

**CRIPTOCOCOSIS E HISTOPLASMOSIS DIAGNOSTICADAS EN PACIENTES CON  
VIH/SIDA EN UN PERIODO DE 15 AÑOS**

Luque Aguada, Lizet<sup>1</sup>

Fraenza, Laura B.<sup>1</sup>

Raga, Ariel J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica- Servicio de Micología del Laboratorio Central- Hospital Nacional de Clínicas- Córdoba- Argentina.

<sup>2</sup> Bioquímico Especialista en Micología– Laboratorio Privado de Análisis Bioquímicos - Centro de Estudios Bioquímicos NEO- Río Tercero- Córdoba- Argentina.

Correspondencia. Lizet Luque Aguada. Hospital Nacional de Clínicas, Laboratorio Central, Servicio de Micología. Santa Rosa 1564, ciudad de Córdoba (C.P. 5000). Argentina. E-mail: micologiahnc@hotmail.com. Tel: 351-157610720

Aceptado para su publicación: 11/9/17

## RESUMEN

*Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* han sido reconocidos como productores de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivo, siendo considerados marcadores de SIDA por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

En Argentina la información epidemiológica sobre la criptococosis e histoplasmosis está basada en comunicaciones aisladas de hospitales que atienden principalmente población VIH positiva. Hasta el momento, el conocimiento sobre la casuística de ambas enfermedades en nuestro país es exiguo y no hay información actualizada.

Con objetivo de estudiar la incidencia de casos de criptococosis e histoplasmosis, en pacientes VIH positivo en estadio SIDA, en el Hospital Nacional de Clínicas, de la ciudad de Córdoba, Argentina (HNC), se realizó un estudio retrospectivo en un periodo de quince años comprendido entre enero de 2000 y diciembre 2015, en el cual se evaluaron 168 muestras de 104 pacientes de ambos géneros con un rango etario entre 18 y 65 años.

De los 104 casos clínicos analizados, 53 fueron identificados para *C. neoformans* y 51 para *H. capsulatum*. Observando la distribución de los mismos en periodos de cinco años resulto un aumento de casos para ambos agentes, con predominio de criptococosis.

El 29,8% fueron pacientes femeninos y el 70,2% masculinos, en ambas entidades el mayor número de casos corresponde al sexo masculino. Se observó asociación significativa entre la presencia de VIH/SIDA y el género masculino para los casos de histoplasmosis.

De las 168 muestras clínicas analizadas, 101 (60,1%) correspondieron a casos de criptococosis de las cuales 95% tuvo examen directo positivo y el 84% aislamiento positivo en cultivo. El agente etiológico *H. capsulatum* fue identificado en 67 muestras (39,9%), en las que se observa un 99% de hallazgos positivos en el examen directo y solo un 67% en el cultivo.

En líquido cefalorraquídeo hubo una elevada recuperación de *Cryptococcus neoformans*. Los hallazgos de *Histoplasma capsulatum* se vieron mayoritariamente en muestras de sangre.

Este estudio destaca la importancia de incluir estas dos micosis como marcador del estadio SIDA en pacientes VIH positivo, además de contribuir y colaborar en el control y vigilancia de las patologías fúngicas en nuestro nosocomio.

Palabras Clave: *Histoplasma*, *Cryptococcus*, VIH, SIDA.

## INTRODUCCIÓN

En personas infectadas con el VIH, la replicación viral produce una disminución de la inmunidad mediada por células, lo cual da origen a diversas manifestaciones por la presencia de infecciones oportunistas y permite el paso al estadio más avanzado de la enfermedad, el SIDA (1).

El uso de nuevos antirretrovirales condujo a una disminución en la mortalidad, la cual está acompañada por una importante reducción en la incidencia de infecciones oportunistas (1). Sin embargo la baja adherencia al tratamiento en los países en desarrollo permite que las infecciones oportunistas continúen presentes. Entre las más frecuentes producidas por hongos se encuentran: criptococosis extra pulmonar, histoplasmosis, candidiasis oroesofágica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (2).

