

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **50**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2003**
January-March

Artículo:

Criptococosis en la era del sida

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Criptococosis en la era del sida

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, diagnóstico, epidemiología, tratamiento.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, diagnosis, epidemiology, treatment.

Recibido: 04/11/2002
Aceptado: 13/12/2002

Teodoro Carrada Bravo*

* Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Irapuato, Gto.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Teodoro Carrada Bravo
Av. Reforma No. 702 Fraccionamiento Gámez C.P. 36670,
Irapuato, Gto. México. E-mail: teocam@yahoo.es

Resumen

Cryptococcus neoformans produce meningitis en los pacientes inmunocomprometidos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Alrededor de 6 a 13% de todos los enfermos con sida son infectados por *Cryptococcus* y este hongo genera la infección oportunista de inicio en más de 50% de todos los enfermos con sida. *C. neoformans* es un hongo levaduriforme que se reproduce por medio de yemas y puede crecer a 37°C, e hidroliza la urea en el medio de agar de Christensen. Otro procedimiento del laboratorio útil se basa en la propiedad que tiene el hongo de producir un pigmento café oscuro (melanina) en un medio sintético con glucosa, creatina y semillas de Níger. Actualmente se dispone de sondas moleculares de DNA para la hibridación con el RNA de la levadura, es un método sensitivo y específico, y a futuro podría remplazar a los de identificación bioquímica. La prueba de aglutinación del látex permite reconocer la presencia del antígeno capsular en el líquido cefalorraquídeo, y cuando se puede obtener material de biopsias la criptococosis se diagnostica por histopatología y también por hemocultivo.

Agente etiológico. La criptococosis es una infección causada por el hongo levaduriforme *Cryptococcus neoformans*, que se reproduce por gemación y forma células redondas parecidas a levaduras (figura 1) dentro del huésped o en ciertos medios de cultivo, cada célula está rodeada por una gran cápsula de polisacáridos. El hongo crece con facilidad y forma colonias lisas de color

Summary

Cryptococcus neoformans produces meningitis in patients who are immunocompromised with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Between 6% and 13% of patients with AIDS are infected with *Cryptococcus*, and it is the initial opportunistic infection in about half of all AIDS cases. *C. neoformans* is an encapsulated yeast like fungus that reproduces by budding and grows at 37°C, it hydrolyze urea during growth on Christensen agar. Another useful laboratory procedure is based on the fungal property to produce dark brown pigment (melanin) in agar media made with glucose, creatinine and supplemented with Niger seeds. There are DNA probes for hybridization with RNA of organism, it is a very sensitive and specific method and may in future replace biochemical identification procedures. Latex agglutination test detects the polysaccharide capsular antigen in the cerebrospinal fluid, and when tissue specimens are obtained cryptococcosis may be diagnosed by histopathology and/or blood culture.

crema pálido en el medio de Sabouraud u otros medios sencillos a temperaturas de 20 a 37°C (figura 2); algunos medios de cultivo usados para aislar a los agentes de las tiñas contienen cicloheximida, que inhibe el crecimiento de *C. neoformans*. El microorganismo se identifica basándose en el aspecto macroscópico y microscópico y en los resultados de las pruebas bioquí-

micas. Las pruebas de la hibridación del ácido nucleico o de la producción de pigmento pardo en el Agar de semillas de Níger *Guizoitia abyssinica* pueden utilizarse también para identificarlo¹⁻⁵ (figura 3). Los micólogos suelen usar cuatro pruebas bioquímicas de asimilación: del inositol, de la creatinina, de la lactosa y del nitrato potásico.⁶⁻⁸ Además, crece casi siempre a 37°C, desdobra la urea en 4 horas y no es fermentador, ni forma pseudofilamentos o son muy rudimentarios.^{9,10} En el cuadro 1 se presenta las propiedades diferenciales del género *Cryptococcus*.

