológica.

El porcentaje global de recaídas fue de 9.1% y no fue significativamente diferente en los dos grupos (11.1% en pacientes VIH positivos vs. 4% en pacientes VIH negativos).

Discusión

La criptococosis meníngea es un problema de salud pública en los países subsaharianos, en donde es alta la prevalencia de la infección por VIH (hasta un 20%) y es, también, una de las principales causas de muerte en esta población (2). Más de medio millón de pacientes con criptococosis meníngea y sida mueren al año en dicha región africana (2). En Colombia, la incidencia en la población general de la criptococosis es mucho menor (2.4 casos por millón de habitantes), pero es mil veces más frecuente en los pacientes VIH positivos (tres casos por mil) (3). En esta serie, la infección por el VIH fue el factor de riesgo más frecuente (70%), aunque notoriamente inferior comparado con la prevalencia nacional de 83.5% (3).

La incidencia de criptococosis en pacientes con sida ha venido disminuyendo en los países industrializados con acceso universal a la TAR y actualmente en estos países afecta a individuos con infección avanzada por el VIH y pobre acceso a los recursos en salud (7). En esta serie, similar a lo señalado en otros países (8-10), los pacientes con VIH, en su gran mayoría, presentaban un avanzado estado de inmunosupresión, evidenciado por el bajo número de células T CD4+. La criptococosis meníngea es la segunda infección oportunista del SNC en pacientes con sida en nuestra institución, después de la encefalitis por *Toxoplasma gondii* (11), similar a lo reportado en otras instituciones del mismo nivel en Colombia (12, 13).

Es llamativo que el 26.7% de los pacientes no tuvieron otro factor de riesgo y que entre los pacientes VIH negativos

el 88.9% fueran aparentemente inmunocompetentes, hecho que se puede atribuir, en parte, a la alta prevalencia (60%) de infección por *C. gattii*, especie que frecuentemente compromete a individuos sin factor de riesgo conocido (5, 14). Esta tendencia ha sido descrita en Asia y Oceanía. Por ejemplo, en Vietnam (15), en una serie de casos de pacientes VIH negativos se encontró un 81% sin factor de riesgo pero la prevalencia de criptococosis por *C. gattii* fue de sólo 30%. En Hong Kong (16) 43.5% de los pacientes con criptococosis son aparentemente inmunocompetentes y la prevalencia de infección por *C. gattii* alcanza 37.5%. Cifras similares se describen en Australia y Nueva Zelanda, en donde 31.2% de los pacientes con criptococosis son aparentemente inmunocompetentes y *C. gattii* es el agente etiológico en 44% de los pacientes sin factor de riesgo (17). En los países en donde es baja la prevalencia de criptococosis por *C. gattii*, el porcentaje de pacientes sin factor de riesgo es mucho menor: Estados Unidos 18% (7), Colombia 13.2% (3), Taiwán 8.2% (18) o Francia 5.2% (19). Contrario a lo anteriormente conocido, los brotes de criptococosis por *C. gattii* de aparición en la región de Vancouver (Columbia Británica, Canadá) en 1999 y en la región pacífica noroccidental de los Estados Unidos en 2004, afectaron frecuentemente a pacientes con algún tipo de factor de riesgo predisponente (38% en Vancouver y 86% en los Estados Unidos) (20, 21).

En ambos grupos predominó el sexo masculino, aunque en proporción mayor en los pacientes con sida, hecho tradicionalmente descrito en esta micosis, aunque ocasionalmente se describen algunas series con predominio del sexo femenino (15, 22). La edad de los pacientes fue heterogénea, pero hay dos hechos para resaltar; por un lado la mayoría de pacientes con VIH eran adultos jóvenes (el 81% tenía entre 20 y 39 años), hecho informado previamente (8, 23) y que refleja la epidemiología del sida en Colombia (3) y en los VIH negativos hubo un 29.6% de niños, hecho muy raro, con excepción de lo descrito en el norte y en el noreste del Brasil en donde han señalado una prevalencia de 24.4% (24) y 33% (25). No hay una explicación para este hecho, teniendo en mente que en Colombia la prevalencia de niños con criptococosis es 2.7% (3).

