

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"ESTUDIO DE CASOS DE CRIPTOCOCCOSIS
EN GUATEMALA"**

T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la

Facultad de Ciencias Médicas de la

Universidad de San Carlos de Guatemala

p o r :

GILDA ELIZABETH SOLORZANO ARCHILA

En el acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS E HIPOTESIS
- III. ANTECEDENTES
- IV. MATERIAL Y TECNICAS DE INVESTIGACION
- V. PRESENTACION DE CASOS CLINICOS
- VI. TABULACION DE RESULTADOS
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

El objetivo primordial del presente trabajo, consiste en plantear el problema real de la Criptococcosis, para ello se presentan consideraciones generales sobre la enfermedad, revisando y actualizando el tema, para luego presentar el análisis de casos clínicos confirmados en Guatemala, ofreciendo finalmente mis propias conclusiones.

Mi deseo, es pues, contribuir en una pequeña parte a interesar y motivar al estudiante de medicina y al médico general, en relación a este problema, creando en ellos mente alerta para incluir las micosis en el diagnóstico diferencial de las enfermedades de sus pacientes.

II. OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVOS:

1. Que el estudiante de medicina y el médico general, considere a la criptococcosis en el diagnóstico diferencial de las meningoencefalitis sub-agudas, lesiones expansivas de tipo tumoral, tuberculosis y otras micosis.
2. Que el estudiante de medicina conozca la técnica simple de tinta china, como un medio de diagnóstico de criptococcosis.
3. Dar a conocer los casos clínicos, confirmados por cultivo de criptococcosis en Guatemala.
4. Hacer una revisión y actualizar el tema de criptococcosis.

HIPOTESIS:

La criptococcosis es una enfermedad micótica, que ataca preferentemente al sistema nervioso central, la cual existe en nuestro medio, pero el diagnóstico pasa inadvertido para el médico, o es confundida con otras enfermedades.

III. ANTECEDENTES

- A. Sinonimias de la enfermedad
- B. Definición
- C. Historia
- D. Etiología
- E. Caracteres Micológicos
- F. Propiedades Biológicas
- G. Epidemiología
- H. Inmunología
- I. Anatomía Patológica
- J. Acción Patógena
- K. Forma Clínica y Sintomatología
- L. Diagnóstico
 1. Clínico
 2. Laboratorio: frote cultivo, inoculación, biopsia
 3. Serología
- M. Pronóstico
- N. Tratamiento

A. SINONIMIAS DE LA ENFERMEDAD:

1. Blastomycosis Europea
2. Torulosis
3. Enfermedad de Busse-Buschke.

B. DEFINICION:

Es una infección de curso sub-agudo o crónico, frecuentemente generalizada y fatal, causada por una levadura encapsulada que ataca preferentemente al sistema nervioso central, pulmón, y con menor frecuencia la piel, el hueso, las vísceras.

La denominación de Blastomycosis Europea es cada vez menos utilizada, pues se trata de un proceso de difusión universal.

C. HISTORIA:

En 1894 Sanfelice aisló un organismo tipo levadura del jugo de melocotón en fermentación, demostrando su poder patógeno para animales de laboratorio, por su facultad de formar tumores, llamando a esta levadura *Saccharomyces neoformans*.

Posteriormente Sanfelice aisló organismos tipo levadura, patógenos, capsulados de ganglios linfáticos de un buey y de los pulmones de los cerdos.

Casi al mismo tiempo Busse y Buschke reportaron el aislamiento de un hongo, de lesiones gomosas de la tibia y otras lesiones cutáneas en el hombre.

En 1905 Von Hanseman, en Alemania, fue el primero en observar el hongo en un paciente con meningitis.

En 1916 Stoddard y Cutler, aislaron por primera vez el

germen del cerebro del hombre (16).

En 1951, Emmons lo aisló del suelo.

D. ETIOLOGIA:

Criptococcosis es causada por la única especie patógena de un género: *Criptococo neoformans*.

Sinonimias:

1. *Saccharomyces neoformas*, Sanfelice (1895).
2. *Cryptococcus hominis*, Vuillemin (1901).
3. *Torula neoformans*, Weis (1902).
4. *Torula histolytica*, Stoddard & Cutler (1916).
5. *Cryptococcus histolyticus*, Castellani (1918).
6. *Debaryomyces hominis*, Tood y Hermam (1936).

E. CARACTERES MICOLOGICOS:

Bajo el punto de vista taxonómico, es un hongo levaduriforme perteneciente a los Deuteromicetos (*Fungi imperfecti*) (33). Es esférico u ovalado, de 4-20 micras de diámetro, capsulado que se reproduce por gemación en cualquier sitio de su superficie y no producen micelios o ascosporas, ni en el organismo parasitado, ni en los cultivos convencionales. Algunos autores consideran al *Criptococo neoformans* como un Basidiomiceto, caracterizándose por producción de hifas relativamente cortas; otros lo consideran un Ascomiceto (44).

La célula se recubre de una cápsula de polisacárido, la cual puede ser delgada o ser el doble de espesor que el radio de la célula. El grosor varía dependiendo de la especie y es mayor en los tejidos que en los cultivos. La cápsula es resistente y no puede ser removida con lavados de agua, y sólo parcialmente por hidrólisis ácida. La cápsula del *Criptococo neoformans* consiste en 2 polisacáridos: una amilosa, la cual es liberada

Por la célula en un medio ácido y una pentosa que es liberada en un medio neutro, siendo ésta última la responsable de la actividad serológica (31). Estudios de Evans y Kessel han demostrado 3 tipos serológicos de *Criptococcus neoformans* (A, B y C), basados en pruebas de aglutinación, precipitación y en reacciones capsulares (36).

Criptococcus neoformans necesita para la síntesis de su cápsula tiamina, derivados de tiamina, ácido glutámico, glutamina, carbohidratos, todo esto lo encuentra en el líquido céfalo-raquídeo normal (31).

F. PROPIEDADES BIOLÓGICAS:

1. Hidroliza la urea.
2. Su capacidad para utilizar carbohidratos varía según la especie, no asimilan la lactosa.
3. Producen almidón extracelular en condiciones determinadas.
4. No asimila el nitrato de potasio, ni reduce los nitratos a nitritos, esto lo diferencia de las otras especies saprófitas de *Criptococcus*, que pueden utilizar el nitrato de potasio, como única fuente de nitrógeno para su desarrollo.
5. Es patógeno para el ratón, menos para el conejo y el cobayo.
6. Todas las especies del género *Criptococcus* asimilan los constituyentes de la orina de paloma como son: el ácido úrico, la xantina, guanina, mientras que la creatinina es asimilada solamente por *Criptococcus neoformans*. Otras levaduras son incapaces de utilizar como fuente de nitrógeno a la creatinina. Este sustrato mantiene un grado de acidez adecuado para la vida de *Criptococcus neoformans* e inconveniente para una gran cantidad de microorganismos competidores (33).
7. A temperatura ambiente, las células permanecen viables y virulentas aún después de año y medio de almacenamiento. La variedad inócua de *Criptococcus*

no crece a 37 grados centígrados.

La sobrevivencia aumenta si se protege de la luz solar directa y de temperaturas elevadas, sin embargo, llama la atención que es incapaz de reproducirse en animales cuya temperatura corporal esté por encima de 40 grados centígrados (33).

G. EPIDEMIOLOGÍA:

Es una enfermedad que está ampliamente distribuida por todo el mundo, en zonas tropicales y templadas (35). Esta enfermedad es poco frecuente, está exclusivamente confinada a los mamíferos.

