



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Criptococosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico**

Autor:

Lema Gonzalez Danny Adrian

Tutor:

PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Danny Adrian Lema Gonzalez, con cédula de ciudadanía 0604556183, autor del trabajo de investigación titulado Criptococosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 5 de febrero de 2024.



Danny Adrian Lema Gonzalez

C.I:0604556183

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Criptococosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, bajo la autoría de Danny Adrian Lema Gonzalez; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 30 días del mes de enero de 2024.



PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

C.I:1756877591

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Criptococosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, presentado por Danny Adrian Lema Gonzalez, con cédula de identidad número 0604556183, bajo la tutoría de la PhD. Morella Lucia Guillen Ferraro; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 05 de febrero de 2024.

Mercedes Balladares, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Ramos, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Félix Falconí, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO

en movimiento



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **LEMA GONZALEZ DANNY ADRIAN** con CC: **0604556183**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **CRIPCOCOSIS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**", cumple con el 6 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de enero de 2024

PhD. Morella Guillen
TUTOR(A)

DEDICATORIA

Con la mirada al cielo y un corazón palpitante deseoso de superación dedico este trabajo de investigación a Dios por ser mi guía espiritual en mis quebrantos y soledad; a mis padres: Juan Agustín Lema y Carmen Eliza Gonzalez por ser un ejemplo de abnegación que llenaron mi vida con su amor, cariño, entrega, esfuerzo y apoyo incondicional durante el transcurso de toda mi carrera; a mis hermanos Xavier, David y Ariel por sus consejos y apoyo moral en cada uno de los pasos que he dado; a mis sobrinos Andrés, Juan José, Camila y Valentina por sus vivencias y elocuencias que marcaron la razón de mi vocación; a mi abuelita Luz Gonzalez y a mi cuñada Verónica Peña por ser razón y motivo de servicio social que con sus loables esfuerzos me ayudaron a encaminar y culminar con éxito mis estudios.

A mis docentes, encargados de laboratorio, amigos y compañeros quienes, me compartieron día a día sus conocimientos contribuyendo así, mi formación académica impulsándome a ser una mejor persona y profesional.

Danny Adrian Lema Gonzalez

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por inspirarme a seguir mi vocación, a mi familia por ser siempre un pilar fundamental de apoyo y perseverancia en todo lo que me propuse, a aquellos docentes, licenciados y doctores que me enseñaron a adquirir y compartir el conocimiento a pesar del tiempo limitado en mi formación académica.

De manera especial a mi alma mater la Universidad Nacional de Chimborazo, al Subcentro de Salud Guano, al Hospital General Docente de Riobamba, al Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez, al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, al Laboratorio Clínico Alfa Laboratorio y a la PhD. Morella Guillen Ferraro, por haberme brindado su apoyo en mis prácticas profesionales y guiarme con certeza, en la realización y culminación con éxito de este trabajo investigativo.

Danny Adrian Lema Gonzalez

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTOR

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	17
Definición de criptococosis	17
Características microbiológicas de <i>Cryptococcus</i>	17
Características clínicas de la infección por <i>Cryptococcus neoformans</i>	17
Criptococosis meníngea	18
Relación con el VIH /SIDA	18
Epidemiología: situación a nivel mundial, Sur América y Ecuador	18
Factores de riesgo	19
Mecanismo de transmisión	19
Agente etiológico	20
Hábitat	20
Métodos de diagnóstico	20
Pruebas serológicas	20
Antígeno circulante de <i>Cryptococcus</i> por inmunocromatográfica	20
Detección del antígeno capsular	20
Citología de líquidos biológicos	21
Tinciones	21
Tinta China	21
Gram	21
May Grunwald-Giemsa	21
Mucicarmín de Mayer	21
Pruebas Histopatológicas	22
Cultivo e identificación	22
Detección molecular	22
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	23
Según el enfoque:	23
Según el nivel:	23
Según el diseño:	23
Según la secuencia temporal:	23
Según la cronología de los hechos:	23
Población	23

Muestra.....	23
Criterios de inclusión y exclusión	24
Técnicas e instrumentos	24
Procedimiento	24
Identificación de la base de datos.....	24
Proceso de recolección de información.....	24
Proceso de registro	25
Consideraciones éticas	25
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales características clínicas de la criptococosis.....	28
Tabla 2. Características epidemiológicas y los factores de riesgo de la criptococosis.....	31
Tabla 3. Métodos de laboratorio Clínico para detección de criptococosis.....	34