Hay cuatro serotipos de la cápsula del hongo, denominados A, B, C y D. También hay dos formas de apareamiento sexual, que cuando se cultivan conjuntamente forman un estado diploide transitorio llamado *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans* para los serotipos A y D, y *Filobasidiella neoformans*, var. *bacilliospora* para los serotipos B

y C (figura 4). Los microorganismos que no se cultivan en condiciones de apareamiento se denominan *C. neoformans* var. *neoformans* para los serotipos A y D, y *C. neoformans* var. *gattii* para los serotipos B y C; un medio simple y coloreado de color marrón distingue estas dos variedades.¹¹⁻¹³

Ecología y epidemiología. Las excretas de las palomas que se encuentran a la intemperie suelen contener los serotipos A o D (*C. neoformans* var. *neoformans*). *C. neoformans* var. *gattii* ha sido aislado en los desperdicios que rodean a los eucaliptos de las especies *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis* (figuras 5 y 6), y las cepas que han sido tipificadas, hasta ahora, son del serotipo B. La distribución de estas especies de eucaliptos en Australia coincide con la distribución de las infecciones debidas a *C. neoformans* var. *gattii* en dicho país. Se ha citado la elevada prevalencia de estos árboles en otros climas subtropicales para explicar la restricción relativa

Cuadro 1. Características fisiológicas y bioquímicas de *Cryptococcus*.³

Organismo	Ureasa	KNO ₃	Seudomicelio	Crecimiento a 37°C	Pigmento marrón	Cápsula	Patología en ratón	Asimilación											
								Dextrosa	Maltosa	Sacarosa	Lactosa	Galactosa	Melibiosa	Celobiosa	Inositol	Xilosa	Rafinosa	Trealosa	Dulcitol
<i>C. neoformans</i>	+	-	R	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>C. uniguttulatus</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
<i>C. albidus</i> var. <i>albidus</i>	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>C. albidus</i> var. <i>diffluens</i>	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. laurentii</i>	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. luteolus</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
<i>C. terreus</i>	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+
<i>C. gastricus</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-
<i>C. melibiosum</i>	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	d	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. flavus</i>	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. lactativorus</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ = Positiva R = ocasionalmente hifas raras d = débil.

de esas infecciones en los climas templados.^{10, 14, 15}

La criptococosis debida a *C. neoformans* var. *neoformans* es una complicación habitual de la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), habiendo aparecido en 6.2% de los 274,150 casos de sida comunicados al *Center for Diseases Control and Prevention* hasta septiembre de 1993. Los pacientes sometidos al trasplante de un órgano sólido o a un tratamiento con glucocorticoides, y quienes padecen sarcoidosis, también están más expuestos a las infecciones por *C. neoformans* var. *neoformans*. Casi todas las infecciones están causadas por el serotipo A, aunque el serotipo D aparece en 20% de los casos diagnosticados en Europa Occidental. La infección por la var. *gattii* suele aparecer en individuos previamente sanos.^{10, 14-16}

Hasta 1970, en los grandes hospitales de concentración de México DF se registraron sólo 25 casos de criptococosis, y en el material de necropsias hubo 13 diagnósticos confirmados por el examen histopatológico de un total de 22, 088 estudios *post mortem* (0.59 diagnósticos por 1,000) esto es, la enfermedad era rara y *Cryptococcus neoformans* se aisló en el excremento de las palomas *Columba livia* del panteón de San Fernando.¹⁴