La enfermedad se presenta en ambos sexos, con ligero predominio en el sexo masculino, a una relación inferior de 2 a 1 y todas las razas son susceptibles (36).

La enfermedad ha sido encontrada en todas las edades, siendo más frecuente entre los 40 y 60 años.

El *Criptococcus neoformans* existe como saprófito en la naturaleza; en nuestro medio esto se ha comprobado (33).

El germen se ha aislado de frutas, leche, varios animales y sus deposiciones principalmente de paloma y materiales contaminados con estas excretas como nidos, cornisas, cúpulas y torres de edificios (15). Aunque los pájaros no sufren infección general.

Se han señalado epidemias de mastitis en ganado vacuno y criptococcosis espontánea en vacas, caballos, perros, gatos, leopardos y otros animales (35).

Se han efectuado estudios epidemiológicos que sugieren que ciertas ocupaciones, por ejemplo, las que requieren contacto con aves, están más predispuestas a la enfermedad

(36). Así como las personas que han recibido tratamiento prolongado con corticosteroides, antibióticos, agentes citotóxicos; asociaciones a enfermedades debilitantes como linfoma, leucemia, Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoidosis, diabetes mellitus, tuberculosis, enfermedad renal, lupus eritematoso (3).

El mecanismo de infección es desconocido, y no se ha podido demostrar que la transmisión sea de hombre a hombre o de animal a hombre. Se acepta un origen exógeno, posiblemente a partir del suelo y un origen endógeno, aunque no han podido ser aislados con suficiente frecuencia especies virulentas de piel, mucosas y heces del hombre, para apoyar el concepto de una fuente endógena de infección (31), (32). Hasta que otras fuentes de infección sean descubiertas es razonable asumir que la exposición al estiércol de paloma es la más importante.

Se acepta que la puerta de entrada más frecuente es la pulmonar al inhalar las levaduras. También puede ser adquirida por vía digestiva a través de frutas fermentadas o leche contaminada (31).

No hay datos exactos sobre prevalencia e incidencia de esta enfermedad, Littman y Scheierson estiman que en la ciudad de Nueva York ocurren anualmente entre 5,000 y 15,000 infecciones subclínicas de criptococcosis pulmonar. Desde el punto de vista epidemiológico la enfermedad puede compararse con la coccidioidomicosis y la histoplasmosis (36). En Estados Unidos de Norte América la mortalidad son para las 3 micosis aproximadamente iguales (65 por año) (36).

H. INMUNOLOGIA:

La ocurrencia de lesiones pulmonares cerradas, removidas por sospecha de carcinoma o descubiertas accidentalmente y la frecuencia con que el hombre puede ser expuesto al *Criptococo neoformans*, sugiere alguna forma de resistencia a

la infección. No hay aún pruebas de que una primoinfección o una infección subclínica, inmunice al hombre para futuras exposiciones como se observa en histoplasmosis. Esta posibilidad no puede ser excluida tampoco (44).

I. ANATOMIA PATOLOGICA:

En el cerebro, el cuadro es el de una leptomeningitis crónica, con meninges engrosadas, adheridas a la corteza cerebral, que muestran lesiones granulomatosas focales o difusas. La superficie del cerebro puede mostrar pequeñas depresiones.

El espacio sub-aracnoideo contiene exudado mucoso.

En casi la mitad de los casos está afectada la corteza cerebral, las lesiones a veces son granulomatosas, más a menudo quísticas y hay poca o ninguna reacción inflamatoria.

Las lesiones granulomatosas de meninges y cerebro contienen grandes cantidades de levadura incluidas en una matriz gelatinosa, por lo que le valió al hongo causal el calificativo de *Torula histolytica* (16). —ver Figura N° 1—

En el pulmón, el nódulo o granuloma criptococcósico solitario difiere del tuberculoma o histoplasma clásico; aunque puede ser bien circunscrito, usualmente no muestra la pared fibrosa, gruesa y laminada, anillos concéntricos o calcificación.

En infecciones progresivas de los pulmones se observan como granulomas miliares, pequeños abscesos, grandes lesiones sólidas o mucoides de neumonitis, en uno o más lóbulos (3), (22). —Ver figura N° 2—

Las lesiones de *Criptococo neoformans*, pueden mostrar el cuadro de un granuloma histiocítico puro (22).

En coloración hematoxilina-eosina, el hongo se observa azul pálido, el cuerpo tiene forma oval o esférica, sin estructuras internas visibles o pobremente definidas. El tamaño de la célula varía, sin incluir la cápsula oscila de 4-7 micras, pero pueden verse células de 2-15 micras o más.

Baker y Haugen clasifican la mayoría de las lesiones criptocóccicas en gelatinosas o granulomatosas. La primera sin reacción celular significativa y la segunda compuesta de macrófagos, células gigantes, linfocitos y estroma fibroso (44).

Usualmente no se observa necrosis, pero pueden verse nódulos pulmonares fibrocaseosos, ocurriendo ocasionalmente en la glándula adrenal. La necrosis probablemente es el resultado de proliferación del tumor interponiéndose así con el aporte de sangre, más que el resultado de algún tóxico específico producido por el hongo.

La identificación del Criptococo puede ser mejor estudiada con tinción de hematoxilina-eosina o la de musicarmín de Mayor.

Entre las estructuras erróneamente identificadas como Criptococo neoformans, están las concreciones minerales que ocurren en cerebro y pulmón. Las concreciones usualmente no se tiñen con el método de Giemsa. Otras estructuras confundidas con este hongo son los cuerpos de Russell, células inflamatorias hidrópicas con núcleo picnótico (44).

J. ACCION PATOGENA:

Las levaduras pueden penetrar por inhalación al sistema respiratorio y luego diseminarse por vía hematógena al sistema nervioso central. También se ha sugerido la vía gastrointestinal como puerta de entrada del Criptococo neoformans (16), (28), (31).



Foto No. 1. Criptococcoma Cerebeloso



Foto No.- 2. Se observan las lesiones macroscópicas de un lóbulo pulmonar, de una paciente venezolana con criptococcosis pulmonar.

La frecuente predilección del hongo por el sistema nervioso central, sin lesiones pulmonares aparentes, sugiere que la meningitis criptocócica puede ocurrir por diseminación directa del hongo desde la nasofaringe, o puede ser que las lesiones pulmonares que no se descubren en vida son muy discretas o no se busca con insistencia en necropsias (11).

K. FORMA CLINICA Y SINTOMATOLOGIA:

Pulmonar: como se dijo anteriormente, el hongo penetra al cuerpo por inhalación de las levaduras, lo cual puede producir lesión pulmonar con síntomas y signos o bien la lesión pulmonar puede ser asintomática. Muchas veces cura por encapsulamiento, formando un criptocoma y cura sin dejar ningún efecto residual.

Entre los síntomas pulmonares: tos, esputo escaso mucoso, pérdida de peso, febrícula, dolor pleurítico, sudores nocturnos, malestar general a veces hemoptisis (31)

Los signos físicos son los de una consolidación o derrame.

El diagnóstico de infección pulmonar se establece por cultivo de esputo, aspiración o biopsia bronquial (12).

En radiografía de pulmones se observa un nódulo solitario en campo pulmonar bajo, menos frecuente infiltración localizada o derrame pleural. Las lesiones miliares son raras, excepto en pacientes con linfomas. Existe poco o ningún crecimiento hilar.