RESUMEN

La criptococosis es una infección por *Cryptococcus neoformans* que afecta al hombre por lo que, el objetivo de este trabajo fue investigar manifestaciones clínicas y métodos de laboratorio para su diagnóstico. Posee un enfoque cualitativo ya que se analizó documentos bibliográficos sin uso de estadística permitiendo caracterizar la enfermedad; su nivel descriptivo detalló y buscó información en pruebas que frecuentemente se emplean para micosis criptocócica; de diseño documental no experimental que se sujetó al estudio de literatura publicada entre enero de 2013 a junio de 2023. Su carácter retrospectivo analizó información previa en 50 artículos científicos quedando seleccionados 32 a través de criterios de inclusión y exclusión obtenidos de: Elsevier, Scielo, Redalyc, Dialnet, Pub-Med, Research Gate, Google Académico y Scopus siendo empleada la técnica de observación. Con el análisis y discusión de las publicaciones científicas se concluye que *C. neoformans* comúnmente se presenta en el organismo como metástasis diseminada, meningitis, micosis sistémica, infecciones neuronales, pulmonares, gástricas y cutáneas. Los factores de riesgo se dan por: contacto con excremento de aves, frutas en descomposición, pacientes VIH/SIDA y abuso de fármacos inmunosupresores con carácter epidemiológico basado en edad, sexo, raza, bajo nivel económico y actividad agrícola en países subdesarrollados. Los métodos de laboratorio usualmente empleados del 18% al 90% son: inmunocromatografía, tinta china, Gram, May Grünwald Giemsa, Canavanina glicina azul de bromotimol, biopsia de pápulas, raspado de piel, hemocultivo, cultivo en agar Sabouraud sin cicloheximida y la qPCR con un 9% por su especificidad y sensibilidad.

Palabras claves: Criptococosis, inmunosupresión *Cryptococcus*, *C. neoformans*, pruebas fúngicas.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an infection by *Cryptococcus neoformans* that affects humans, so this work aimed to investigate clinical manifestations and laboratory methods for its diagnosis. It has a qualitative approach since bibliographic documents were analyzed without the use of statistics, allowing the characterization of the disease; its descriptive level detailed and sought information in tests that are frequently used for cryptococcal mycosis; of non-experimental documentary design that was subjected to the study of literature published between January 2013 and June 2023. Its retrospective nature analyzed previous information in 50 scientific articles, 32 of which were selected through inclusion and exclusion criteria obtained from Elsevier, Scielo, Redalyc, Dialnet, Pub-Med, Research Gate, Google Scholar, and Scopus, using the observation technique. With the analysis and discussion of scientific publications, it is concluded that *C. neoformans* are commonly present in the body as disseminated metastasis, meningitis, systemic mycosis, and neuronal, pulmonary, gastric, and cutaneous infections. Risk factors are due to contact with bird droppings, rotting fruits, HIV/AIDS patients, and abuse of immunosuppressive drugs of an epidemiological nature based on age, sex, race, low economic level, and agricultural activity in underdeveloped countries. The laboratory methods usually used from 18% to 90% are: immunochromatography, Chinese ink, Gram, May Grünwald Giemsa, Canavanin bromothymol blue glycine, papule biopsy, skin scraping, blood culture, Sabouraud agar culture without cycloheximide and qPCR with 9% for its specificity and sensitivity.

Keywords: Cryptococcosis, immunosuppression, *Cryptococcus*, *C. neoformans*, fungal tests.



Firmado electrónicamente por:
**DARIO
JAVIER
CUTIOPALA
LEON**

Reviewed by:
Mg. Dario Javier Cutiopala Leon
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0604581066

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección fúngica causada por levaduras encapsuladas del género *Cryptococcus* siendo la especie *Cryptococcus neoformans* la de principal interés por ser la única que afecta al hombre y se adquiere por contacto con las esporas presentes en el ambiente. En el mundo se estima que ocurre casi un millón de casos por año en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El lugar anatómico más afectado es el Sistema Nervioso Central (SNC) dando origen a una meningitis subaguda o crónica caracterizada por náuseas, fiebre, cefalea e hipertensión intracraneana¹.

Afecta a pacientes con alteración de la inmunidad celular causada por neoplasia, lupus eritematoso sistémico, trasplante de órgano o médula ósea, tratamiento con corticoides u otra medicación inmunosupresora. A nivel mundial, la criptococosis representa un tercio de muertes ya que, se presenta como meningitis en adultos infectados por VIH, caracterizada inicialmente por daño pulmonar expandiéndose a la piel y órganos internos¹.

En 2020, la coinfección por VIH causó el 19% de las muertes mundiales. A pesar de la disponibilidad de tratamiento antirretroviral, la incidencia de criptococosis es alta en estos individuos. La infección puede detectarse tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos mediante el antígeno criptocócico (CrAg) en el torrente sanguíneo².