En 380 pacientes con sida atendidos en el Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza" del IMSS, en México DF, del periodo comprendido del 1 de enero de 1984 al 30 del noviembre de 1988 hubo 23 casos (6%) con diagnóstico de criptococosis, establecido por cultivo del hongo en 22 (95.6%), y por tinción de tinta china en 18 (78.3%), hubo un caso de criptococcemia demostrada en el hemocultivo.¹⁵ En otra investigación ampliada del mismo centro hospitalario se observó en el lapso de 1980 a 1987 que hubo 2,121 casos de meningitis confirmados por aislamiento del agente causal y sólo 13 (0.6%) fueron causados por *C. neoformans*; en el periodo de 1988 a 1995 hubo 1,096 pacientes meningíticos y en 170 (15.5%) se confirmó la criptococosis, es decir, en el segundo periodo hubo

un incremento significativo de 12.2 veces en comparación con el periodo anterior, debido probablemente a la epidemia del sida.^{16, 17} En otra publicación, se refieren sólo 9 casos de criptococosis no asociados al sida, en un lapso de cinco años 1992-1997.¹⁸

En México, el hongo se aisló en 52 (20.7%) de 251 muestras de excremento de palomas en áreas urbanas, con proporción menor en las verduras, las frutas y el excremento de otras aves.^{19, 20} De veinte pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México con diagnóstico de criptococosis meníngea 8 (40%) no están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, y en otros 6 (30%) no se identificó ninguna enfermedad crónica asociada, pero en esa investigación se aislaron 14 (70%) cepas de la var. *neoformans* y 6 (30%) de la var. *gattii*²¹ (figura 7).

Los animales, especialmente los gatos, pueden adquirir la criptococosis pero no transmiten la infección a otros animales ni al hombre. Se ignora el origen de la infección humana, con la rara excepción de los casos adquiridos a través de un trasplante de córnea, riñón, o de órganos sólidos. La criptococosis es rara antes de la pubertad.²²⁻²⁴

Patogenia y anatomía patológica. Se supone que la infección se contrae al inhalar el hongo y pasar éste a los pulmones. La infección pulmonar suele desaparecer espontáneamente y a menudo es asintomática. La diseminación hematogénica silenciosa permite que el hongo aparezca en el cerebro y forme racimos de criptococos en las meninges, las áreas perivasculares de la sustancia gris cortical, en los ganglios basales y, en menor grado, en otras zonas del sistema nervioso central (figuras 8 y 9), la respuesta inflamatoria es extremadamente variable: en pacientes inmunodeprimidos los hongos no despiertan la reacción inflamatoria, y las masas de levaduras gelatinosas crecen en quistes pequeños dentro de la sustancia gris; son las lesiones clásicas "en pompas de jabón", como si fuese un medio de cultivo enriquecido. En pacientes inmunocompetentes las levaduras forman

granulomas con presencia de macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño, puede haber también neutrófilos y supuración, así como una rara arteritis granulomatosa del polígono de Willis. Las lesiones pulmonares se caracterizan por inflamación granulomatosa intensa y pueden formarse lesiones pseudotumorales (figuras 10 y 11). Lo mejor para ver los criptococos en el tejido es teñirlos con metenamina plata o con el ácido peryódico de Schiff. Aunque la obtención de una positividad intensa al teñir los tejidos con mucicarmin tiene valor diagnóstico, esta tinción varía de intensa a nula.²⁵

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes tienen una meningoencefalitis en el momento del diagnóstico, esta forma de la infección es siempre mortal si no se trata correctamente; la muerte se produce en cualquier momento desde dos semanas a varios años después de iniciarse los síntomas. Las primeras manifestaciones son: cefalea, náusea, marcha titubeante, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa. La fiebre y la rigidez de nuca suelen ser leves o nulas. En un tercio de los casos hay edema de papila en el momento del diagnóstico mientras que en 25% se observa parálisis de los nervios craneales, siendo típica su asimetría, es raro que haya otros signos de lateralización. Al empeorar la infección aparece el coma cada vez más profundo y signos de compresión del tallo encefálico. En la necropsia se observa edema cerebral en los casos más agudos e hidrocefalia en los más crónicos.^{15,26}

La *criptococosis pulmonar* produce, aproximadamente, dolor torácico en 40% de los pacientes y tos en 20%. En la radiografía de tórax se aprecian uno o más infiltrados densos que suelen estar bien circunscritos. Son raras la cavitación, los derrames pleurales y las adenopatías hiliares. No hay signos de calcificación, y raramente se advierten bandas fibrosas²⁷ (figura 12).