La criptococcosis pulmonar puede ocurrir con ataque al sistema nervioso central. Se han reportado casos de pacientes con resecciones de tejido enfermo, han desarrollado más tarde meningitis criptocócica (12).

Sistema nervioso central: motiva signos de hipertensión intra-craneana o meningitis. El paciente se queja de cefalea más frecuente frontal, temporal y retro-orbital, ocurre en el 75 o/o de los casos (16), (28). Aunque el curso del ataque es usualmente insidioso y crónico, el paciente puede quejarse de desarrollo súbito de vértigo y vómitos (16).

Al examen físico el paciente se observa irritable, inquieto, confuso, no hay fiebre o ésta es discreta, pulso lento, nistagmus, diplopía, rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski positivos, reflejos patelar y aquiliano disminuidos o abolidos y en algunos casos hay hiperreflexia.

El papiledema severo puede requerir punción lumbar frecuente, para prevenir daño óptico irreversible.

Desórdenes del intelecto, afecto y franca psicosis son comunes y ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes con meningitis (16).

Ocasionalmente se manifiesta por signos focales individuales como hemiparesia, hemiplejía y ataxia.

Radiografía de cráneo: raramente se observa calcificación.

Líquido céfalo-raquídeo: la presión está aumentada, el líquido puede ser cristalino o ligeramente opalescente con o sin ninguna reacción celular, cuando la hay es con predominio de linfocitos; las proteínas están aumentadas, y la glucosa y cloruros bajos (16), (18).

El diagnóstico se hace encontrando la levadura en preparación de tinta china del líquido céfalo-raquídeo o bien por cultivo del mismo.

La Criptococcosis meníngea puede variar en su evolución de unos meses hasta 20 años. El curso usual es rápido y

marcado por deterioro progresivo; en los casos crónicos hay períodos de remisión e intervalos en los que puede hallarse el *Criptococo neoformans* en el líquido céfalo-raquídeo (16), (28).

Cutánea: se acompaña de enfermedad sistémica y va precedida de infección respiratoria en la mayoría de los casos. La lesión es papular, pústula acneiforme, o abscesos subcutáneos con ulceración. Las úlceras son únicas o múltiples, pueden semejar un carcinoma o goma. Las úlceras de mucosas pueden ser diseminación hematógena o extensión de una lesión cutánea. Las lesiones mucosas nasales u orales pueden ser nódulos, granulomas o úlceras superficiales (16).

Osea: se asocia a dolor e inflamación de varios meses, la lesión se expande lentamente sin reacción perióstica. Son osteolíticas y se extienden a la piel por vecindad o después de manipulación quirúrgica. El hongo puede hallarse en el pus viscoso, que se forma al proliferar éste (5).

La lesión ósea es poco frecuente, según las investigaciones de Burch ocurren en el 10 o/o de los casos que han sido reportados (5).

Visceral: cualquier órgano o tejido está sujeto a la invasión. La participación visceral semeja a la tuberculosis. La lesión granulomatosa puede ser sintomática y aun histológicamente puede semejar un cáncer.

Las lesiones oculares incluyen retinitis, papiledema, uveítis, queratitis (16).

La endocarditis es manifestación rara.

Se ha reportado un caso de *Criptococcosis* de forma tumoral con localización en el abdomen de una mujer venezolana (11).

L. DIAGNOSTICO:

1. Clínico: como veremos, las manifestaciones clínicas sugieren otras posibilidades diagnósticas, además el hecho de que el médico no tiene en mente una enfermedad micótica lo hacen menos posible.

El diagnóstico clínico no puede hacerse sin ayuda del laboratorio.

2. Laboratorio:

a. **Preparaciones en tinta china:** se coloca una gota de tinta china en una lámina limpia, se agrega y mezcla una gota de líquido céfalo-raquídeo, observando células esféricas con cápsula características del *Criptococo neoformans*. La cápsula aparece como un halo entre la célula y la tinta (16). —Ver figuras N^{os} 3 y 4—

Esta preparación en tinta china, diferencia al *Criptococo* de los linfocitos, con los cuales se confunde a veces.

Corrientemente la tinta china se contamina con bacterias, treponemas, difteroides u otros organismos, si es así, o hay aglutinación de partículas de carbón, debe reemplazarse la tinta china.

Si el hongo no es hallado en forma inmediata, el líquido céfalo-raquídeo debe ser centrifugado por diez minutos a tres mil revoluciones por minuto.

Pus o esputo deberán ser mezclados con hidróxido de sodio al 10 o/o antes del examen.

b. **Cultivo:** el cultivo puede hacerse del esputo, líquido céfalo-raquídeo, lavado gástrico, exudado pleural, faríngeo, rectal, vaginal, o de las lesiones cutáneas.

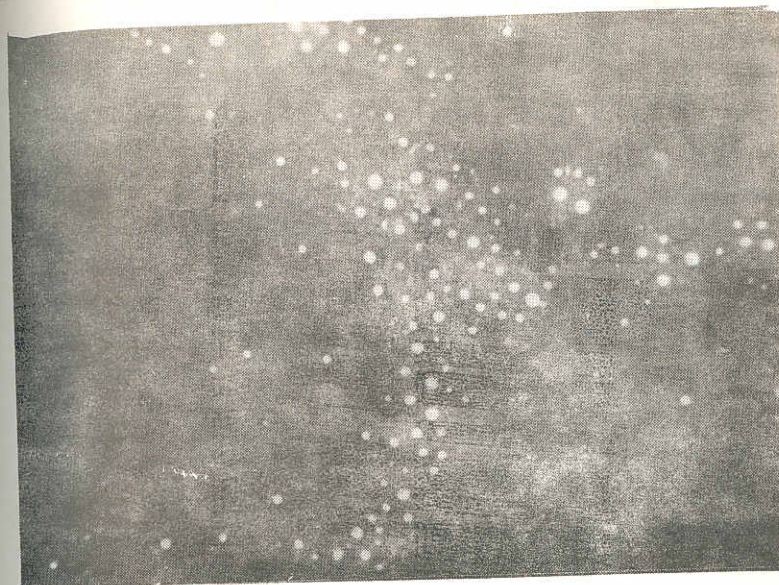


Foto No. 3. Preparación en tinta China.
Se observa el *Criptococo neoformans*

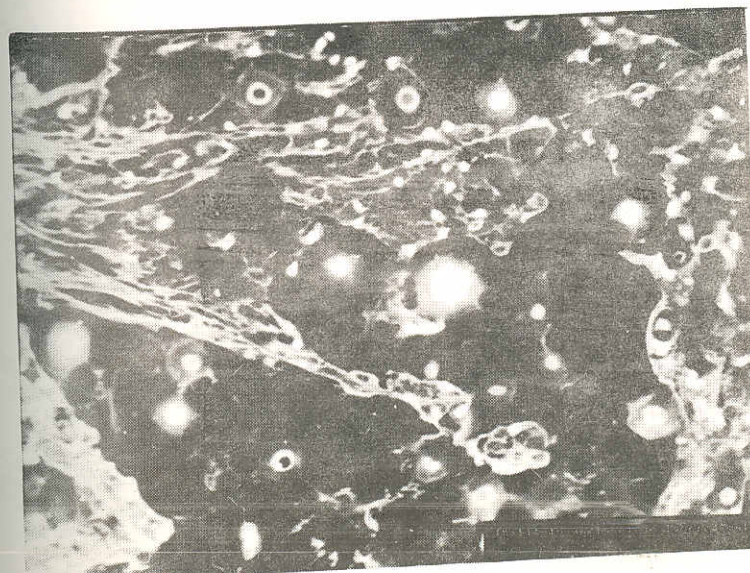


Foto No. 4. — *Criptococo neoforma* en pulmón.