La prevalencia promedio del antígeno criptocócico (CrAg) en personas infectadas por el VIH con recuentos de células CD4 inferiores a 100 por μl es del 6%. Aproximadamente 278.000 personas padecen antigenemia criptocócica cada año. De ellos, 203.000 (73%) viven en África subsahariana. La meningitis criptocócica es la principal causa de muerte en personas infectadas por el VIH y representa el 15% de las muertes por SIDA en todo el mundo. Es una enfermedad rara que afecta a miles de personas siendo importante tomar medidas preventivas².

En África subsahariana, la meningitis criptocócica causada por *C. neoformans* es especialmente alta, debido al alto número de personas con VIH en la región. Según estudios realizados por Radha, et al² las muertes relacionadas con el SIDA se redujeron en un 28% de 800.000 en 2014 a 580.000 en 2020, debido a que la terapia antirretroviral ha aumentado a 27,5 millones en relación a los 15 millones en el año 2014 donde los inhibidores de la integrasa son la terapia de elección en muchos programas contra el VIH.

En Europa del este y Rusia, la mortalidad va del 30% en personas que reciben atención médica al 45% de quienes no, mientras que, para América del Norte, se estima una mortalidad anual del 20% para los que reciben cuidados y del 30% para quienes no³. En Estados Unidos se estima que de 3.400 ingresos hospitalarios la mayoría de casos son VIH positivos por meningitis criptocócica.

En Latinoamérica se destaca la infección por *C. neoformans*, presentándose el 90 % de los casos en personas inmunocomprometidas. Esta micosis, causante de la meningitis criptocócica, tiene una morbilidad superior a 5.000 personas y una mortalidad de 2.400 al año¹. Para Williamson et al.⁴ la criptococosis meníngea también es la principal forma de presentación clínica en los países subdesarrollados, donde se manifiesta con cefalea e hipertensión intracraneal en más del 50% de los casos.

La enfermedad criptocócica es la principal causa de mortalidad en personas mayores de 15 años, VIH positivos, que radican en países en vías de desarrollo donde la cobertura de terapia contra el virus es insuficiente, en muchos casos por el estado de evolución y gravedad de la enfermedad. Sumado a ello, el acceso limitado a medicamentos antirretrovirales y la prevalencia latente de pacientes con SIDA³.

Los casos de criptococosis en pacientes procedentes de Sudamérica por lo general son varones jóvenes VIH positivos. Esta predisposición epidemiológica puede confirmarse mediante el diagnóstico, lo que se refleja en la cantidad de personas que sobreviven con SIDA que no han recibido atención, que no han sido diagnosticados y a quienes no se les ha dado seguimiento porque viven en áreas de recursos limitados, privándoles de un diagnóstico rápido y correcto. En esta situación, la enfermedad ocasiona entre un 13% a un 44% de muertes en personas con SIDA⁵.

Según datos del Servicio de Epidemiología del Centro de *Referência em Treinamento em DST/AIDS* de São Paulo de Brasil, se indica una disminución de muertes relacionadas con criptococosis extrapulmonar entre pacientes, incluso aquellos con SIDA. Esta reducción en la tasa de letalidad va del 90% es debida a su detección temprana en un estado febril alto en relación al 40% en un estado asintomático de la enfermedad⁶.

Con respecto a Ecuador, según Cabello⁷ las prevalencias de la mortalidad son del 8% al 33% en las ciudades de Quito y Guayaquil, destacando una población en riesgo de 5.000 personas VIH/SIDA positivas que desarrollan una infección criptocócica. Aquí la criptococosis meníngea se presenta con cefalea y fiebre, así como náuseas, vómito, afección de nervios craneales y disminución de la agudeza visual por un incremento en la presión intracraneal⁸. Adicionalmente, Sánchez et al.⁹ considera que los tratamientos inmunosupresores y los trasplantes en general también son factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad dentro de la zona interandina del Ecuador.

C. neoformans es un hongo de distribución universal, que se aísla con facilidad del medio ambiente, principalmente del suelo contaminado con excrementos secos de palomas y otras aves. Es el agente etiológico de la criptococosis, que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o individuos con alteración de la inmunidad celular por condiciones como neoplasias, lupus eritematoso sistémico, trasplante de órgano o médula ósea, diabetes entre otros⁸.