Criptococosis es una micosis sistémica causada por el complejo de especies patógena del género *Cryptococcus neoformans/gattii* que posee fase sexuada y asexuada, cuatro serotipos principales y 8 variedades moleculares con diferencias clínico-epidemiológicas, fenotípicas y de sensibilidad antifúngica (3,4).

*Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) , se divide en los serotipos *A* (serovariedad *grubii*) conformado por los genotipos *VNI* y *VNII*, *D* (*var. neoformans*) cuyo genotipo es *VNIV* y *AD* (híbrido) que corresponde al genotipo *VNIII*, los cuales causan enfermedad en pacientes con alteración del sistema inmune, especialmente individuos con VIH/SIDA; y *C. gattii*, que se divide en los serotipo *B* ( genotipos *VGI* y *VGII*) y *C* ( genotipos *VGIII* y *VGIV*), que causan enfermedad en huéspedes inmunocompetentes (1,5).

Este hongo es una levadura encapsulada que se puede aislar del ambiente, se encuentra comúnmente en el suelo, en la madera en descomposición, en huecos de árboles o en excrementos de aves. El huésped susceptible se pone en contacto con el agente mediante la inhalación de esporas (6).

*C. neoformans* puede infectar cualquier órgano del cuerpo, y en pacientes inmunodeprimidos puede existir infección multisistémica, sin embargo cabe aclarar que los sitios más comúnmente afectados son el pulmón y el sistema nervioso central (SNC) (7).

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. En el 26-45% de estos pacientes es la primera manifestación de la infección por VIH (8).

Se ha calculado globalmente casi un millón de casos anuales de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA. La incidencia de esta enfermedad en Argentina oscila entre el 6 y el 15% (8).

La histoplasmosis es la micosis sistémica endémica más frecuente entre los pacientes con SIDA en nuestro medio, luego de la criptococosis. Su prevalencia, en pacientes con VIH/SIDA, varía entre 5-20% en diferentes regiones geográficas del planeta (9).

Su agente etiológico, el *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*), es un hongo dimórfico que habita en el suelo de zonas templadas o subtropicales y húmedas, en Argentina fundamentalmente en la Pampa Húmeda (9,10).

La infección es adquirida por vía inhalatoria y el mecanismo de enfermedad es por infección primaria, reinfección o reactivación de un foco latente. (9)

Ambas enfermedades se manifiestan clínicamente en los pacientes VIH positivo con recuento de linfocitos LT CD4+ inferior a 200 cél/uL, es decir en estadio SIDA (10).

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar, caracterizar y evaluar el comportamiento de estas entidades, en pacientes VIH positivo en estadio SIDA, observados en el Hospital Nacional de Clínicas, de la ciudad de Córdoba, Argentina (HNC).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 168 muestras clínicas, obtenidas de un total de 104 pacientes VIH/SIDA, 31 femeninos y 73 masculinos (con un recuento de LT CD4+ < 100) que fueron internados en el HNC, Córdoba, Argentina entre enero de 2000 y diciembre de 2015, con diagnóstico probable de histoplasmosis y criptococosis. El rango etario fue entre 18 y 65 años.

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, localización y características de las lesiones, diagnóstico clínico presuntivo y tratamiento implementado.

Se analizaron muestras de: sangre, médula ósea, esputo, lavado bronquioalveolar (BAL), biopsia, LCR, úlceras, erosiones mucocutáneas, materia fecal, líquido de ampolla, escobillado nasal, córnea, orina y líquido pleural.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico MedCalc, versión 13.3.3.0, copyright 1993-2014, statistical software.