En esta serie no hubo diferencias significativas con relación a la procedencia. En Australia, han descrito que los pacientes con criptococosis por *C. gattii* son preferentemente de origen rural (17); vale la pena anotar que en el área urbana de Cúcuta, ciudad de donde provenía la mayoría de los pacientes, se ha recuperado a *C. gattii* del ambiente (26, 27).

En cuanto al tiempo de evolución, en los pacientes con sida la meningitis se presentó como un cuadro subagudo, mientras que en los pacientes VIH negativos tuvo una evolución crónica. Es probable, que en estos últimos, el diagnóstico fuera demorado debido a la falta de sospecha clínica, al no existir un factor de riesgo en casi todos ellos. En los pacientes con sida la criptococosis usualmente tiene un curso de varias semanas (28), aunque en ocasiones puede ser agudo fulminante (29).

La cefalea constituye el síntoma cardinal entre las manifestaciones clínicas de la criptococosis meníngea, acompañada en muchos de ellos por náuseas y vómito (3). La mayoría de los pacientes tenía aumento de la presión intracraneana, documentada mediante la medición de la presión de apertura del LCR durante la punción lumbar, alcanzando una prevalencia de 83.3% en los pacientes VIH negativos. Este hallazgo, frecuentemente informado en otras series (10, 15, 30), enfatiza la necesidad de hacer sistemáticamente esta medición durante el abordaje de un paciente con sospecha de meningitis. Como se infiere de estos hallazgos, la hipertensión intracraneana sin hidrocefalia debe orientar, en primer lugar, hacia el diagnóstico de criptococosis meníngea (31). La mayor presencia de cambios visuales (pérdida de visión y papiledema) en pacientes VIH negativos se correlaciona con el mayor porcentaje de pacientes con hipertensión intracraneana. La criptococosis extraneural fue, también, más frecuente en los pacientes VIH negativos, debido al compromiso pulmonar. Es posible que si se hubieran hecho más hemocultivos, se hubiera detectado un mayor porcentaje de fungemia en los pacientes con sida, que es lo esperado debido a la alta carga micótica que presentan estos pacientes (10). Hay que tener en cuenta que uno de cada ocho pacientes con sida y criptococosis meníngea tuvo un examen neurológico inicial normal; esto nos alerta acerca de la necesidad de considerar siempre la conveniencia de realizar estudio del LCR en el paciente con sida y cefalea, especialmente si las imágenes diagnósticas del cerebro no evidencian lesiones focales o hidrocefalia.

El estudio del LCR demostró, desde el punto de vista del análisis citoquímico, que los pacientes con sida tenían menos células y proteínas, hecho ya registrado (18) y explicable por su estado avanzado de inmunosupresión. El rendimiento diagnóstico de las pruebas diagnósticas en el LCR, a saber, tinta china, la determinación del antígeno capsular y del cultivo, fueron similarmente altos en ambos grupos. En los pacientes VIH positivos, usualmente, presentan mayor positividad en estas pruebas debido a la mayor carga micótica (3, 18).

C. neoformans var. *grubii* ha sido descrito, en todo el mundo, como el principal agente etiológico de la criptococosis meníngea en los pacientes VIH positivos (1), en esta serie fue el único. Al contrario, en los pacientes VIH negativos predominó *C. gattii* (60%), hecho conocido en el departamento Norte de Santander (4, 32) y que contrasta grandemente con la prevalencia de *C. gattii* en los pacientes VIH negativos en Colombia, en donde alcanza solamente 17.4% (3).

El patrón molecular predominante en esta serie es el VNI, hecho reportado mundialmente (33-39) y prácticamente el único recuperado en los pacientes con sida, hecho también descrito (33, 37). Entre los pacientes VIH negativos en los cuales se aisló *C. gattii*, llama la atención el predominio del patrón VGII (50%). Este mismo patrón molecular es

el único aislado en la epidemia de Vancouver, tanto de los pacientes como del ambiente y se ha caracterizado por su gran virulencia (40).