El artículo 62 de la Ley Orgánica de Salud del Ecuador en su capítulo 2 sobre enfermedades infecciosas estipula: “la autoridad sanitaria nacional elaborará las normas, protocolos y procedimientos que deben ser obligatoriamente cumplidos y utilizados para la vigilancia epidemiológica y el control de las enfermedades transmisibles, emergentes y reemergentes de notificación obligatoria, incluyendo las de transmisión sexual”¹⁰. Por ello, ¿Es eficiente llevar un registro de pruebas de laboratorio clínico en base a las características clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo para la detección de criptococosis en pacientes en el Ecuador?

Para el Ministerio de Salud del Ecuador la criptococosis es una de las enfermedades oportunistas que se encuentra dentro del grupo de transmisibles y adquiridas que aprovecha la existencia de patologías inmunosupresoras como el VIH/SIDA la cual, disminuye la productividad y el desarrollo del hombre. Por lo tanto, la misión del Estado consiste en llevar a cabo un adecuado cribado preventivo de la enfermedad en centros de salud y laboratorios clínicos. El objetivo es disminuir los costos tanto humanos como económicos mediante un diagnóstico preciso, un control efectivo y una prevención adecuada contra el surgimiento de nuevos casos. Esta medida asegura el registro y control de los pacientes afectados por esta patología.⁷.

Es importante realizar una revisión bibliográfica sobre la criptococosis para actualizar el conocimiento sobre el estado actual de esta infección, su epidemiología y manifestaciones clínicas. La información recopilada en esta investigación desempeñará un papel crucial en la identificación eficaz de las manifestaciones clínicas asociadas a la criptococosis, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, además se resaltarán los métodos de diagnóstico de laboratorio más efectivos, estos resultados podrían ser compartidos con los profesionales de la salud para contribuir a una comprensión más completa y precisa de esta patología.

Por lo anteriormente expuesto y dado que es una micosis que afecta a personas comprometiendo su sistema inmune, se plantea una investigación bibliográfica para actualizar el conocimiento más reciente sobre las manifestaciones clínicas de la criptococosis y los métodos de diagnóstico más actuales.

De igual modo, es importante examinar la eficacia y precisión de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la criptococosis, incluidas: tinción de tinta china, mucicarmin de Mayer, tinciones histopatológicas de metenamina-plata o ácido peryódico de Schiff (PAS), medio de cultivo agar Sabouraud sin cicloheximida, hemocultivo y otras técnicas de detección del antígeno molecular como el polimorfismo en longitud de fragmentos de restricción (RFLP) permitiendo diagnosticar esta infección micótica. De esta manera se identificará las limitaciones actuales en el diagnóstico y, a su vez, se buscarán alternativas más eficientes y precisas para la detección temprana de la enfermedad⁷.

El objetivo de este trabajo es investigar a la criptococosis, sus manifestaciones clínicas y los métodos de laboratorio utilizados para su diagnóstico, mediante una revisión bibliográfica describiéndolo en 3 acápites:

- Destacar las características clínicas de la criptococosis por medio de la revisión de publicaciones científicas.
- Especificar las características epidemiológicas y los factores de riesgo de la criptococosis mediante la revisión de publicaciones científicas.
- Analizar los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de la criptococosis, a través de una revisión bibliográfica.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Definición de criptococosis

Es una enfermedad infecciosa fúngica producida por levaduras encapsuladas y oportunistas de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, que afectan a los humanos y animales, caracterizada por ser generalizada, afectando principalmente a personas con sistemas inmunitarios debilitados. Es la tercera enfermedad más común en pacientes con VIH/ SIDA y es la principal enfermedad potencialmente mortal de esta población de pacientes⁷. Inicia con daño pulmonar que luego se extiende a la piel y órganos internos con una clara predisposición a padecer meningitis en el sistema nervioso central (SNC)⁹.

Características microbiológicas de *Cryptococcus*

Son levaduras redondas u ovaladas (3,5–8 μm) que se reproducen por gemación solitaria, con un cuello estrecho entre las células madre y las hijas. En casos excepcionales, se observan abundantes brotes de micelio, alargados y falsas hifas. Tienen una envoltura similar a un polisacárido que produce virulencia y que protege al hongo de la fagocitosis, ésta varía en tamaño dependiendo de la cepa y el cultivo utilizado para aislar la levadura¹⁰.