Diez por ciento de los pacientes con criptococosis tiene lesiones cutáneas, y la inmensa ma-

yoría de los casos con lesiones de la piel sufre infección diseminada. Aparecen en forma de una o varias lesiones papulosas diminutas y asintomáticas, que lentamente aumentan de tamaño y muestran tendencia a reblandecerse por el centro, acabando en la formación de úlceras (figura 13). Hay lesiones osteolíticas en 4% de los casos, que suelen manifestarse con abscesos fríos. Son manifestaciones raras de la criptococosis la prostatitis, la endoftalmia, la hepatitis, la pericarditis, la endocarditis y los abscesos renales.^{2,28,29}

Diagnóstico. La aparición de fiebre y cefalea en un paciente con sida o con factores de riesgo para la infección por el VIH obliga a sospechar criptococosis, toxoplasmosis o linfoma del sistema nervioso central.^{1,18} En la criptococosis es raro que existan signos de lesión focal en la resonancia magnética, la mayoría de las lesiones ocupantes de espacio de la criptococosis cerebral aparecen en pacientes infectados por *C. neoformans* var. *gattii*, que también causa meningitis. En los pacientes sin sida, la meningitis debida a *C. neoformans* se parece a la que ocasionan *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, o las metástasis de algún cáncer y la punción lumbar es el único recurso para acceso al diagnóstico. Un frotis del sedimento del líquido cefalorraquídeo (LCR) centrifugado y teñido con tinta china demuestra la levadura encapsulada en más de la mitad de los casos, aunque los artefactos pueden provocar confusiones (figuras 14 y 15). En los pacientes sin sida, la concentración de glucosa en el LCR está disminuida en la mitad de los casos, los niveles de proteínas suelen ser altos, y es frecuente encontrar pleocitosis linfocítica. Las alteraciones del LCR son menos notorias en los pacientes con sida, aunque el frotis teñido con tinta china resulta positivo con más frecuencia.^{1,22,23}

En aproximadamente 90% de los pacientes con meningoencefalitis criptocócica, incluidos los que tienen un frotis del LCR positivo, se encuentran antígenos capsulares en el LCR o en el suero,

detectables con la técnica de aglutinación de látex; existe también el inmunoanálisis enzimático del antígeno criptocócico. Los resultados positivos falsos que de vez en cuando dan las pruebas diagnósticas mencionadas hacen que el cultivo sea la prueba diagnóstica concluyente. *C. neoformans* se encuentra muchas veces en la orina de los pacientes con meningoencefalitis. El hongo se demuestra en la sangre en 10 a 30% de los casos y la criptococcemia es más común en los pacientes con sida.³⁰

La criptococosis pulmonar se parece a una neoplasia maligna en lo que respecta a los signos radiográficos y a los síntomas. El cultivo del esputo es positivo sólo en 10% de los casos, y el antígeno se detecta únicamente en un tercio. En ocasiones, *C. neoformans* aparece en una o más muestras del esputo como un saprófito endobronquial. Para el diagnóstico suele ser necesaria la biopsia.²⁷

La criptococosis cutánea puede confundirse con un comedón, un carcinoma basocelular o una sarcoidosis. En pacientes con sida puede haber muchas lesiones cutáneas que, a veces, se confunden con el molusco contagioso (figuras 13 y 15). La biopsia descubre innumerables criptococos. La criptococosis ósea se parece a la tuberculosis.²⁹

Tratamiento. A los pacientes con sida y criptococosis se les trata al principio con anfotericina B por vía intravenosa (con o sin flucitosina) y después con fluconazol. Durante la infección activa el fluconazol (400 mg) se administra una vez al día. Ya dominada la infección se sigue indefinidamente con una dosis más baja de fluconazol (200 mg diarios). El itraconazol es menos eficaz que el fluconazol para el tratamiento de mantenimiento.