El diagnóstico de criptococosis en muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) se realizó por visualización en tinta china. Con el resto de las muestras se realizaron

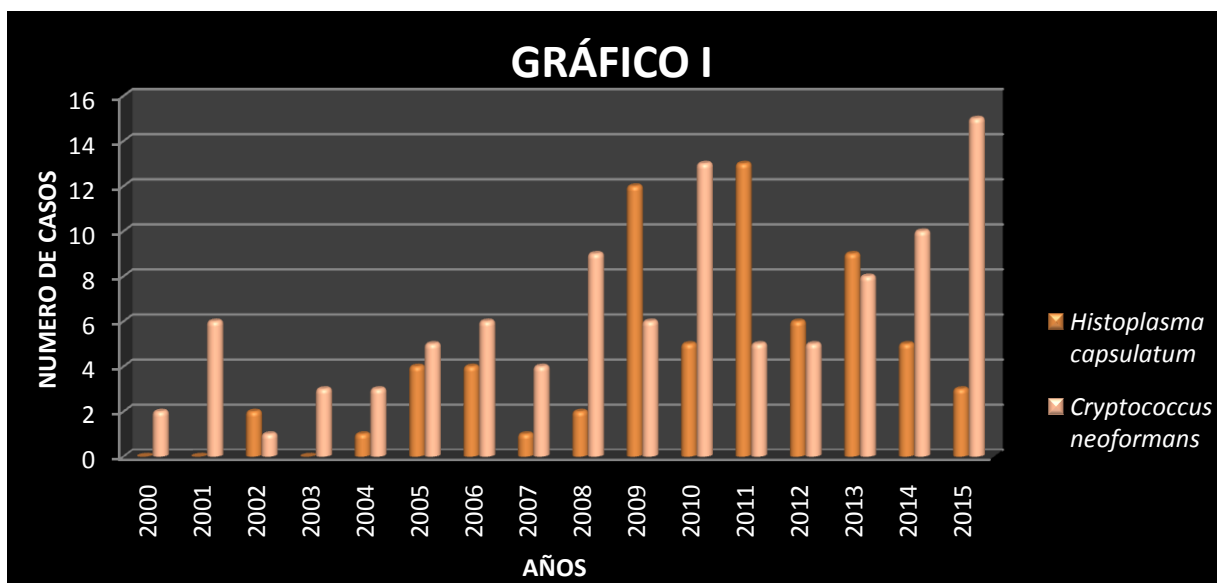
extendidos sobre portaobjetos, los cuales fueron fijados con calor, expuestos a la llama del mechero, y teñidos con las técnicas de Giemsa, Grocott y mucicarmín de Mayer al igual que todas aquellas que se analizaron en búsqueda de *H. capsulatum*.

Los materiales biológicos se cultivaron en medios de Agar Sabouraud glucosado Britania, Agar Sabouraud glucosado Britania con antibiótico y agar infusión de cerebro – corazón Britania, a distintas temperaturas, 28°C y 37°C respectivamente, durante 30 días. Los cultivos se observaron periódicamente. Las cepas aisladas de *C. neoformans* fueron identificadas mediante la realización de pruebas como: hidrólisis de urea, asimilación de azúcares y utilización de fenoloxidasa en agar alpiste; mientras que la identificación de *H. capsulatum* se hizo por visualización macroscópica de las colonias y microscópica de las estructuras características de su micelio.

## RESULTADOS

En nuestro estudio del total de 104 casos clínicos analizados, 53 fueron identificadas para *C. neoformans* y 51 para *H. capsulatum*. Si bien el agente aislado que predomina, a lo largo de los años, es *C. neoformans*, podemos ver que en los periodos 2009 y 2011 este resultado se invierte, pero si observamos el p valor obtenido hasta 2008 (p valor= 0,4) y luego de 2008 (p valor= 0,12) podemos decir que el mismo no es significativo (Gráfico I).