Crece bien en todos los ambientes y forma colonias pegajosas, pero puede parecer seca con el tiempo. Los colores varían (crema, marrón, rosa, amarillo) y se vuelven más oscuros con la edad. Esta cepa tiene colonias quísticas muy pequeñas. Tienen un metabolismo aeróbico, por lo que producen ureasa, no enzimas, y utilizan una variedad de carbohidratos. Los distintos criptococos se diferencian por varias características: crecimiento a 37°C, absorción de sacarosa, lactosa, galactosa, melobiosa, celobiosa, rafinosa, trehalosa y dulcitol, utilización de KNO₃ y producción de ureasa y feniloxidasas.¹¹

Características clínicas de la infección por *Cryptococcus neoformans*

Las manifestaciones clínicas variarán en función del tipo de enfermo. La aparición de la enfermedad suele ser aguda en pacientes con sida, aquellos en tratamiento con corticoides o los que sufren neoplasias hematológicas, mientras que en los restantes suele presentarse de una forma más crónica. La mayoría de los pacientes presenta signos inespecíficos de fiebre, malestar general y cefalea. Los hallazgos físicos tampoco aportan mucho, porque los signos meníngeos son poco frecuentes, al igual que los signos neurológicos focales o las convulsiones¹¹.

En pacientes inmunocompetentes con respecto a la localización pulmonar los síntomas son raros, ocurren con mayor frecuencia ya que, recurren o persisten por períodos de tiempo más prolongados. Generalmente ocurre solo, pero puede estar asociado con otros síntomas extrapulmonares donde la enfermedad puede variar desde formas asintomáticas hasta formas graves. Sólo entre el 5 y el 25% de los pacientes con SIDA desarrollan tos y dificultad para

respirar y, en casos raros, se producen enfermedades pleurales y cambios radiológicos en que la tasa de mortalidad puede llegar hasta el 42%¹¹.

La afectación cutánea aparece en el 10% de pacientes VIH/ SIDA con criptococosis diseminada, especialmente en el cuello y la cabeza. En raras ocasiones, pueden dar origen a ciertas lesiones extraneurales por la inoculación directa de esta levadura, incluyendo la linfadenitis esporotricóidea, la queratitis o la peritonitis relacionada con la diálisis peritoneal¹¹.

Criptococosis meníngea

La meningitis criptocócica es una infección de sistema nerviosos central originada por las especies de *C. gattii* y *C. neoformans*, este último, es la especie más prevalente en pacientes con VIH/SIDA, tanto positivos como asintomáticos.

Una vez que ingresa al pulmón no es eliminado de los alveolos ni queda en estado latente ya que, la respuesta mediada por células inmunitarias permite que el hongo pase a la circulación sanguínea y luego al líquido cefalorraquídeo por migración transcelular, a través del endotelio microvascular de la barrera hematoencefálica¹¹.

Relación con el VIH /SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH- 1) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección que causa pérdida progresiva de los linfocitos T CD4+ asociado con alteraciones cualitativas y cuantitativas de la respuesta inmune. *C. neoformans* es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, migrando de manera transcelular y atravesando el endotelio del cerebro, lo que le permite proliferar en el espacio subaracnoideo¹².

De acuerdo a lo descrito, la meningitis por *C. neoformans* es la principal patología asociada a pacientes VIH/SIDA positivos. La aparición de las manifestaciones clínicas puede variar de meses a años presentándose como rigidez de nuca, cefalea, confusión, fotofobia y desorientación. El tiempo de detección transcurre en situaciones de regresión y búsqueda de la enfermedad hasta el fallecimiento si no se trata adecuadamente¹².

Epidemiología: situación a nivel mundial, Sur América y Ecuador

C. neoformans es la causa más común de criptococosis y meningitis fúngica en todo el mundo, incluso en África subsahariana. Este es el tipo más común en adultos infectados por VIH. Es una de las enfermedades oportunistas más importantes del sistema nervioso central y representa entre el 15 y el 20% de las muertes además esta coinfección es responsable de cientos de miles de muertes cada año, con una tasa de mortalidad de alrededor del 70%¹³.

La mayoría de las infecciones criptocócicas afecta principalmente a los aficionados a la cría de palomas, a los amantes de las aves y a los trabajadores de laboratorio. La presencia de la infección por VIH ha aumentado considerablemente su frecuencia en adultos, por lo que el SIDA se considera un factor de riesgo importante en más del 80% de los casos¹³. Los CDC (Centros para el Control de Enfermedades) de Atlanta indican que solo el 1% de los niños menores de 13 años con VIH desarrollan la enfermedad⁸.

En América Latina, la investigación sobre la criptococosis y sus patógenos es cada vez más importante debido a que esta micosis tiene una tasa significativa de morbilidad y mortalidad, con más de 5000 personas que desarrollan meningitis criptocócica cada año y 2.400 muertes relacionadas anualmente¹³. Además, el número de pacientes inmunocomprometidos aumenta constantemente en la región, registrándose anualmente alrededor de 100.000 nuevas infecciones por el VIH, lo que es un factor de riesgo clave para la enfermedad criptocócica⁷.