Frecuentemente, los pacientes con criptococosis meníngea presentan anomalías pulmonares evidenciadas en la radiografía del tórax. En esta serie, un tercio de los pacientes tenían radiografías anormales, siendo el hallazgo más frecuente los infiltrados pulmonares, igual a lo informado en el estudio nacional (3). En los pacientes con criptococosis pulmonar confirmada los hallazgos más frecuentes son los nódulos o las masas, seguidos por las consolidaciones pulmonares con broncograma aéreo. Los pacientes infectados por el VIH tienden a presentar más cavitaciones con nódulos y consolidaciones parenquimatosas, de mayor extensión, que los pacientes VIH negativos (41). No olvidar que puede existir la tuberculosis pulmonar como comorbilidad en los pacientes con criptococosis meníngea y sida (3).

En cuanto a las imágenes diagnósticas del cerebro, el examen más usado fue la TAC de cráneo y fue anormal en la mayoría de los pacientes, especialmente en los pacientes con sida. La RM de cerebro fue anormal en los cuatro pacientes VIH negativos evaluados. La anomalía más frecuentemente vista fue la atrofia cerebral, que en los pacientes VIH positivos se explica principalmente por la infección retroviral. Otras anomalías registradas fueron los infartos cerebrales, la hidrocefalia, el edema cerebral y el aumento del realce meníngeo, similar a lo descrito previamente (42).

A pesar de la alta prevalencia de criptococosis por *C. gattii* no se detectaron criptocomas cerebrales. Tampoco, se informaron pseudoquistes gelatinosos que corresponden a espacios de Virchow-Robin dilatados (43). Las lesiones parenquimatosas encefálicas detectadas en las neuroimágenes al ingreso se asocian con un mal pronóstico tanto en los pacientes VIH positivos y VIH negativos (44) como en los sometidos a trasplantes de órgano sólido (45).

El tratamiento antifúngico de los pacientes se fundamentó, durante los primeros años, en la evidencia clínica existente (46, 47) y a partir del año 2000 en la guía internacional de manejo de la criptococosis (48). La terapia de inducción se hizo sólo con anfotericina B, ante la falta de 5-fluocitosina en el país, seguido de una fase de consolidación con fluconazol. Sólo los últimos pacientes recibieron tratamiento inicial de anfotericina B y fluconazol, de acuerdo con las recomendaciones de las últimas guías de manejo del año 2010 (49).

El tratamiento de la hipertensión intracraneana sin hidrocefalia se hizo a partir del año 2000 con punciones lumbares diarias, teniendo en cuenta las recomendaciones dadas para mejorar el pronóstico vital y de secuelas de los pacientes con criptococosis meníngea (50). Es sabido que la falta de un manejo agresivo de esta frecuente complicación se asocia con pobres resultados (51).

Casi todas las cirugías fueron encaminadas al tratamiento de la hipertensión intracraneana con o sin hidrocefalia y con mayor frecuencia en los pacientes inmunocompetentes. Sólo a una paciente se le hizo resección de un criptococoma

pulmonar (Figura 1). En los pacientes sin alteraciones aparentes del sistema inmune, la demora en el diagnóstico de la criptococosis meníngea se ha asociado con presencia de hidrocefalia y necesidad de realizar cirugías de derivación del LCR (52). Cuatro pacientes sin hidrocefalia requirieron derivación lumboperitoneal del LCR debido a la hipertensión intracraneana incontrolable con punciones lumbares diarias o con colocación de catéter raquídeo. Este tipo de cirugía es necesaria para evitar la herniación cerebral o la lesión definitiva de los nervios ópticos (53). La derivación ventriculoperitoneal del LCR está indicada en el manejo de la hidrocefalia (54) y algunos también la recomiendan

para el tratamiento de la hipertensión intracraneana sin hidrocefalia (55, 56).

La letalidad hospitalaria de esta serie fue alta (39.6%) y mayor en los pacientes con sida (49.2%); los pacientes VIH negativos tuvieron un mejor resultado (16%). La letalidad por criptococosis meníngea sigue siendo inaceptablemente alta en el mundo (Tabla 3). En países como Estados Unidos (7, 47) y Francia (69) oscila entre 11 y 21%. Similares cifras de letalidad hospitalaria se obtienen en pacientes VIH positivos atendidos en hospitales universitarios de Sudáfrica (52, 57, 58), Botsuana (61), Camboya (67) y Corea del Sur (10). Sin embargo, estas cifras son superiores al 30%

Tabla 3. Letalidad hospitalaria y supervivencia de los pacientes con criptococosis meníngea en el mundo.