Se utiliza Agar glucosa-Neo-peptona u otro medio que contenga 1-2 o/o de azúcar, a 20 y 37 grados centígrados (31).

Cultivos a 20 grados centígrados:

En el medio glucosado de Sabouraud da una colonia elevada, lisa, brillante, consistencia mucoide que en posición vertical se desliza hacia el fondo a los 7 días.

En el medio de Littman Oxgall Agar, crece más lentamente, al principio son azules debido al cristal violeta del medio, luego son gris rosadas. Tiene consistencia mantecosa, al inicio es difícil diferenciarlo de *Cándida albicans*, es necesario esperar un tiempo para que dé la apariencia mucoide.

Cultivos a 37 grados centígrados:

En el medio glucosado de Sabouraud, aparecen colonias brillantes, mucoides, blancas que gradualmente toman color crema a canela brillante. La variedad innocuos no crece a 37 grados centígrados.

En el medio de Littman agar sangre hígado-bazo-glucosa, el crecimiento es más rápido, a las 24 horas hay colonias circulares, densas, color crema que con el tiempo se intensifica el color.

Han sido reportados otros medios para aislamiento de *Criptococo neoformans*, conteniendo citrato férrico, descritos por Blank y Pulverer (26), (40), (13).

El medio del cultivo de *Guizotia abyssinica* es muy efectivo, en su composición entra un triturado de la semilla de la planta *Guizotia abyssinica*. Esta semilla de color negro, es selectivamente utilizada por el *Criptococo neoformans* el que se desarrolla produciendo colonias negras, fácilmente

distinguibles de aquellas constituidas por otras levaduras (32).

c. Inoculación: el animal de elección es el ratón, aproximadamente de 45 días. La inoculación intra-cerebral de 0.02 a 0.04 mililitros de una suspensión de cultivo, del quinto al catorceavo día produce infección y la muerte del animal. La invasión micótica del cerebro es inconfundible.

La inoculación intra-venosa mata al animal a las dos semanas. La vía intraperitoneal es la más cómoda, pero es más lenta y no tan letal. Si el animal no murió al mes se le sacrifica y se hacen preparaciones con el hígado, bazo, cerebro.

d. Biopsia: a veces es esencial la biopsia, para el diagnóstico de infección pulmonar u ósea. Puede utilizarse mucicarmin que tiñe el polisacárido capsular del *Criptococo* para diferenciarlo del *Histoplasma capsulatum*.

3. Serología:

El serodiagnóstico ha sido generalmente insatisfactorio. Se asume que el *Criptococo* es débilmente antigénico (31). Desde 1961 se han mejorado pruebas de aglutinación de látex, prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes, aglutinación en tubo y preparados de criptococcina, usando una combinación de ellas se pueden detectar aglutininas y anticuerpos en forma exitosa (1), (4), (23), (30), (37), (41).

Si ha sido posible demostrar en el líquido céfalo-raquídeo de pacientes con criptococcosis meníngea la presencia de material capsular del hongo que es precipitado en presencia de sueros anti-criptococo neoformans preparados en animales (21). Estas técnicas aún deben considerarse en proceso de investigación.

La posibilidad de que existan infecciones sub-clínicas, ha sido reportado por algunos investigadores quienes han

detectado anticuerpos circulantes contra *Criptococo neoformans* en personas sanas (29), (41).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL;

La *Criptococcosis* pulmonar debe diferenciarse de la tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis.

La *Criptococcosis* meníngea debe diferenciarse de la meningitis aséptica, abscesos cerebrales, meningitis tuberculosa, meningitis coccidioides, meningitis bacteriana mal tratada.

M. PRONOSTICO:

Es posible que la *Criptococcosis* pulmonar tenga un buen pronóstico. La curación de la lesión cutánea sin recurrencia puede indicar que en algunos pacientes la lesión de la piel represente una diseminación transitoria, o autolimitada de la enfermedad.

La diseminación visceral amplia y la *criptococcosis* meníngea tienen un pronóstico muy pobre.

Hay que hacer énfasis que todos los pacientes con *Criptococo neoformans* en el esputo deben tener análisis de líquido céfalo-raquídeo. La presencia de *Criptococo neoformans* en líquido céfalo-raquídeo cambia el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad (44).

La *Criptococcosis* del sistema nervioso central es enfermedad fatal, a menos que sea tratada a tiempo. La presencia de enfermedad de Hodgkin o diabetes mellitus empeora el curso de la infección.

El curso crónico pero fatal es marcado por intervalos de remisión y exacerbación (44).

N. TRATAMIENTO:

Actualmente se utiliza anfotericina B, un antibiótico fungostático, muy tóxico, puede producir en el riñón degeneración tubular y alteraciones en la membrana de los glóbulos rojos.

La vía intratecal se recomienda 1 miligramo disuelto en 3 mililitros de líquido céfalo-raquídeo, dos veces por semana.

Los efectos secundarios de la vía intratecal son: hiperpirexia, aracnoiditis, paraplejía, parestesias, parálisis temporal de la vejiga. Estos efectos son reversibles (31).

La vía intravenosa se recomienda en dosis no mayores de 1 miligramo por kilo de peso, diariamente o en días alternos. La primera dosis debe ser de 0.25 miligramos por kilo de peso disuelta en 500 mililitros de suero glucosado al 5 o/o, para que la anfotericina no se precipite; la segunda dosis se aumentará a 0.40 miligramos por kilo de peso hasta alcanzar 1 miligramo por kilo de peso.

Efectos secundarios por vía intravenosa: tromboflebitis a nivel de la inyección, trastornos renales como azoemia, trastornos en la concentración de orina, hematuria microscópica con cilindros granulosos. Cuando el nitrógeno de urea aumenta de 40 miligramos o/o el tratamiento debe suspenderse, reiniciándose cuando se aproxima a niveles normales. La anemia es normocítica normocrómica, hay hipocaliemia, fiebre, náusea, vómitos, anorexia, ansiedad.

La anfotericina B se absorbe mal por vía gastro-intestinal.

Los salicilatos, antihistamínicos, corticosteroides y la heparina disminuyen la gravedad o la frecuencia de los efectos secundarios.

Con 1.5 a 2 gramos de anfotericina B es suficiente para

curar un paciente, se recomienda no suspender el tratamiento mientras existan levaduras viables en el líquido céfalo-raquídeo (28). Cuando la concentración de proteínas en el líquido céfalo-raquídeo es menor de 75 miligramos o/o, la anfotericina B no atraviesa la barrera meníngea, recomendándose la vía intratecal (28).

Se ha utilizado la anfotericina B, en combinación con un agente antineoplásico como la 5 fluorcitosine (39) que actúan sinérgicamente, por virtud de la habilidad de la anfotericina B de incrementar la permeabilidad de la membrana celular de la levadura.

También se aconseja la administración de gamma-globulina en pacientes que padecen de enfermedad reticular (31).

Algunos investigadores recomiendan que la dieta sea pobre en tiamina, ya que el *Criptococo* necesita de tiamina, para la síntesis de su cápsula (31).

El tratamiento quirúrgico de las lesiones pulmonares, nerviosas y cutáneas que están circunscritas en muchos casos ha sido radical (12).