En Ecuador se han reportado incidencias por criptococosis del 8% y 33% en las ciudades de Quito y Guayaquil, respectivamente, en adultos mayores de 18 años que requieren hospitalización. Científicos ecuatorianos estiman que 5.000 personas con VIH/SIDA son un riesgo para la población. Según un informe de 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, Venezuela, Ecuador y Colombia se encontraban entre los países de la región de las Américas con las tasas más altas de infección VIH 60, 338 y 307 por 100.000 personas, respectivamente¹⁴.

Factores de riesgo

La causa principal es la infección por VIH, uso a largo plazo de terapia inmunosupresora, presencia de neoplasias malignas o tumores hematológicos, trasplante, enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, sarcoidosis. En general, las condiciones que debilitan el sistema inmunológico también son significativas. En el 13% de los casos no se identifican factores de riesgo¹⁵.

Mecanismo de transmisión

C. neoformans crece de manera natural en el suelo, como saprófito. Es común encontrarlo en nidos de palomas abandonados, así como en sus excrementos, debido a que se crea un ambiente favorable para que crezcan. También se puede aislar de una variedad de fuentes ambientales, incluidas frutas y verduras, polvo doméstico, aire y aserrín¹⁶, por ende, la infección se produce por la inhalación de levaduras secas naturales que alcanzan fácilmente los espacios alveolares. La transmisión de humano a humano no existe ya que no se han reportado casos de transmisión directa de animal a humano¹⁷.

La transmisión suele ser principalmente a través del aire, pero *C. neoformans* puede entrar en el cuerpo a través de la piel, producto de una reactivación de una enfermedad subyacente,

una vez que se haya tenido contacto con elementos contaminados con excrementos de palomas¹⁵, que a diferencia de *C. Gattii*, ésta puede sobrevivir durante meses o años sin un organismo receptor que, se encuentra en la corteza o restos de plantas bajo la copa de los eucaliptos (Anexo 1)¹⁶.

Agente etiológico

El principal patógeno humano es *C. neoformans*. Al ser una levadura encapsulada del que se han descrito cuatro serotipos (A, D y AD) (B y C). Casi todos los organismos aislados de infecciones humanas son del tipo A o D y se han identificado en todo el mundo. Su cápsula está constituida por polisacáridos como xilosa, manosa y ácido glucurónico, que determinan su virulencia por medio de deterioro en la fagocitosis¹⁷.

Hábitat

Este hongo se encuentra saprofita en frutas o jugos, productos lácteos, madera, suelo, pasto y sobre todo en los excrementos de pájaros como las palomas (*Columba livia*), en ellas, pasa por el tracto gastrointestinal sin dar origen a enfermedad, posiblemente debido a una temperatura corporal alta de 42 °C¹⁷.

Métodos de diagnóstico

La detección puede ser difícil debido a las formas de presentación inespecíficas en el paciente, al igual que las pruebas analíticas habituales por serología e histopatología, por lo que el examen microbiológico es esencial para determinar el género y especie causante. Los pacientes con SIDA pre-diagnosticados con meningitis no muestran alteraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) o son mínimas por lo que, la muestra adecuada dependiendo del sitio de infección es sangre, secreciones del tracto respiratorio, lavado bronquial y piel¹⁷.

Pruebas serológicas

Antígeno circulante de *Cryptococcus* por inmunocromatográfica

Esta prueba rápida utiliza la técnica de flujo lateral al formar un sándwich de doble anticuerpo entre el antígeno circulante de *Cryptococcus* conjugados con partículas de oro que están revestidos con fibra de vidrio que esta sobre la membrana de nitrocelulosa recubierta por anticuerpos anti-*Cryptococcus* y anti-ratón, siendo detectables en las líneas de Test (T) y de control (C)¹⁸. La lectura de resultados se muestra en el anexo 2.

Detección del antígeno capsular

Es una técnica específica y sensible. Se usa para el LCR y también puede ser útil para otras muestras (sangre, orina y secreciones respiratorias). La sensibilidad de la prueba en pacientes

con sida llega casi al 100% en LCR, y al 97% en suero. Sin embargo, en este tipo de enfermos se han descrito cepas con poca cápsula en los que la concentración de antígeno puede ser anormalmente baja^{19, 20}.

La prueba determina la presencia del antígeno capsular de *Cryptococcus* en LCR o en suero con el empleo de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos contra *C. neoformans*, con una prueba inmunoenzimática (ELISA), y más recientemente²¹, con una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral (anexo 1). Son pruebas sensibles y específicas cualitativas y semicuantitativas resultando reactivas en el 95% de los casos de criptococosis, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en los inmunocompetentes²².