País Referencia	Tipo de población y tratamiento	Letalidad hospitalaria (%)	Supervivencia (%) (tiempo)
SUDÁFRICA KwaZulu-Natal Lessells, 2011 (57)	VIH (+) Hospital rural. La mayoría con solo FCZ. Muy pocos con TAR	40.5	10.8 (2 años)
Ciudad del Cabo Bicanic, 2007 (58)	VIH (+) AmB seguido de FCZ sin TAR vs con TAR	17 (2 semanas)	63 (10 semanas) 35 (1 año) 24 (1 año) 59 (1 año) (<i>p</i> =0.03)
Bicanic, 2008 (59)	VIH (+) sin TAR AmB 0,7mg/kg+5FC vs AmB 1mg/kg+5FC	6 3 9	76 (10 semanas) 79 (10 semanas) 74 (10 semanas)
Jarvis, 2010 (60)	VIH (+) AmB seguido de FCZ sin TAR vs con TAR	31 29	24 (1 año) 59 (1 año) (<i>p</i> =0.03)
BOTSUANA Bisson, 2008 (61)	VIH (+) AmB seguido de fluconazol sin TAR vs con TAR	17 21 8	
Steele, 2010 (62)	VIH (+) <i>C. neoformans</i> vs VIH (+) <i>C. gattii</i>	19 17	
UGANDA Kambugu, 2008 (63)	VIH (+) AmB era pre- TAR vs era TAR	41 20	No evaluada 41 (6 meses)
ZIMBAWE Makadzange, 2010 (64)	VIH (+) sin TAR FCZ 800 mg/d inicio temprano TAR (72 horas) vs inicio tardío TAR (10 semanas)		27 (3 años) 12 (3 años) 46 (3 años) (<i>p</i> <0.006)
ZAMBIA Mwaba, 2001 (65)	VIH (+) sin TAR sin FCZ vs con tratamiento		0 (7 semanas) 0 (24 semanas)
TAILANDIA Chottanapund, 2007 (66)	VIH (+) AmB seguido de FCZ sin TAR vs con TAR		55,3 (1 año) 92,8 (1 año) (<i>p</i> <0.01)
Jongwutiwes, 2008 (8)	VIH (+) y VIH (-) AmB en la mayoría VIH (-) vs VIH (+)	24.2 34.5 22.2	

Tabla 3. (Continuación). Letalidad hospitalaria y supervivencia de los pacientes con criptococosis meníngea en el mundo.

País (Referencia)	Tipo de población y tratamiento	Letalidad hospitalaria %	Supervivencia % (tiempo)
CAMBOYA Micol, 2007 (67) Espíe, (2010) (68)	VIH (+) AmB seguido de FCZ VIH (+) 2,4% con TAR	9.8 38.7	63 (12 semanas)
INDIA Majunder, 2011 (9)	VIH (+) Algunos con TAR	36.7	
CHINA Zhu, 2010 (52)	VIH (-) La mayoría AmB	19.6	
HONG KONG Lui, 2006 (16)	VIH (-) La mayoría AmB con o sin 5FC VIH (-) con otro factor de riesgo vs VIH (-) aparentemente inmunocompetente	62.5 (<i>p</i> < 0.05) 18.7	
TAIWAN Lee, 2011 (18)	VIH (+) y VIH (-) AmB VIH (+) vs VIH (-)	29.7 33.3	
COREA DEL SUR Lee, 2011 (10)	VIH (+) y VIH (-) AmB seguido de FCZ VIH (+) vs VIH (-)	10 9 11.1	
VIETNAM Chau, 2010 (15)	VIH (-) 81% sin factor de riesgo AmB + 5FC <i>C. neoformans</i> vs <i>C. gattii</i>	19 24 10	
FRANCIA Lortholary, 2006 (69)	VIH (+) con TAR VIH (+) pre TAR vs VIH (+) con TAR	29 18	43.4 (3 meses) 36.2/100 pacientes/año 84.7/100 pacientes/año
ESTADOS UNIDOS van der Horst, 1999 (47) Mirza, 2003 (7)	VIH (+) excluidos los casos graves AmB +5FC seguido de fluconazol VIH (+) vs VIH (-)	10.9 11 21	
BRASIL Río de Janeiro Leimann, 2008 (70)	VIH (+) 61,2%	51.8	
Salvador Darzé, 2000 (25)	Sin factor de riesgo 85,6%	42.7	
Uberlandia Moreira, 2006 (71)	VIH (+) 81,3%, criptococosis meníngea 56,3% <i>C. neoformans</i> vs <i>C. gattii</i>	72.9 75.3 42.9	59.3
Nacional Severo, 2009 (72)	Niños	40.7	
COLOMBIA Lizarazo, 2001 (73) Lizarazo, 2000 (4)	VIH (+) vs VIH (-) <i>C. gattii</i>		42 (6 meses) 47 (6 meses) 35
CÚCUTA Lizarazo (esta serie)	VIH (+) vs VIH (-)	49.2 (<i>p</i> =0.004) 16	46 (4 meses) 82 (4 meses) (<i>p</i> =0.0066)
INTERNACIONAL Singh, 2008 (45)	Trasplantados	20	
FCZ= fluconazol TAR= tratamiento antirretroviral 5FC= 5 fluorocitosina AmB= anfotericina B			