En lesiones pulmonares limitadas se efectúa lobectomía o neumonectomía (22). La radioterapia no ha convencido y la vacuoterapia es inoperante.

IV. MATERIAL Y TECNICAS DE INVESTIGACION

Para la elaboración de este trabajo se hizo una revisión de las historias clínicas con el diagnóstico de Criptococcosis, en la República de Guatemala. Se encontraron un total de tres.

Se recopilaron los siguientes datos: edad, sexo, ocupación, procedencia, lugar de origen, motivo principal de consulta, signos físicos positivos y tratamiento.

La bibliografía que se utilizó fue tanto extranjera, como nacional, la cual se indica al final de este trabajo.

La misma fue obtenida de los siguientes lugares:

1. Biblioteca de la facultad de Ciencias Médicas.
2. Biblioteca de la facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
3. Biblioteca del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
4. Biblioteca del Instituto Nutricional de Centro América y Panamá.

V. PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

OBSERVACION CLINICA OBTENIDA DEL HOSPITAL NACIONAL DE SAN MARCOS

HOSPITAL NACIONAL SAN MARCOS

Sala Medicina de Hombres.

DATOS GENERALES:

Nombre: E.P.R., masculino, soltero, sobre clínico 160/61.
Edad: 17 años, indígena, agricultor, originario de Tejutla y residente en Aldea San Isidro, Tejutla.

Fecha de admisión: 1o. de febrero de 1961. Número de estancias: 18.

MOTIVO DE CONSULTA:

Hace un mes tiene fiebre, no come y está adelgazando mucho, se queja de dolor de cabeza (relato de los familiares que lo condujeron cargado).

ANTECEDENTES:

Sin importancia.

HALLAZGOS FISICOS:

Sujeto desnutrido en estado de agotamiento muy acentuado, no responde al interrogatorio por su estado de decaimiento. Piel y mucosas pálidas.

Corazón, clínicamente normal. Pulmones aparentemente normales.

Existe contractura de los miembros inferiores, signo de Kernig positivo.

IMPRESION CLINICA:

Tuberculosis meníngea.

TRATAMIENTO INICIAL:

Reposo. Estreptomicina. Isoniazida 1 tableta 3 veces al día. Complejo B 1 cc. Se ordenaron exámenes de rutina y Rayos X del tórax.

HEMATIMETRIA:

Eritrocitos 3.000,000 por milímetro cúbico. Leucocitos 5,470 por milímetro cúbico.

HEMOGRAMA: Eosinófilos 1, Neutrófilos 68, Linfocitos 29, Monocitos 2, Neutrófilos: en c a y a d o 1, segmentados 67.

ORINA: densidad 1,010. Positiva para albúmina. El resto normal.

HECES: huevos de Ascaris lumbricoides y Necator americanus abundantes.

RAYOS X: Fluoroscopía del tórax normal. Negativo para sombras sospechosas de Tuberculosis.

LIQUIDO CEFALO-RAQUIDEO:

El examen serológico mostró una curva de meningitis. Líquido turbio, con coágulo. Reacción de Pandy positiva, el número de células es de 26 por milímetro cúbico, con predominancia de los polinucleares (muestra del líquido céfalo-raquídeo se manda a Laboratorio Bacteriológico de Sanidad, el día 17 de febrero de 1961).

EVOLUCION:

A su ingreso la temperatura era subnormal, al día siguiente fue de 37.2 grados centígrados, subió un poco más los días 3, 4, 5

para descender de nuevo, fluctuando entre 36 y 36.5 grados centígrados, hasta la terminación.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

Tuberculosis meníngea.

TRATAMIENTO MEDICO:

Estreptomicina por vía hipodérmica e intra-raquídea.

TERMINACION:

Fallecido el 18 de febrero de 1961 a las 17 horas y 30 minutos.

REPORTE DE LIQUIDO CEFALO-RAQUIDEO:

Examen directo se observan los criptococos, confirmado por el cultivo que lleva el número 695/61.

Nota: cuando el informe llegó, el paciente tenía varios días de haber fallecido. No se efectuó necropsia.

OBSERVACION CLINICA HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Sala de Medicina de Hombres.

DATOS GENERALES:

Nombre: M.O.J., historia clínica 17326-75, sexo masculino, edad 43 años, agricultor, ladino, unido, católico, originario de Santa Cruz Barillas, Huehuetenango y residente en el mismo lugar.

Fecha de admisión: 14 de octubre de 1975.

Número de admisiones: primera.

MOTIVO DE CONSULTA E HISTORIA:

Paciente referido del Hospital de Huehuetenango con impresión clínica de Meningitis o *Criptococo neoformans*, detectado por examen directo y cultivo, tratamiento instituido en ese lugar: sedación, y penicilina procaína. Paciente estuvo en el hospital de Huehuetenango durante 7 días.

La historia es referida por familiar, de 2 meses de rigidez de nuca, cefalea, fiebre, dolor y flaccidez de miembros superiores e inferiores del mismo tiempo de evolución.

ANTECEDENTES:

Cefaleas constantes y epistaxis cada vez que tiene cefalea de más o menos 1 año de evolución; últimamente ha bajado de peso.

HALLAZGOS FISICOS:

Signos visibles en límites normales, poco colaborador, rigidez de cuello, se queja de dolor a la movilización. Corazón normal. Pulmones hipoventilados. Abdomen: plano, depresible, doloroso, ruidos intestinales disminuidos en intensidad y frecuencia. Miembros inferiores: masas musculares disminuidas, dolorosas a la movilización, signo de Babinsky positivo en pie derecho, el izquierdo es dudoso. Lesiones erosivas en pene. Pares craneales normales, fondo de ojo difícil de evaluar, nistagmus bilateral.

IMPRESION CLINICA DE INGRESO:

1. Meningitis
2. Balanitis.

TRATAMIENTO INICIAL:

Reposo en cama, soluciones dextrosas, penicilina cristalina intravenosa.

EXAMENES DE LABORATORIO DE INGRESO:

Hemoglobina 14.1 miligramo o/o, Hematócrito 45 o/o, Glóbulos blancos 6,650 por milímetro cúbico, Velocidad de sedimentación 33 milímetros a la hora, Glicemia 101 miligramo o/o, VDRL: negativo, Nitrógeno de urea 8 miligramos o/o, Creatinina 0.6 miligramos o/o, Líquido céfalo-raquídeo turbio, Sedimento con sangre, Pandy negativo, Glucosa 68 miligramos o/o, Proteínas no alcanzó, Cloruros 163 miliequivalentes por litro; Citológico: abundantes eritrocitos; Bacteriológico no hay colorantes; Orina: densidad 1,015, turbio, sedimento abundante, Ph ácido, Leucocitos 50-60 por campo, Epitelio xx, Bacterias xx. Radiografía de tórax sin evidencia de patología.

OTROS EXAMENES DE LABORATORIO DURANTE SU ESTANCIA:

Segunda punción lumbar: proteínas 136 miligramos o/o, glucosa 12.77 miligramos o/o, cloruros 115 miliequivalentes por litro, citológico 455 células por milímetro cúbico, 5 leucocitos, 450 eritrocitos con 2 o/o de crenocitos, sugiere punción traumática. Gram negativo, preparación en tinta china: levaduras encapsuladas características de *Criptococo neoformans*. Tercera punción lumbar: sedimento nulo, proteínas 113 miligramos o/o, glucosa 10 miligramos o/o, cloruros 145 miliequivalentes por litro, abundantes linfocitos, al examen directo se observan las levaduras encapsuladas, Gram negativo, Pandy positivo, dos cultivos de líquido céfalo-raquídeo, se aisló *Criptococo neoformans*, urocultivo más de 100,000 colonias de *Enterobacter* sensible a Gentamicina, Tobramicina.