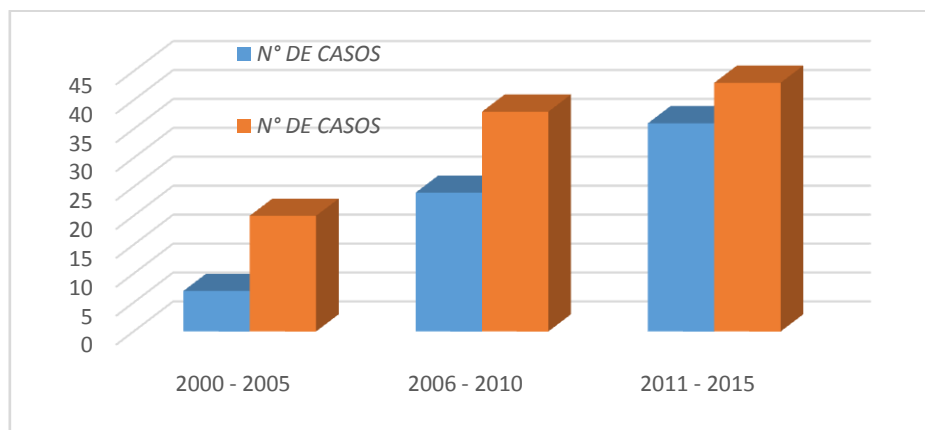
**Gráfico I: Distribución anual de criptococosis e histoplasmosis en 104 casos clínicos.**



Si comparamos el total de casos en ambos periodos, observamos que no existe un aumento significativo ( $p$  valor= 0,12), aun así podemos ver que a partir de 2008 el total de casos es mayor para ambas entidades.

En un análisis tomando períodos de cinco años, como ya lo habíamos hecho en un estudio retrospectivo anterior presentado en XII Congreso Argentino de Micología 2011 en la ciudad de Mendoza, si bien se observa un aumento de los casos en ambos agentes, podemos decir que el mismo no fue significativo ( $p$  valor= 0,10) (Gráfico II).

**Gráfico II: Distribución de los casos de criptococosis e histoplasmosis en 104 pacientes VIH/SIDA en periodos de cinco años.**



La relación existente entre los exámenes directos positivos y los cultivos positivos de la totalidad de los hallazgos en las 168 muestras clínicas, se muestra en la Tabla 1. La diferencia observada en los porcentajes de exámenes directos positivos y obtención del cultivo positivo para *C. neoformans*, se debe a que en muchos casos podemos observar la presencia de levaduras capsuladas en una tinta china en muestras de LCR, cuando el paciente ya se encuentra en tratamiento, pero las mismas pueden no ser viables, obteniéndose un cultivo negativo. En cuanto a la obtención de cultivos positivos de *H. capsulatum*, la recuperación en cultivo del agente es baja, ya que la sensibilidad del mismo es de un 40%.

Es importante destacar que en micología para estos dos patógenos, el examen directo, tiene valor diagnóstico, por lo que el medico puede iniciar el tratamiento antifúngico, cuando el mismo es positivo, sin esperar al desarrollo del cultivo.

**Tabla 1: Diagnóstico de laboratorio de los casos de criptococosis e histoplasmosis analizados en 168 muestras clínicas.**

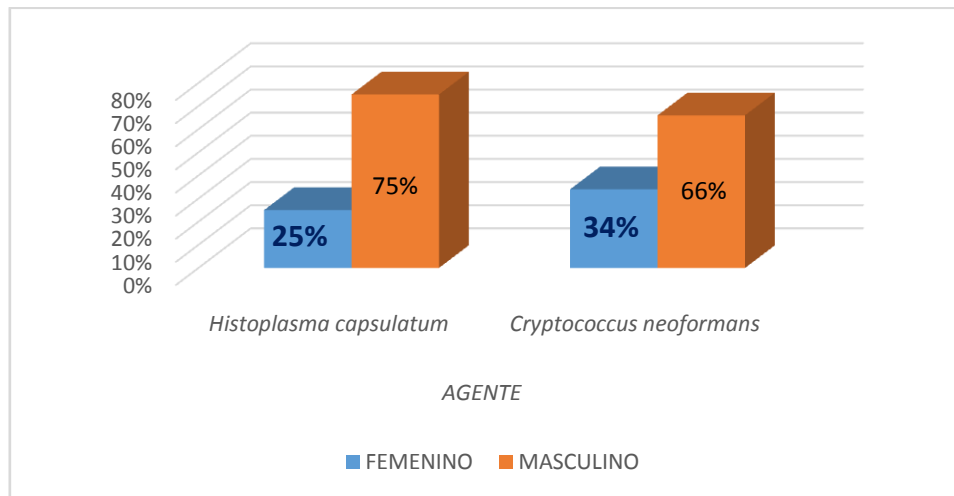
AGENTES PRODUCTORES DE MICOSIS	N° DE MUESTRAS	Examen Directo (+)	Cultivo (+)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	101	96 (95%)	85 (84%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	67	66 (99%)	45 (67%)