en pacientes atendidos en área rural de Sudáfrica (57) o en poblaciones con poco acceso a la TAR, en Camboya (68) y la India (9), e inexplicablemente en Brasil (70, 71) en donde el cubrimiento de la TAR es universal en la población con sida. En pacientes VIH negativos las cifras reportadas van desde 11% en Corea del Sur (10) hasta 42.7% en Brasil (25), con valores intermedios en Hong Kong (16), Vietnam (15), China (52), Estados Unidos (7), Taiwán (18) y Tailandia (8). En pacientes pediátricos brasileños (72) la letalidad alcanza 40.7% y en los trasplantados de órganos sólidos (45) 20%.

La alta letalidad en nuestros pacientes VIH positivos se puede explicar por varios factores. Entre ellos, el poco porcentaje que recibían TAR, el avanzado estado de inmunosupresión y el grave compromiso de la conciencia al ingreso de muchos de ellos. La letalidad en los pacientes VIH negativos de nuestra serie está dentro del rango bajo de lo publicado (Tabla 3) y el mejor resultado pudiera explicarse por la ausencia de factor riesgo en 88.9%, lo que implica una mejor condición inmunológica. Las variables asociadas significativamente con letalidad hospitalaria en esta serie fueron la infección por el VIH, la alteración del estado de conciencia al ingreso, la falta de TAR en los pacientes VIH positivos, las convulsiones y la pobre respuesta celular en el LCR (<20 leucocitos/mL). Clásicamente, antes de la aparición de la pandemia por el VIH, los factores de mal pronósticos descritos fueron; enfermedad subyacente (malignidad hematológica o uso de corticosteroides), ausencia de cefalea, estado mental anormal, alta carga del hongo demostrada por la prueba de la tinta china positiva y por títulos elevados del antígeno capsular en el LCR, la pobre respuesta inflamatoria (< 20 células/mL) y la elevación de la presión intracraneana (74, 75). En pacientes con infección por el VIH también se han señalado como factores de mal pronóstico la alteración del estado mental, la alta carga micótica (determinada por cultivos cuantitativos y los títulos altos del antígeno capsular en el LCR), las anomalías en el examen neurológico y en las imágenes diagnósticas del SNC, la elevación de la presión intracraneana y la baja celularidad del LCR (76, 77).

La supervivencia de nuestros pacientes con sida es baja (46% a 4 meses) y denota las dificultades de acceso a la TAR. En países con la misma limitación los resultados de supervivencia son pobres (Tabla 3 y Figura 2).

La falta de pacientes con IRIS en esta serie probablemente se deba a que la TAR se inicia, usualmente, varias semanas después de tratada la criptococosis meníngea. La instauración temprana de la TAR en esta población es uno de los factores asociados con el IRIS (78).

Las secuelas observadas fueron muy frecuentes, en más de la tercera parte de los sobrevivientes. Entre las más frecuentes, están las derivadas de la hipertensión intracraneana crónica como son la atrofia óptica con la respectiva pérdida visual. Es conocida (4, 5) la alta frecuencia de esta secuela en pacientes afectados por *C. gattii*.

Las recaídas observadas, en mayor porcentaje en los pacientes VIH positivos (11.1% vs 4%), probablemente esté reflejando una inadecuada profilaxis secundaria con fluconazol (77).