El nitrógeno de urea con valores que variaron de 8 a 85.28 miligramos o/o; prueba de aglutinación de látex en líquido céfalo-raquídeo título 1:512, en suero 1:256, prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes negativo, prueba de aglutinación en tubo: negativo.

Radiografía de tórax: proceso neumónico en ambos campos pulmonares.

Radiografía de cráneo: poca definición de la silla turca y la

fosa hipofisaria agrandada, hallazgos sugieren hipertensión intracraneana, no se descarta lesión ocupativa a ese nivel.

Electrocardiograma N° 113094: taquicardia sinusal.

TRATAMIENTO MEDICO:

Anfotericina B intravenosa e intratecal, 5 fluorcitocina vía oral, gentamicina intramuscular, piridoxina, fenergán, penicilina, procaína y cristalina, heparina intravenosa, calamina local.

EVOLUCION:

Paciente presentó picos febriles, al inicio mostró mejoría, pero luego presentó área adematizada, con rubor y calor en miembro superior e inferior izquierdo, proceso bronconeumónico, falleciendo el 10 de noviembre de 1975 a las 5:00 horas por paro respiratorio secundario a cuadro pulmonar agudo.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

1. Meningitis a *Criptococo neoformans*
2. Bronconeumonía
3. Balanitis.

NECROPSIA:

N° 643-75: cerebro pesa 1,275 gramos, con contenido purulento en la superficie y en la base, congestión de los vasos.

DIAGNOSTICO MICROSCOPICO:

Meningitis a *Criptococo neoformans*
Neumonía bilateral? ?

OBSERVACION CLINICA

HOSPITAL PRIVADO SAN PEDRO

HOSPITAL PRIVADO SAN PEDRO

Sala Medicina de Mujeres.

DATOS GENERALES:

Nombre: A.F. de P., sexo femenino, casada, edad 62 años, ladina, oficios domésticos, católica, originaria de Cuilapa, Santa Rosa y residente en esta capital.

Fecha de ingreso: 20 de diciembre de 1975.

MOTIVO DE CONSULTA E HISTORIA:

Cefalea occipital sin irradiación de más o menos 1 mes de evolución; hace 2 días dificultad para la marcha, debilidad de miembro inferior derecho y dolor de miembros inferiores (historia referida por familiar).

ANTECEDENTES:

Diabética de más o menos 1 año de evolución.

HALLAZGOS FISICOS:

Paciente consciente, orientada en tiempo y espacio, sumamente intranquila, afebril, presión arterial 140/60. Cabeza normal. Ojos: asimetría pupilar bilateral, no responden a la luz, no se efectuó fondo de ojo. Cara: desviación de la comisura lateral labial a la izquierda, ptosis palpebral derecha, disminución de la sensibilidad en hemi-cara derecha. Cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Miembros inferiores: con buenos movimientos, reflejos disminuidos, buena sensibilidad profunda y superficial, no hay signos de localización.

IMPRESION CLINICA DE INGRESO:

Neuropatía diabética
Parálisis facial periférica.

TRATAMIENTO INICIAL:

Dieta de diabético, nootropil, aspirina, lisalgil, epamín.

EXAMENES DE LABORATORIO DE INGRESO:

HEMATIMETRIA: glóbulos rojos: 4.440,000 por milímetro cúbico, leucocitos 6,000 por milímetro cúbico, hemoglobina: 14.3 gramos, hematocrito: 42 o/o, eritrosedimentación 15 milímetros a la hora, fórmula: cayados 2, segmentados 67, linfocitos 31. Orina: ligeramente turbia, densidad 1.016, sedimento abundante, células epitales abundantes, leucocitos 10-12 por campo.

OTROS EXAMENES DURANTE SU ESTANCIA:

A los 6 días de su ingreso se le efectuó punción lumbar: presión 25 milímetros de agua, turbio, proteínas 72 miligramos o/o, glucosa 32.2 miligramos o/o, cloruros 120 miliequivalentes por litro, citológico 12 células por milímetro cúbico, bacteriológico negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes. Segunda punción lumbar: líquido céfalo-raquídeo persiste un poco turbio, presión 16 centímetros de agua, proteínas 57 miligramos, glucosa 30 miligramos o/o, cloruros 115 miliequivalentes por litro, citológico 8 células por milímetro cúbico, bacteriológico negativo. Tercera punción lumbar: el líquido céfalo-raquídeo persiste turbio, proteínas y glucosa similares a los anteriores. Preparación con tinta china se observan las levaduras con gemación y cápsula, sugestivo de *Criptococo neoformans*. Gram y Ziehl Neelsen negativo, no hay células inflamatorias. Cultivo de líquido céfalo-raquídeo positivo para *Criptococo neoformans*.

Urea total: 20 miligramos o/o, creatinina 1.1 miligramo o/o, proteínas y relación albúmina-globulina en límites normales, cuerpos cetónicos negativos en sangre y orina, sodio, potasio y

cloruros en sangre en límites normales, glicemia varió de 110 a 300 miligramos o/o. Electroencefalograma no evidencia patología.

EVOLUCION:

Unicamente presentó fiebre por 2 días de 38-39 grados centígrados. Paciente presentó equimosis generalizada por lo que se pensó en una meningococcemia.

Otras posibilidades diagnósticas que se tuvieron antes de hacer el diagnóstico definitivo fueron: meningitis bacteriana parcialmente tratada, meningitis aséptica, encefalitis, meningitis tuberculosa, tumor cerebral, absceso cerebral, diabetes insípida.

Paciente con el uso de vasodilatadores cerebrales y esteroides mejoró, pero luego presentó diuresis deficiente, entró en inconsciencia, en estado de hipoglicemia hasta fallecer por paro cardiovascular irreversible.

TRATAMIENTO MEDICO:

Ampicilina por vía oral e intravenosa, epamín por vía oral e intravenosa, colimicina intramuscular, iridus intramuscular, bactrim por vía oral, kaon vía oral, effortil vía oral, estreptomina intramuscular, unicap T por vía oral, nootropil vía oral e intravenosa, redoxón vía oral, ackrinor ampollas por vía intravenosa, insulina subcutánea, trofodermine aplicación local, micostatín bucales, decadrón vía intramuscular, depomedrol intratecal, gantrisin por vía intravenosa.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

Meningitis a *Criptococo neoformans*.

TERMINACION:

Falleció el 12 de enero de 1976.

No se efectuó necropsia.

VI. TABULACION DE RESULTADOS

Los casos clínicos de criptococcosis se tabularon según sexo: cuadro No. 1; edad, cuadro No. 2; ocupación, cuadro No. 3; lugar de procedencia, cuadro No. 4; motivo principal de consulta, cuadro No. 5; signos físicos positivos de ingreso, cuadro No. 6; según antecedentes, cuadro No. 7; resultado químico del líquido céfalo-raquídeo, cuadro No. 8; preparación de tinta china y cultivo de líquido céfalo-raquídeo, cuadro No. 9, pruebas serológicas de criptococcosis, cuadro No. 10; diagnóstico de ingreso, cuadro No. 11; tratamiento, cuadro No. 12.