En cuanto a la distribución por edad y sexo (Tabla 2), se observa que el grupo predominante para la criptococosis se encontraba en el rango entre 40 y 49 años (38%); el paciente de menor edad tenía 18 años y el mayor 65, ya que nuestra institución solo atiende personas de edad adulta. En pacientes con histoplasmosis no se observaron diferencias significativas en el rango etario. Asimismo, se observó que en ambas entidades, el mayor número de casos correspondía al sexo masculino, 35 (66%) para criptococosis y 38 (75%) para histoplasmosis (Gráfico III).

**Tabla 2: Distribución por sexo y grupo etario en casos de criptococosis e histoplasmosis en 104 pacientes VIH/SIDA diagnosticados en el HNC entre 2000 Y 2015.**

RANGO ETARIO	<i>H. capsulatum</i>		<i>C. neoformans</i>	
	F	M	F	M
<20	1	2	0	1
20-29	5	4	4	7
30-39	4	9	3	7
40-49	1	13	6	14
50-59	1	6	2	6
>60	1	4	3	0
<b>TOTAL %</b>	<b>13(25%)</b>	<b>38(75%)</b>	<b>18(34%)</b>	<b>35(66%)</b>

**Gráfico III: Distribución de los casos analizados por sexo, de Cryptococcus neoformans e Histoplasma capsulatum en 104 pacientes.**



Se aplicó la prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson, trabajando con niveles de confianza del 95% para evaluar si existía prevalencia en relación al sexo. En los casos de criptococosis no se obtuvieron resultados significativos.

Sin embargo aplicando el mismo estadístico en la histoplasmosis, el valor obtenido fue de  $\chi^2=6,15$  con un “p valor<0,05”, mostrando asociación significativa entre la presencia de VIH/SIDA y el sexo del paciente, lo cual se puede ver mediante el cálculo de las frecuencias: hombres (7,81%) y mujeres (3,5%), con lo cual pudimos observar que existe prevalencia del género masculino.

En los distintos tipos de muestras que se analizaron en nuestro servicio de micología en estos quince años, podemos ver que la mayoría de casos en los que se identificó como agente causante *C. neoformans* corresponden a líquido cefalorraquídeo seguido de hemocultivo, mientras que *H. capsulatum* fue encontrado mayoritariamente en muestras de hemocultivo y úlceras de piel. El resto de las muestras no denota un número significativo en los aislamientos (Tabla 3).



**Tabla 3: Número de aislamientos de *H. capsulatum* y *C. neoformans* en 168 muestras clínicas analizadas.**

MUESTRA	AGENTE	
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
BAL	5	2
BIOPSIA	3	2
CÓRNEA	0	1
ESPUTO	1	1
GANGLIO	1	0
GLÁNDULA SUPRARRENAL	1	0
HEMOCULTIVO	29	26
LCR	1	60
ESCOBILLADO NASAL	1	0
MÉDULA ÓSEA	7	0
PALADAR	5	0
ESCARIFICADO DE AMPOLLA	0	1
ORINA	0	2
ÚLCERA DE PIEL	11	4
ENCÍA	1	0
MATERIA FECAL	1	0
ABSCESO DE MANO	0	1
LÍQUIDO PLEURAL	0	1

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El factor de riesgo más importante asociado al desarrollo de infecciones micóticas oportunistas en infectados con el VIH, es un recuento de linfocitos LT CD4+ inferior o igual a 200 cél/uL, en nuestro trabajo la mayoría de los pacientes tenía un avanzado estado de inmunosupresión, evidenciado por un número de linfocitos LT CD4+ menores a 100 cél/uL (9-11).