Citología de líquidos biológicos

Tinciones

Tinta China

La tinción de tinta china (anexo 3) es ampliamente utilizada ya que, tiñe toda la preparación excepto la cápsula y permite hacer un diagnóstico presuntivo de criptococosis. Se realiza a partir del sedimento del LCR, suero sanguíneo u orina tras centrifugación, colocando en un portaobjetos una gota de sedimento y otra de tinta china; se le coloca un cubreobjetos y se observa al microscopio con objetivos de 10 y 40 aumentos. Pueden producirse falsos resultados positivos en presencia de levaduras de los géneros *Rhodotorula* y *Candida*, *Klebsiella pneumoniae*, así como por artefactos. Es importante diferenciar bien la célula con doble pared refringente con su cápsula, buscando células en fase de gemación²³ (anexo 4).

Gram

Se observa a *C. neoformans* como células esféricas de 5–15 µm de diámetro que retienen la tinción de Gram, coloreadas de azul violeta debido a la cápsula refringente gruesa que la rodea (anexo 5)²⁴.

May Grunwald-Giemsa

En extendido de sangre periférica se aprecia microscópicamente la unión de plaquetas a células de levadura exclusivamente con cepas acapsulares de *C. neoformans*, tornándose de un color azulado violáceo²⁴.

Mucicarmín de Mayer

La tinción de la cápsula con mucicarmín de Mayer colorea la cápsula de rojo rosáceo. Otras tinciones usadas en histopatología, como la metenamina-plata o el ácido peryódico de Schiff (PAS), permiten identificar el *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha²⁴ (anexo 6).

Pruebas Histopatológicas

En el estudio de piezas histopatológicas por infección de criptococosis es ideal para el análisis: biopsia de pápulas y cultivo de tejidos (raspados de piel) donde a través de cortes y estudio anatomopatológico de la muestra se obtiene una parte representativa que es sometida a un bloque de parafina del que se obtiene varios cortes histopatológicos que son fijados en laminas portaobjetos²⁵ (anexo 7).

La tinción de hematoxilina-eosina se emplea en cortes histopatológicos ya que, la hematoxilina tiñe de violeta azulado intenso el material genético dentro del núcleo mientras que, la eosina tiñe de rosa anaranjado a estructuras que sostienen la célula y al citoplasma permitiendo el reconocimiento de *Cryptococcus* spp. donde, se identifican espacios no teñidos que corresponden con la cápsula que deben ser coloreada con la tinción citológica de mucicarmin (anexo 6) y azul alcian para su visualización. También se emplea la tinción tricrómica de Gomori, pero esta no es específica para determinar criptococosis ya que, analiza la presencia o ausencia de diferentes hongos en los tejidos²⁵.

Cultivo e identificación

Establece el diagnóstico definitivo a partir del sedimento del LCR en el caso de meningitis, y a partir de muestras de suero obtenido de sangre total, orina y lavado bronquial. El medio de cultivo más habitual es el agar Sabouraud sin cicloheximida (anexo 8), en el que crece la levadura al cabo de 48-72 h de incubación, presentando las características macroscópicas ya referidas (anexo 9). En el caso de una criptococemia, que se produce especialmente en pacientes con SIDA, el hemocultivo es el método mejor para el diagnóstico, aunque el 50% de los casos quedan sin diagnosticar por lo que, la identificación se puede hacer por los métodos convencionales de asimilación y fermentación de azúcares, que requieren hasta 14 días de incubación²⁶.

Detección molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza para la identificación y diferenciación del complejo *C. neoformans/C. gattii*, permitido agrupar patrones moleculares con patrones de genes universales como el M13, (GACA)₄ y (GTG)₅²⁷ (anexo 10). El análisis de pruebas como la de polimorfismos en longitud de fragmentos amplificados (AFLP) así como los de restricción (RFLP) permite identificar los genes URA5 y PLB1 para determinar los genes causantes de la criptococosis. La tipificación de secuencias multilocus (MLST) se emplea para determinar al menos uno de los siete genes (CAP59, GPD1, LAC1, PLB1, SOD1, URA5 y la región IGS1²¹) de la especie causal de la enfermedad, se le considera una prueba complemento de la PCR²⁷.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Según el enfoque: es cualitativo ya que se analizó documentos bibliográficos obtenidos de las diferentes bases de datos científicos pues, no se manejó datos de carácter cuantitativo.

Según el nivel: es descriptivo puesto que se detalló y buscó información de las características de la criptococosis en diferentes bases de datos y artículos científicos de relevancia actualizados que tengan relación con las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de laboratorio clínico.