Cuadro No. 1

<u>Sexo</u>	<u>No. casos</u>
Masculino	2
Femenino	1
Total:	3

Cuadro No. 2

<u>E d a d</u>	<u>No. casos</u>
De 15 a 44 años	1
De 45 años en adelante	2
Total:	3

Cuadro No. 3

<u>Ocupación</u>	<u>No. casos</u>
Agricultor	2
Ama de casa	1
Total:	3

Cuadro No. 4

<u>Lugar de procedencia</u>	<u>No. casos</u>
Huehuetenango	1
Santa Rosa	1
San Marcos	1
Total:	3

Cuadro No. 5

<u>Motivo principal de consulta</u>	<u>Frecuencia</u>
Cefalea	3
Flaccidez y dolor de miembros inferiores y superiores	3
Rigidez de cuello	1

Cuadro No. 6Signos físicos
positivos de ingreso

	<u>Frecuencia</u>
Intranquilidad	1
Agotamiento físico	1
Anisocoria	1
Desviación de la comisura labial	1
Ptosis palpebral derecha	1
Reflejos Patelar y Aquiliano, disminuidos	1
Contractura de miembros inferiores	1
Rigidez de cuello	1
Babinsky positivo	1

Cuadro No. 7Antecedentes

	<u>Frecuencia</u>
Diabetes mellitus	1
Cefaleas constantes	1
Pérdida de peso	1
Fiebres	1

Cuadro No. 8

	<u>Frecuencia</u>
Líquido céfalo-raquídeo	
Proteínas altas	3
Glucosa baja	3
Cloruros normales	3
Células: linfocitos	1
Polinucleares	1
Reacción de Pandy positivo	2

Cuadro No. 9

	<u>Frecuencia</u>
Líquido céfalo-raquídeo	
Método de la tinta china, positivo a <i>Criptococo neoformans</i>	3
Cultivo positivo para <i>Criptococo neoformans</i>	3

Cuadro No. 10

	<u>No. casos</u>
Pruebas serológicas	
Prueba de aglutinación de látex positivo en líquido céfalo-raquídeo	1
Prueba de aglutinación de látex positivo en suero	1

Cuadro No. 11

	<u>Frecuencia</u>
Diagnóstico de ingreso	
Tuberculosis meníngea	1
Meningitis a hongos	1
Neuropatía diabética y parálisis facial periférica	1

Cuadro No. 12

Tratamiento	Frecuencia
Anfotericina B	1
Antibióticos	3
Vasodilatadores	1
Insulina	1

VII. DISCUSION

El presente trabajo se llevó a cabo haciendo un estudio retrospectivo, de los tres casos de criptococcosis comprobados por examen de laboratorio.

Encontrándose 2 pacientes pertenecientes al sexo masculino y uno al sexo femenino; aunque no se puede obtener datos estadísticos por la muestra tan pequeña, el dato es similar al encontrado en estudios epidemiológicos, donde hay predominio del sexo masculino (36), (35), (10). La edad más frecuente fue de 45 años en adelante, dato que concuerda con las estadísticas, donde es más frecuente entre los 40 y 60 años (16), (31), (33), (44).

Los 3 pacientes procedían del interior de la república, no existen datos que indiquen si tuvieron contacto con palomas o materiales contaminados con las excretas de las mismas.

Como antecedente importante tenemos el de una paciente que padecía de Diabetes mellitus, este dato concuerda con los estudios epidemiológicos de que ciertas enfermedades debilitantes, predisponen a la enfermedad (3).

La cefalea de curso crónico, se encontró como motivo principal de consulta en los tres casos; al igual que en muchos reportes de estudios extranjeros (9), (16), (21), (28).

Los hallazgos de líquido céfalo-raquídeo fueron similares en los tres casos, con proteínas altas, glucosa disminuida y cloruros en límites normales. Preparaciones en tinta china y cultivos fueron positivos en los tres casos. Únicamente a un paciente se le efectuó prueba de aglutinación de látex en líquido céfalo-raquídeo y suero, con resultados positivos. Sólo un paciente recibió tratamiento con anfotericina B.

Como podemos observar dos de los tres pacientes, ingresaron

con impresión clínica equivocada y no se tuvo en mente una enfermedad micótica. Tal lo vemos en el paciente de San Marcos, con impresión clínica de tuberculosis meníngea, recibiendo tratamiento con tuberculostáticos, sin tener un frote o cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes, fue un hallazgo encontrar el *Criptococo neoformans* en el líquido céfalo-raquídeo.

El otro caso clínico de la paciente con antecedente de diabetes mellitus, con impresión clínica de ingreso equivocado de una neuropatía diabética y parálisis facial periférica, fue un hallazgo el encontrar al *Criptococo* en preparación de tinta china y cultivo. Otras posibilidades diagnósticas que se tuvieron antes de hacer el diagnóstico definitivo fueron: meningococcemia, ya que la paciente presentó equimosis generalizada. Meningitis bacteriana parcialmente tratada, meningitis aséptica, encefalitis, meningitis tuberculosa, tumor o absceso cerebral. Por no tener un diagnóstico exacto se dio una variedad de medicamentos inútiles como los siguientes: estreptomycin, colimicina, epamín, vasodilatadores, decadrón, depomedrol. El estado general de la paciente desmejoró notablemente hasta fallecer. No recibió tratamiento con anfotericina B.

El paciente referido de Huehuetenango, ya venía con diagnóstico de meningitis a *Criptococo neoformans*, confirmado por cultivo. Nos agrada observar que en este paciente sí se tuvo en mente una enfermedad micótica y se estudió y se dio tratamiento como tal. Pero por el mal estado general del paciente y la complicación broncopulmonar, el paciente desmejoró hasta fallecer.

Con todo lo anterior se confirma mi hipótesis de que la *Criptococcosis* es una enfermedad que existe en nuestro medio, pero que el diagnóstico pasa inadvertido por el médico, o es confundida con otras enfermedades.

VIII. CONCLUSIONES

1. El *Criptococo neoformans*, existe como saprófito en nuestro medio.
2. Se encontraron tres casos de *Criptococcosis neuromeníngea*, confirmados con exámenes de laboratorio.
3. La *Criptococcosis* es una enfermedad micótica que pasa inadvertida por el médico o es confundida con otras enfermedades.
4. Es determinante en toda meningitis, encontrar el agente etiológico, ya que de ello depende el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