El uso de la TARGA ha llevado a una importante disminución en la morbimortalidad, como también en la incidencia de infecciones oportunistas en estos pacientes (1). Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento de la infección por el VIH, el diagnóstico

y el desarrollo terapéutico, las infecciones oportunistas permanecen como una importante causa de morbimortalidad en aquellos individuos que tienen un acceso limitado a los servicios de salud, la terapia antirretroviral o los fármacos quimioproliféricos (12).

En una encuesta realizada durante el año 2004 entre 72 laboratorios de la Red Nacional de laboratorios de Micología de Argentina (Davel 2007) se observó que la criptococosis ocupaba el segundo lugar en frecuencia con 328 casos, correspondiente al 20% de las micosis profundas diagnosticadas durante ese año (13,14). A través de este estudio y observando los valores totales de pacientes con criptococosis e histoplasmosis, pudimos ver que en nuestro nosocomio, no hay un predominio significativo de ninguno de los agentes, sino más bien las cifras fueron muy similares, ya que del total de 104 casos clínicos analizados, 53 fueron identificadas para *C. neoformans* y 51 para *H. capsulatum*, a diferencia de otros estudios como Álvarez, *et al.* donde se señala que la histoplasmosis es una micosis más frecuente que la criptococosis (15).

El comportamiento de ambos agentes a lo largo de los años muestra un aumento de casos de criptococosis e histoplasmosis en nuestro hospital; no pudimos comparar estos resultados con estudios similares realizados en hospitales de nuestro país ya que no hay trabajos en los que se analicen juntos estos dos patógenos, por lo que no podemos concluir si el resultado es similar o difiere al de otras regiones. Esto podría deberse a que entre 2005-2015 los casos de VIH en Argentina aumentaron un 7,8%, según un estudio elaborado por el consorcio internacional de investigadores que coordina el Instituto para la Medición y Evaluación de la Salud, de la universidad de Washington (16).

Un diagnóstico certero depende de un alto índice de sospecha clínica, acompañado de una buena práctica de laboratorio: la identificación del agente causal en el examen microscópico directo, en los diferentes materiales enviados al laboratorio de micología, con coloración de Giemsa o tinta china y su aislamiento en cultivo (13). De las 168 muestras clínicas analizadas, 101 correspondieron a casos de criptococosis y 67 a histoplasmosis.

Los hallazgos se obtuvieron mayoritariamente con la identificación de ambos agentes en las distintas coloraciones realizadas, en nuestro estudio *C. neoformans* fue identificado a través de examen directo en un 95 % de las muestras y *H. capsulatum* en un 99%. La recuperación en los distintos medios de cultivo fue menor, de un 85% para *C. neoformans* y del 67% para *H. capsulatum*, esto se correlaciona con la sensibilidad del método que es del 40%. Es importante destacar que en micología el examen directo o coloración positivo, tiene valor diagnóstico, y le permite al médico instaurar el tratamiento, eso realza la importancia de contar con especialistas capacitados en microscopia fúngica.

En nuestro trabajo el diagnóstico micológico inicial se hizo principalmente por la visualización microscópica del *H. capsulatum* en lesiones cutáneo-mucosas y por su aislamiento en hemocultivos, estos resultados se corresponden a los hallados en otras series (17). Es importante destacar que en Sudamérica el 70% de los pacientes presenta lesiones cutáneas o mucosas y la escarificación de las mismas es útil para llevar a cabo un citodiagnóstico de Tzanck, empleando el colorante de Giemsa y cultivos en medios con antibióticos, que permite el diagnóstico en aproximadamente el 70% de los casos (17). Puga, *et al.* comprueban lesiones cutáneas en el 82% de los pacientes con histoplasmosis diseminada asociada al SIDA (18). Del mismo modo en Uruguay, Mansilla, *et al.* observan lesiones cutáneas en el 77% de estos pacientes (19). La razón para explicar esta diferencia en la frecuencia de lesiones cutáneas según las distintas regiones es desconocida; sin embargo, debe destacarse la importancia de escarificar o biopsiar todas aquellas lesiones sospechosas (17).