En conclusión, este trabajo demuestra que los pacientes VIH positivos con criptococosis meníngea tienen una cifra de letalidad muy alta. Por lo tanto, se hace necesaria la detección temprana de esta infección oportunista aun antes de que aparezcan los síntomas (80, 81). El desarrollo de una prueba de flujo lateral para la determinación del antígeno capsular en plasma y suero, representa un gran avance en ese sentido debido a su bajo costo, su fácil implementación y su alta sensibilidad y especificidad diagnóstica (82, 83). La alta prevalencia de *C. gattii* y de niños en los pacientes VIH negativos constituyen un reto investigativo cuya respuesta probablemente esté en el ambiente. Además, la aparición de cepas hipervirulentas de *C. gattii* en la isla de Vancouver y regiones aledañas de la Columbia Británica en Canadá (84) y en el noroeste de los Estados Unidos (85) refuerzan la necesidad de determinar el tipo de especie que está circulando en nuestros pacientes debido a las implicaciones clínicas y epidemiológicas.

Agradecimientos

A Carmen Yepes y a Iván Velandia por su colaboración en la recolección de la información.

Referencias

1. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; **21**: 2119-29.
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; **23**: 525-30.
3. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E y Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; **27**: 94-109.
4. Lizarazo J, Mendoza M, Palacios D, Vallejo A, Bustamante A, Ojeda E, Restrepo A, Castañeda E. Criptococosis ocasionada por *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii*. *Acta Med Colomb* 2000; **25**: 171-8.
5. Seaton RA, Verma N, Naraqi S, Wembri JP, Warrell DA. Visual loss in immunocompetent patients with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91**: 44-9.
6. Escandón P, Montilla A. Tipificación molecular de aislamientos del complejo *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii*. *Infectio* 2010; **14**: 127-30.
7. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Craviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de León GP, Baughman W, Haijeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 789-94.
8. Jongwutiwes U, Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S. Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in human immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative patients. *Jpn J Infect Dis* 2008; **61**: 111-5.
9. Majumder S, Mandal SK, Bandyopadhyay D. Prognostic markers in AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Assoc Physicians India* 2011; **59**: 152-4.
10. Lee SJ, Choi HK, Son J, Kim KH, Lee SH. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital. *Yonsei Med J*. 2011; **52**: 482-7.
11. Lizarazo J, Castro F, de Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta (1995-2005). *Infectio* 2006; **10**: 226-231.
12. Ávila G, González G. Algunas manifestaciones neurológicas del síndrome