En los pacientes sin sida, la criptococosis se puede tratar con anfotericina B, sola o combinada con flucitosina. La anfotericina B sola se da en dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg/día y en dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día si se combina con flucitosina. La flucitosina se administra inicialmente en dosis de 25 a 37.5 mg/kg cada 6 horas en los pacientes con función renal nor-

mal. Aunque existen nomogramas para corregir las dosis de flucitosina cuando existe insuficiencia renal, la mejor manera de evitar los efectos tóxicos es medir con frecuencia los niveles séricos del fármaco para mantenerlos entre 50 y 100 µg/mL.

La duración del tratamiento en los pacientes con sida se basa en los resultados de las punciones lumbares, que deben realizarse cada semana hasta que se demuestre claramente la negatividad del cultivo. Puede bastar con seis semanas de tratamiento en aquellos pacientes cuyo LCR (2 a 4 mL) permanece estéril durante 4 semanas como mínimo, cuyos frotis teñidos con tinta china se han negativizado, y cuyas cifras de glucosa en el LCR son normales. El descenso de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR también ofrece cierta garantía sobre el éxito del tratamiento; en cambio, no está probado que los títulos del antígeno del suero, aunque útiles para el diagnóstico, sirvan para evaluar la respuesta al tratamiento. Se curan aproximadamente de 50 a 70% de las criptococosis que aparecen en pacientes sin sida.

La hidrocefalia es a veces la primera manifestación o bien una complicación tardía de la criptococosis. Otras secuelas son: ceguera, demencia y cambios de la personalidad. Se ha aconsejado realizar punciones lumbares diarias o practicar una derivación del LCR, con la esperanza de evitar la ceguera en los pacientes con edema cerebral intenso que tienen visión borrosa incipiente.

Los pacientes con criptococosis extraneurológica son los que más necesitan anfotericina B por vía intravenosa, con o sin flucitosina. La observación o la escisión de las lesiones pueden bastar en algunos pacientes que estaban previamente sanos, en quienes tienen un solo foco pulmonar, la piel, o el hueso, y en los que no tienen criptococos en el LCR, la orina o la sangre. No existen normas sobre el uso del fluconazol en los pacientes sin sida. No se recomienda el empleo de fluconazol para la profilaxis de la criptococosis en los pacientes con sida.^{1,2,31-35}



Figura 1. *C. neoformans* tiene una cápsula característica de mucopolisacáridos de diferente grosor y diámetro que puede ir de los 2 a los 20 μm . Observación con tinta china (x 1,000) del autor.



Figura 2. En medio de Sabouraud a temperatura de 20°C, *C. neoformans* suele formar colonias cremosas y extendidas, con pigmento amarillo, superficie lisa. Observación del autor.



Figura 3. El medio de agar de Staib es rico en compuestos fenólicos, derivados del ácido cafeico o de las semillas de *Guizotia abyssinica* la levadura var. *gattii* produce un pigmento marrón característico. Observación del autor.

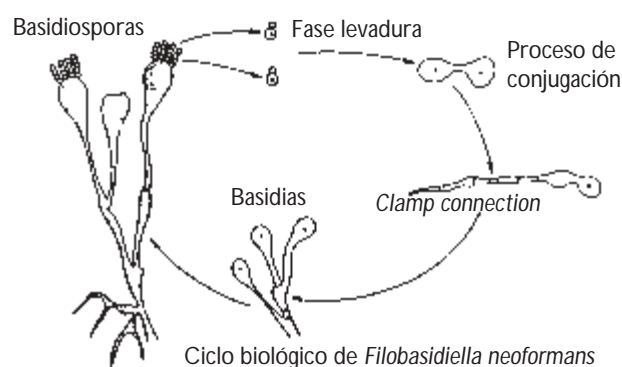


Figura 4. Ciclo de *Filobasidiella neoformans*, es el estado teleomorfo o sexuado de *C. neoformans*. Estas levaduras pertenecen al orden de los basidiomicetos.