En cuanto a los métodos de diagnóstico, los hemocultivos presentan resultados positivos en 50% a 70% de los pacientes con histoplasmosis y SIDA y, en alrededor del 20% de ellos, constituyen el único elemento de diagnóstico. En nuestra serie *H. capsulatum* se aisló mayoritariamente en muestras de hemocultivo, lo que se corresponde con Corti, *et al.* (17). Por otro lado, el hemocultivo fue la segunda muestra en la que se obtuvo la mayor cantidad de aislamientos de *C. neoformans*, lo que coincide con otros trabajos publicados como Lizarazo, *et al.* (20).

El número de diagnósticos positivos para *H. capsulatum* logrados a partir de secreciones respiratorias, teniendo en cuenta que los pulmones son la puerta de entrada del hongo y en oportunidades manifiestan anomalías detectadas por radiografía, fue escaso al igual que en el trabajo publicado por Corti, *et al.* (17). La recuperación de *C. neoformans* en estas muestras también ha sido muy baja a diferencia de lo encontrado en trabajos como Lizarazo, *et al.* donde el aislamiento en muestras respiratorias ocupa el tercer lugar luego de LCR y hemocultivo (20). Esto se explicaría porque la mayoría de las veces luego de que se presenta el primo-contacto, la mayoría de los pacientes (95%) sana en forma espontánea, lo mismo ocurre en la criptococosis (21)

El compromiso del sistema nervioso central se presenta en menos del 10% de los casos, como una meningoencefalitis a LCR. Su diagnóstico es difícil dado que *H. capsulatum* es solo raras veces cultivado en ese material. En nuestro trabajo solo se aisló el agente en una sola muestra. Esto es totalmente opuesto a lo que ocurre con *C. neoformans*, cuyo aislamiento se hizo mayoritariamente en muestras de LCR, lo que demuestra la alta sensibilidad del método en la tinción de contraste con tinta china para la observación de

levaduras capsuladas. Cabe destacar además que el 80% de los pacientes con criptococosis tienen tinta china positiva, este resultado se correlaciona con el publicado en otras series como Ávila, *et al.* donde la criptococosis cerebral se presentó en un 72,7% de los casos y en un 92% en otras publicaciones como Lizarazo, *et al.* (6,20).

Por otro lado creemos que el aumento de detección de *C. neoformas* y *H. capsulatum* en los últimos años fue debido a que nuestro servicio tiene una mayor interacción con el servicio de infectología, esto se ha logrado mediante la implementación de ateneos conjuntos y la participación de los bioquímicos en las revistas de sala.

Con respecto a los resultados obtenidos en relación a la distribución de ambos agentes según sexo y edad, pudimos observar que el grupo predominante para la criptococosis se encontraba en el rango entre 40 y 49 años lo que se corresponde con lo reportado por otras series internacionales como Ávila, *et al.* y Antinori *et al.* en las que la edad promedio es de  $40 \pm 12$  años, lo que corresponde a adultos jóvenes económicamente productivos (6,22). En pacientes con histoplasmosis no se observaron diferencias significativas en el rango etario al igual que lo observado en el trabajo publicado por Alvarez, *et al* (15). Asimismo, se observó que en ambas entidades, el mayor número de casos correspondía al sexo masculino, 35 (66%) para criptococosis y 38 (75%) para histoplasmosis, lo que se correlaciona con lo expresado por la literatura en la cual se describe una relación hombre mujer de 4:1 tanto en criptococosis como en histoplasmosis (21,23).