IX. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda al estudiante de medicina y al médico general, tener presente a la *Criptococcosis* en el diagnóstico diferencial de las meningoencefalitis sub-agudas.
2. Se recomienda que en toda meningoencefalitis sub-aguda y crónica, se haga el examen del líquido céfalo-raquídeo en preparación de tinta china como un examen de rutina.
3. Las personas que están más predispuestas a la enfermedad, son las que tienen contacto con palomas, las que han recibido tratamiento prolongado con corticosteroides, antibióticos, agentes citotóxicos, así como las personas que padecen de trastornos metabólicos, discrasias sanguíneas, enfermedades infecciosas crónicas, incluyendo otras micosis. Se recomienda efectuar pruebas cutáneas, que demuestren hipersensibilidad, cuando éstas den resultados satisfactorios.
4. El tratamiento de la *Criptococcosis* es en la actualidad la anfotericina B, por lo que se recomienda tener presente sus efectos tóxicos.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Atkinson, A.J. & Bennet, J.F. Experience with a new skin test antigen prepared from *cryptococcus neoformans*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 97: 637-643, 1968.
2. Ajello, L. Occurrence of *cryptococcus neoformans* in soils. *Am. J. Hyg.* 67: 72-77, 1958.
3. Bennington, J.L., et al. Increased susceptibility to cryptococosis following steroid therapy. *Dis. Chest.* 45(3): 262-264, March 1964.
4. Bindschadler, D.D., and Bennett, J.E. Serology of human cryptococosis. *Ann. Intern. Med.* 69: 45-52, 1968.
5. Burch K.H., et al. *Cryptococcus neoformans* as a cause of lytic bone lesions. *JAMA* 231 (10): 1057-9, Mar. 75.
6. Bardana, E.J., Kaufman, L., Benner, E.J. Amphotericin B and cryptococcal infection. *Arch. Intern. Med.* 122: 517-520, 1968.
7. Baker, R.D. The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 65(1): 83-92, Jan. 76.
8. Bolmer, G.S., et al. Phagocytosis of *cryptococcus neoformans* by alveolar macrophages. *Infect Immun.* 11(1): 73-9, Jan. 75.
9. Butler, W.T., et al. Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 270: 59-67, 1964.
10. Cabrera, M.A. *Criptococcosis humana primer caso confirmado en Guatemala.* Boletín Sanitario de Guatemala 1(1): 1-7, Julio-Sept. 1961.

- 11 Campins, H., et al. Cryptococcosis in Venezuela. Comments on a clinical case with unusual location. *Mycopathologia* 55(3): 153-7, June 75.
- 12 Campbell, G.D. Primary pulmonary cryptococcosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 94: 236-243, 1966.
- 13 Damsker, B., and Bottone, E.J. Recovery of cryptococcus neoformans from modified dubos liquid medium utilized for isolation of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 1: 393-394, 1975.
- 14 Drevets, C.C., et al. Therapeutic usefulness-5 fluorocytosine a new anti-fungal agent. *Kans Med Soc.* 76(5): 103-112, May 75.
- 15 Emmons, C.W. Prevalence of cryptococcus neoformans in pigeon habitats. *Public Health Rep.* 75: 362, 1960.
- 16 Fetter, B.F., et al. Mycoses of the central nervous system. Baltimore, Md. The Williams & Wilkins Co., pp. 89-101, 1964.
- 17 Godoy, G., et al. Aislamiento de cryptococcus neoformans de muestras de tierra colectadas en El Salvador. *Arch. Col. Med. El Salvador.* 19: 164-169, 1966.
- 18 Grover S., et al. Cryptococcal meningitis. *J. Postgrad Med.* 21(3): 151-6, July 75.
- 19 Gordon, M.A., and Wedder, D.K. Serologic test in diagnosis and prognosis of cryptococcosis. *JAMA* 197, 1966.
- 20 Gentry, L.O., and J.S. Remington. Resistance against cryptococcus conferred by intracellular bacteria and protozoa. *J. Infect. Dis.* 123: 22-31, 1971.
- 21 Goodman, J.S., et al. Diagnosis of cryptococcal meningitis.

- Value of immnologic detection of cryptococcal antigen. *N. Engl. J. Med.* 285: 434-436, 1971.
- 22 Haugen, R.K., Baker, R.D. The pulmonary lesions in cryptococcosis with special reference to subpleural nodules. *Amer. J. Clin. Path.* 24: 138, 1954.
 - 23 Hopfer, R.L., and Gröschel, D. Six-hour pigmentation test for the identification of cryptococcus neoformans. *Amer. Soc. Microbiol.* 96-98, 1975.
 - 24 Hubalex, Z. Distribution of cryptococcus neoformans in a pigeon habitat. *Folia Parasitol (Praha)* 22(1): 73-9, 1975.
 - 25 Hareder E.J. et al. Letter: treatment of fungal infections. *Arch. Intern. Med.* 135(9): 1269-70, Sep. 75.
 - 26 Hopfer, R.L., and F. Blank. Caffeic acid- containing medium for identification of cryptococcus neoformans. *J. Clin. Microbiol.* 2: 115-120, 1975.
 - 27 Hubalex, Z. Growth of cryptococcus neoformans in UV. irradiated excreta of pigeons. *Folia Microbiol (Praha)* 20(3): 231-5, 1975.
 - 28 Jiménez, L., Godoy, G. Criptococcosis neuromeningea, reporte del primer caso en El Salvador. *Arch. Col. Med.* 19: 103-108, 1966.
 - 29 Kobayashi, T., et al. Factors affecting experimental infection with cryptococcus neoformans in mice with special reference to and endotoxic substance of cryptococcus neoformans. *Mycopathologia* 55(1): 17-22, Feb. 75.
 - 30 Kink, J.N., Barboriak, J.J., & Kaufman, L. Cryptococcal antibodies in pigeon breeders disease. *J. Allergy* 41: 297-301, 1968.

- 31 Littman, M.L. "Cryptococcosis. Current concepts and therapy". Am. J. Med. 27(6): 976-998, 1960.
- 32 Mira, C., et al. Aislamiento de *Cryptococcus neoformans* a partir de materiales contaminados con excretas de palomas, en Medellín, Colombia. Antioquia Méd. 18: 33-40, 1968.
- 33 Mayorga, R., et al. Aislamiento de *Cryptococcus neoformans* de excretas de paloma en la ciudad de Guatemala. Revista del Colegio Médico. 22(3): 223-229, 1971.
- 34 Murphy, W.J., et al. Skin testing of guinea pigs and footpad testing of mice with a new antigen for detecting delayed hypersensitivity to *Cryptococcus neoformans*. Amer. Soc. for Microbiol., pp. 404-409, 1974.
- 35 Muchmore, H.G., et al. Ecología and epidemiología of cryptococcosis. International Symposium of Mycoses. Washington, D.C. 202-206, 1970.
- 36 Newberry, W.L., et al. Epidemiologic study of *Cryptococcus neoformans*. Ann. Intern. Med. 67: 724-732, 1967.
- 37 Reiss, F., et al. Immunological studies of the anticryptococcal factor of normal human serum. Mycopathologia 55(3): 175-8, June 1975.
- 38 Tsuchiya, T., et al. Rapid identification of *Cryptococcus neoformans* by serology. Sabouraudia. 2: 209-214, 1963.
- 39 Utz, J.P., et al. Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. J. Infect. Dis. 132: 368-373, 1975.
- 40 Vogel, R.A. Primary isolation medium for *Cryptococcus neoformans*. Appl. Microbiol. 18: 1100-1110, 1969.

- 41 Walter, J.E., and Jones, R.D. Serodiagnosis of clinical cryptococcosis. Am. Rev. Resp. Dis. 97: 275-281, 1968.
- 42 Wtrilley, T.H., et al. Pulmonary cryptococcosis in chronic lymphocytic leukemia. South Med. J. 69(1): 33-6, Jan. 76.
- 43 Walter, J.E. & Yee, R.B. Factor that determine the growth of *Cryptococcus neoformans* in avian excreta. Amer. J. Epid. 88: 445-450, 1968.
44. Chapter, A.P., et al. Cryptococcosis. Medical Mycology, 1974, pp. 186-203.

DR. Gilda Solorzano
GILDA ELIZABETH SOLORZANO ARCHILA

Jose Valle
Asesor.
DR. JOSE DEL VALLE MONCE

Eduardo Perez
Revisor.
DR. EDUARDO PEREZ

Julio Lora
Director de Fase III.

Carlos Lopez
Secretario General

Vo. Bo.

Carlos Mendez
Decano