Figura 5. Los eucaliptos de Australia como *E. camaldulensis* son el reservorio natural de *C. neoformans* var. *gattii*. Cortesía del Profesor D. Ellis.



Figura 6. Aislamiento primario de la var. *gattii* en medio de Staib-selectivo. Cortesía del Prof. D. Ellis.



Figura 7. La var. *gattii* puede formar yevas y células ovaladas más largas. Observación del autor (x 1,000).



Figura 8. Dentro del encéfalo *C. neoformans* puede formar lesiones quísticas de aspecto mucoide, características en "pompa" de jabón. Corte cerebral fijado en formaldehído. Observación del autor.



Figura 11. El granuloma de la fig. 10 teñido con mucicarmin. Se observan levaduras con cápsulas muy abundantes. Observación del autor.



Figura 14. Líquido cefalorraquídeo obtenido de un varón homosexual y VIH positivo. Con la tinción de inmunofluorescencia directa se observan abundantes levaduras teñidas de color verde-amarillo. Caso del Hospital General de Zona del IMSS en Irapuato. Observación del autor.

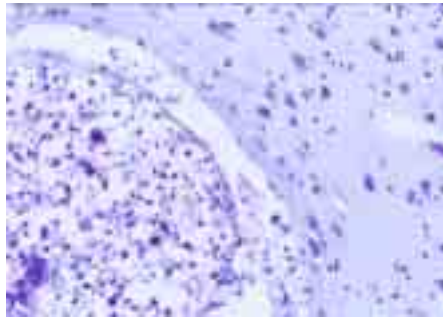


Figura 9. Estudio histopatológico del cerebro con criptococosis. A la derecha se ve el tejido cerebral sin exudado inflamatorio y a la izquierda se ve el "racimo de levaduras agrupadas dentro del quiste". Tinción de Luxol-fast blue (x 600). Observación del autor.

Figura 10. En la base del pulmón izquierdo se observa una lesión nodular solitaria, redondeada y radiodensa. Criptococosis granulomatosa nodular. Observación del autor.



Figura 12. Criptococosis pulmonar del hilio izquierdo con bandas fibrosas. El diagnóstico se confirmó en la biopsia endobronquial. Observación del autor.

Figura 13. Criptococosis cutánea moluscoide de la cara, observada en un paciente bisexual, VIH positivo con infocitos CD4 > 200 en la sangre. El hongo se demostró en la biopsia de la piel. Observación del autor.



Figura 15. Mismo caso de la fig. 13 con microscopía de barrido. Se observa la levadura de superficie granular y la yema (abajo-derecha) con aspecto de panal de abeja (x 10,000). Observación del autor.