El desarrollo progresivo de técnicas de laboratorio más rápidas y sensibles y de nuevos antifúngicos permitirá, en el futuro, hacer un diagnóstico y tratamiento temprano, y disminuir por consiguiente la morbimortalidad inherente a estas infecciones.

Es importante destacar, que este tipo de estudio debería hacerse en todos los centros de salud a nivel nacional para contribuir al conocimiento epidemiológico de nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez A, Tobon MA. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infectio* 2006; 10:279-87.
2. Lugo L, Figueredo A, Miquilareno M, Silva M, Rodriguez Morales A. Respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa en pacientes de 50 años de edad o más viviendo con infección VIH/SIDA. *Gac Méd Caracas* 2012; 120: 292-301.
3. Sánchez S, Zambrano D, García M, Bedoya C, Fernández CM, Illnait-Zaragozı M T. Caracterización molecular de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con VIH. Guayaquil, Ecuador. *Biomédica* 2016; 37:1-20.
4. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015; 78:16-48.
5. Cattana ME, Tracogna MF, Fernández MS, Rey MC, Sosa MA, Giusiano GE. Genotipificación de aislamientos clínicos del complejo *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* obtenidos en el Hospital «Dr. Julio C. Perrando, de la ciudad de Resistencia (Chaco, Argentina). *Rev. Arg de Microbiol.* 2013; 45: 89-92.
6. Ávila Sánchez D, Villalobos Zúñiga MA. Perfil epidemiológico y respuesta terapéutica de la infección por *Cryptococcus sp.* en pacientes de Costa Rica en el Hospital San Juan de Dios, Perıodo 2008-2012. *Rev. Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.* 2016; 6: 8-30.
7. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21: 2119-29.
8. Mónaco LS, Tamayo Antabak N. Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el perıodo 1996-2007. *Rev. Arg de Microbiol.* 2008; 40: 218-21.
9. Trombetta L, Bava A. Laboratorio clínico y micológico en pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Bioq Clin Latinoam* 2005; 39: 471-6.
10. Bava AJ. Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37:531-5.
11. Banerjee U. Progress in diagnosis of opportunistic infections in HIV/AIDS. *Indian J. Med Res* 2005; 121:395 – 406.
12. Pereira JCT, Montoya AIT. Estudio del paciente con infección por VIH. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14:11-42.
13. Davel G, Canteros CE. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev. Arg de Microbiol.* 2007; 39:28-33.

14. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Cryptococcosis. Rev Méd de Risaralda. 2013; 19: 147-53.
15. Álvarez MI, González LA. Cryptococcosis e Histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Colomb. Med. 1995; 26:61-65.
16. Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, Coates MM. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015. Lancet Hiv 2016; 3: 61-87.
17. Corti ME, Negroni R, Esquivel P, Villafañe MF. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. Enf. Emerg. 2004;6:8-15.
18. Puga L, Monticelli A, Levi Hara G, Negroni R, Carnevale S: Disseminated histoplasmosis in AIDS patients. 12<sup>th</sup> International Conference on AIDS, Geneva. 1998.
19. Mansilla M, Dutra da Silveira AD; Laca HN, Ballesta R, Braslli AT. Clinical manifestations of AIDS- associated histoplasmosis in Uruguay. 12<sup>th</sup> International Conference on AIDS, Geneva. 1998.
20. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococcosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. Biomédica. 2007, 27: 94-109.
21. Bonifaz Trujillo JA. Micología Médica Básica. Micosis Profundas o Sistémicas: Histoplasmosis, 4<sup>o</sup> ED. México DF; 2012; p 279-296.
22. Antinori S. New Insights into HIV/SIDA-Associated Cryptococcosis. ISRN AIDS. 2013,2: 2-22.
23. Bonifaz Trujillo JA. Micología Médica Básica. Micosis y seudomicosis por hongos oportunistas: Criptococcosis, 4<sup>o</sup> ED. México DF; 2012; p 348-365.