- de inmunodeficiencia adquirida (sida) en pacientes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva 2001-2004. *Acta Neurol Colomb* 2007; **23**: 90-4.
13. Mantilla JC, Cárdenas N. Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH-sida: estudio de autopsias en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia. *Colombia Médica* 2009; **40**: 422-31.
 14. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, Richards MJ, Gottlieb T. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 611-6.
 15. Chau TT, Mai NH, Phu NH, Nghia HD, Chuong LV, Sinh DX, Duong VA, Diep PT, Campbell JI, Baker S, Hien TT, Lalloo DG, Farrar JJ, Day JN. A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam - high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* in the absence of underlying disease. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 199.
 16. Lui G, Lee N, Ip M, Choi KW, Tso YK, Lam E, Chau S, Lai R, Cockram CS. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM* 2006; **99**: 143-51.
 17. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, Marriott D, Pfeiffer T, Parr D, Byth K. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 499-508.
 18. Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; **44**: 338-45.
 19. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 82-90.
 20. Galanis E, Macdougall L. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**: 251-7.
 21. Harris JR, Lockhart SR, Debess E, Marsden-Haug N, Goldoft M, Wohrle R, Lee S, Smelser C, Park B, Chiller T. *Cryptococcus gattii* in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 1188-95.
 22. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis* 2006; **10**: 72-8.
 23. Imwidthaya P, Pongvarin N. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J* 2000; **76**: 85-8.
 24. Corrêa Mdo P, Oliveira EC, Duarte RR, Pardo PP, Oliveira Fde M, Severo LC. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; **32**: 505-8.
 25. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; **33**: 21-6.
 26. Castañeda A, Huérfano S, Rodríguez MC, Castañeda E. Recuperación de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotipo C a partir de detritos de almendros. *Biomédica* 2001; **21**: 70-4.
 27. Firacative C, Torres GA, Rodríguez MC, Escandón P. Primer aislamiento ambiental de *Cryptococcus gattii* serotipo B, en Cúcuta, Colombia. *Biomédica* 2011; **31**: 118-23.
 28. Warkentien T, Crum-Cianflone NF. An update on *Cryptococcus* among HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2010; **21**: 679-84.
 29. Angstwurm K, Sokolowska-Koehler W, Stadelmann C, Schielke E, Weber JR. Fulminant cryptococcal meningitis as presenting feature in a patient with AIDS. *Eur J Neurol* 2004; **11**: 353-4.
 30. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Teparrakul P, Loyse A, White NJ, Wood R, Jaffar S, Harrison T. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 2009; **23**: 701-6.
 31. Lizarazo J. Medición de la presión de apertura del LCR durante la punción lumbar (Carta al Editor). *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2006; **54**: 66-7.
 32. Lizarazo J, Rodríguez MC, Ordóñez N, Vargas JJ, Castañeda E. Meningitis por *Cryptococcus* en el Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta. *Acta Neurol Colomb* 1995; **11**: 259-67.
 33. Matsumoto MT, Fusco-Almeida AM, Baeza LC, Melhem MSC, Mendes-Giannini MJS. Genotyping, serotyping and determination of mating-type of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates from São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2007; **49**: 41-47.
 34. Feng X, Yao Z, Ren D, Wanqing Liao W, Wu J. Genotype and mating type analysis of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* isolates from China that mainly originated from non-HIV-infected patients. *FEMS Yeast Res* 2008; **8**: 930-938.
 35. Escandón P, Sánchez A, Martínez M, Meyer W, Castañeda E. Molecular epidemiology of clinical and environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex reveals a high genetic diversity and the presence of the molecular type VGII mating type A in Colombia. *FEMS Yeast Res* 2006; **6**: 625-35.
 36. Liaw SJ, Wu HC, Hsueh PR. Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan: serotypes, mating types, molecular types, virulence factors, and antifungal susceptibility. *Clin Infect Dis* 2010; **16**: 696-703.
 37. Casali AK, Goulart L, Rosa e Silva LK, Ribeiro AM, Amaral AA, Alves SH, Schrank A, Meyer W, Vainstein MH. Molecular typing of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolates in the Brazilian state Rio Grande do Sul. *FEMS Yeast Res* 2003; **3**: 405-15.
 38. Chen J, Varma A, Diaz MR, Litvintseva AP, Wollenberg KK, Kwon-Chung KJ. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 755-62.
 39. Jain N, Wickes BL, Keller SM, Fu J, Casadevall A, Jain P, Ragan MA, Banerjee U, Fries BC. Molecular epidemiology of clinical *Cryptococcus neoformans* strains from India. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 5733-42.
 40. Kidd SE, Hagen F, Tschirke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, MacDougall L, Boekhout T, Kwon-Chung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 17258-63.
 41. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006; **129**: 333-40.
 42. Popovich MJ, Arthur RH, Helmer E. CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; **154**: 603-6.
 43. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol* 2008; **25**: 211-4.
 44. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007; **4**: e21.
 45. Singh N, Lortholary O, Dromer F, Alexander BD, Gupta KL, John GT, del Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Munoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruett TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. *Transplantation* 2008; **86**: 647-51.
 46. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cate TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; **301**: 126-31.
 47. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; **337**: 15-21.
 48. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 710-8.
 49. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 291-322.
 50. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G,

- Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 47-54.
51. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 477-9.
52. Zhu LP, Wu JQ, Xu B, Ou XT, Zhang QQ, Weng XH. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007. *Med Mycol* 2010; **48**: 570-9.
53. Moretti ML, Resende MR, Lazérea MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Consenso em criptococose – 2008. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; **41**: 524-44.
54. Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Chen HJ, Su TM, Lu K, Lu CH. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Clin Infect Dis* 2003; **3**: 673-8.
55. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegally secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis. *Surg Neurol* 2005; **63**: 529-31.
56. Calvo A, Hernández P, Spagnuolo E, Johnston E. Surgical treatment of intracranial hypertension in encephalic cryptococcosis. *Br J Neurosurg* 2003; **17**: 450-5.
57. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, Newell ML. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa. *S Afr Med J* 2011; **101**: 251-2.
58. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, Harrison T. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 76-80.
59. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, Bekker LG, Jaffar S, Harrison T. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 123-30.
60. Jarvis JN, Meintjes G, Harrison TS. Outcomes of cryptococcal meningitis in antiretroviral naïve and experienced patients in South Africa. *J Infect* 2010; **60**: 496-8.
61. Bisson GP, Nthobatsong R, Thakur R, Lesetedi G, Vinekar K, Tebas P, Bennett JE, Gluckman S, Gaolathe T, MacGregor RR. The use of HAART is associated with decreased risk of death during initial treatment of cryptococcal meningitis in adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **49**: 227-9.
62. Steele KT, Thakur R, Nthobatsong R, Steenhoff AP, Bisson GP. In-hospital mortality of HIV-infected cryptococcal meningitis patients with *C. gattii* and *C. neoformans* infection in Gaborone, Botswana. *Med Mycol* 2010; **48**: 1112-5.
63. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, Kamya MR, Mayanja-Kizza H, Sande MA, Bohjanen PR, Boulware DR. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1694-701.
64. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early vs delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 1532-8.
65. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, Zumla A. 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**: 769-73.
66. Chottanapund S, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, Chamroonswasdi K, Manosuthi W. Survival time of HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *J Med Assoc Thai* 2007; **90**: 2104-11.
67. Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeeth C, Dousset J-P, Charroen H, Ferradini L, Guerin PJ, Dromer F, Fontanet A. Prevalence, determinants of positivity and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **45**: 555-9.
68. Espié E, Pinoges L, Balkan S, Chanchhaya N, Molfino L, Narom P, Pujades-Rodríguez M. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a longitudinal study in Cambodia. *Trop Med Int Health* 2010; **15**: 1375-81.
69. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, Delamónica P, Botterel F, Dromer F, Chêne G. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; **20**: 2183-91.
70. Leimann BCQ, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro* 2008; **24**: 2582-92.
71. Moreira Tde A, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; **39**: 255-8.
72. Severo CB, Xavier MO, Gazzoni AF, Severo LC. Cryptococcosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; **10**: 166-71.
73. Lizarazo J, Restrepo A, Castañeda E y el Grupo Colombiano de estudio de la criptococosis. Supervivencia y secuelas de pacientes registrados por el Grupo Colombiano de Estudio de la Criptococosis (1997-2001). *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2002; **7**: 449-53.
74. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; **80**: 176-81.
75. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkerling TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowles CA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; **317**: 334-41.
76. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the Crypto A/D study. *PLoS Med* 2007; **4**: e21.
77. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Eng J Med* 1992; **326**: 83-9.
78. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sithon K, Dromer F; French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005; **19**: 1043-9.
79. Jarvis JN, Meintjes G, Williams Z, Rebe K, Harrison TS. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa: the role of inadequate secondary prophylaxis. *S Afr Med J* 2010; **100**: 378-82.
80. Lizarazo J, Peña Y, Chaves, Omaña R, Huérfano S, Castañeda E. Diagnóstico temprano de la criptococosis y la histoplasmosis en pacientes que viven con el sida. Informe preliminar. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2002; **7**: 453-8.
81. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Tropical Med International Health* 2007; **12**: 929-35.
82. Lindsley MD, Nanthawan M, Baggett HC, Surinthong Y, Autthateinchai R, Sawatwong P, Harris JR, Park BJ, Chiller T, Balajee SA, Poonwan N. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 321-5.
83. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN, Longley N, Harrison TS, Kozel TR. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 1019-23.
84. Fyfe M, MacDougall L, Romney M, Starr M, Pearce M, Mak S, Mithani S, Kibsey P. *Cryptococcus gattii* infections on Vancouver Island, British Columbia, Canada: emergence of a tropical fungus in a temperate environment. *Can Commun Dis Rep* 2008; **34**: 1-12.
85. Byrnes EJ 3rd, Li W, Lewit Y, Ma H, Voelz K, Ren P, Carter DA, Chaturvedi V, Bildfell RJ, May RC, Heitman J. Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the northwest United States. *PLoS Pathog* 2010; **6**(4): e1000850.