Referencias

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Cryptococcosis. In: *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Fiber, 1992: 397-446.
2. Litton ML. *Cryptococcosis*. New York and London: Grin and Stratton, 1956: 1-183.
3. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. *Micología médica. Procedimiento para el diagnóstico de laboratorio*. México: Trillas, 1995: 107-129.
4. Torres-Rodríguez JM. *Micosis sistémicas*. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas No. 5. Barcelona: Doyma, 1991: 53-58.
5. Rippon JW. *Medical Mycology*. 3rd ed. Philadelphia and London: WB Saunders, 1998: 582-609.
6. Staib F. *Cryptococcus neoformans* and *Guizotia abyssinica* (Sin. *G. oleifera*). Farbrication für *C. neoformans*. *Z Hyg* 1962; 148: 466-75.
7. Staib F, Seibold M, Antweiler E. The brown color effect (BCE) of *Cryptococcus neoformans* in the diagnosis control and epidemiology of *C. neoformans* infections in AIDS patients. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 266: 167-177.
8. Zimmer BL, Roberts GD. Rapid selective urease test for presumptive identification of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1979; 10: 380-381.
9. Staib F, Seeliger HPR. An nouveau milieu selectif pour l'isolement de *Cryptococcus neoformans* des matieres fecales et du sol. *Ann Inst Pasteur* 1966; 110: 792-801.
10. Ellis D, Pfeiffer TJ. Ecology life cycle and infections propagule of *Cryptococcus neoformans*. *Lancet* 1990; 336: 923-925.
11. Kwong-Chung KJ. A new genus *Filobasidiella* the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. *Mycology* 1975; 67: 1197-1200.
12. Bennett JE, Kwon-Chung KJ. Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 582-586.
13. Buchanan KL, Murphy J. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4: 71-83.
14. Carrada-Bravo T, del Campo-Pérez M, Albarrán-Portilla MA, Carrillo-Farga J. Estudio epidemiológico del *Cryptococcus neoformans* en México. *Rev Invest Sal Pub (Mex)*. 1971; 31(2): 92-104.
15. Cano-Domínguez C, Villarreal-Urenda C, Estrada-Aguilar JL, Gómez-Campos G, Ramírez-Cruz F. Infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aspectos clínicos, paraclínicos y terapéuticos. *Rev Med IMSS (Mex)* 1989; 27: 175-179.
16. Barriga-Angulo G, Castillo-Torres NP, Rojas-Molina L. Meningoencefalitis: etiología de 2,121 casos confirmados bacteriológicamente. *Rev Mex Patol Clin* 1998; 45(1): 67.
17. López-Martínez R. Las micosis en la época del sida. *Rev Med IMSS (Mex)* 2000; 38 (6): 421-423.
18. Figueroa DR. Criptococosis meníngea no asociada con VIH. *Rev Med IMSS (Mex)* 1999; 37(4): 310-318.
19. Castañón-Olivares LR, López-Martínez R. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon (*Columba livia*) droppings in Mexico City. *Mycoses* 1994; 37: 325-327.
20. López-Martínez R, Castañón-Olivares LR. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from birds droppings, fruits and vegetables in Mexico City. *Mycopathology* 1995; 129: 25-28.
21. López-Martínez R, Soto-Hernández JL, Ostrosky-Zeichner L, Castañón-Olivares LR, Ángeles-Morales V, Sotelo J. *Cryptococcus neoformans* var *gattii* among patients with cryptococcal meningitis in Mexico. First observation. *Mycopathology* 1996; 134: 61-64.
22. Vázquez V. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987; 44(4): 202-206.
23. Cano-Rangel MA, Gómez-Rivera N, Sotelo-Cruz N, Durazo-Arvizú MA. Meningitis por *Cryptococcus*. Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69(1): 25-28.
24. Nosanchuk JD, Shohan S, Fries BC, Shapiro DS, Levitz SM, Casadevall A. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 2000; 132(3): 205-208.
25. Samuelson J, von Lichtenberg F. Criptococosis, histopatología y patología microscópica. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Patología estructural y funcional de Robbins*. 5^a ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana, 1998: 396.
26. White M. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992; 165: 690-698.
27. Meyohas MC. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 728-732.
28. Rex JR. Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine* 1993; 72: 207-220.
29. Murakawa GJ. Cutaneous *Cryptococcus* infections and AIDS: Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132: 545-553.
30. Powderly RW. Measurements of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: values in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 189-198.
31. Pinner RW. Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: S103-S110.
32. Zuger A, Lovie E, Holzman R, Simberloff M, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 234-240.
33. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 28-36.
34. Ellis D, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var *gattii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1642-1644.
35. Bennett JE. Criptococosis. En: Fauci AS, Braun WE, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL eds. *Principios de medicina interna*. 14^a ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana, 1998: 1320-1322.