Según el diseño: es de carácter no experimental, debido a que no se manipuló la variable independiente que es la búsqueda de la sintomatología y clínica de la criptococosis y la variable dependiente que es sobre las técnicas de laboratorio que se deben aplicar para su diagnóstico, de tipo documental-bibliográfica, porque se realizó una recopilación de la información más relevante obteniendo datos basados en artículos científicos actualizados.

Según la secuencia temporal: es una investigación de corte transversal debido a que se ejecutó en un determinado tiempo, comprendido entre enero del 2013 a junio del 2023, con búsqueda y análisis de información actualizada sobre la criptococosis.

Según la cronología de los hechos: es una investigación retrospectiva: para su desarrollo se tomó datos de diferentes documentos, tales como artículos de revisión, estudios, revistas científicas, entre otros sobre el tema analizado previamente.

Población

La población de estudio quedó conformada por 50 artículos científicos que abordan características, manifestaciones clínicas y diagnósticos de la criptococosis. La selección de estos se realizó con el objetivo de obtener una amplia y representativa muestra de la literatura científica existente sobre la enfermedad, a través de un proceso riguroso de búsqueda y selección. Además, se identificaron los estudios relevantes que proporcionaron información pertinente para el desarrollo de la presente investigación con palabras claves y operadores booleanos de las bases de datos: Scielo, Pub-Med, Google Académico, Scopus, Redalyc, Elsevier, Research Gate y Dialnet (anexo 11).

Muestra

A partir de la población de datos obtenidos se aplicó criterios de inclusión y exclusión, verificando la existencia de los datos requeridos en el análisis de cada uno de los artículos seleccionados ya que, se tomó en cuenta la revisión bibliográfica de documentos científicos, entre ellos artículos y revistas científicas, finalmente quedó conformado por 32 artículos de las bases de datos seleccionadas como: Scielo (10), Pub-Med (2), Google Académico (4), Scopus (3), Redalyc (8), Elsevier (1), Research Gate (3) y Dialnet (1) (anexo 12).

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Fuentes bibliográficas que aportaron información relacionada con la criptococosis y el diagnóstico de laboratorio.
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Estudios publicados en los idiomas inglés y español.

Exclusión

- Artículos que tengan más de 10 años de antigüedad.
- Artículos a los que no se pueda tener acceso al texto completo.
- Artículos que carezcan de resumen.
- Publicaciones científicas en otros idiomas diferentes al español e inglés.

Técnicas e instrumentos

Para el presente trabajo de revisión bibliográfica la técnica que se empleó fue la observación. Como instrumento se utilizó la ficha nemotécnica de las manifestaciones clínicas y predisposición a criptococosis (anexo 11), las bases de datos científicas del área de la salud y artículos de revistas científicas.

Procedimiento

Identificación de la base de datos

Se consultaron las bases de datos: Pub-Med, Scielo, Scopus, Redalyc, Elsevier, Research Gate, Dialnet y Google Académico donde se buscaron y recuperaron artículos científicos originales, de revisión e investigación.

Proceso de recolección de información

La presente investigación empezó con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo comprendido desde enero de 2013 hasta junio de 2023. Para ello se consultó las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pub-Med, Research Gate, Scopus, Scielo, Redalyc, Elsevier, Google Académico y Dialnet. Se seleccionaron artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 10 años todos relacionados con el tema de este estudio: criptococosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio. Los idiomas de búsqueda fueron español e inglés.

Las palabras clave utilizadas en español fueron: criptococosis, epidemiología, factores de riesgo, tinción de tinta china, mucicarmin de Mayer, tinciones histopatológicas de metenamina-plata o ácido peryódico de Schiff (PAS), medio de cultivo agar Sabouraud sin

cicloheximida, hemocultivo, técnicas de detección del antígeno molecular por RFLP permitiendo diagnosticar esta infección micótica.

En inglés fueron: *criptococosis, epidemiology, risks factors, Indian ink staining, Mayer's mucicarmin, histopathological stains of methenamine-silver or periodic Schiff's acid (PAS), culture medium Sabouraud agar without cycloheximide, blood culture, molecular antigen detection techniques by the polymorphism in length of constraint fragments (RFLP).*

Los operadores booleanos utilizados fueron: “AND”, “OR”, “NOT” cuando la revisión se hizo en el idioma inglés. Cuando se hizo en español, se utilizó “Y”, “O” y “NO”. Se combinó las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos científicos válidos para el objetivo de trabajo. Se activó el término de búsqueda médica “MeSH” (Medical Subject Headings), cuando aparecieron palabras clave que generen confusión en el buscador. Y una vez obtenida la información, se procedió aplicando los criterios de inclusión y exclusión explicados previamente.

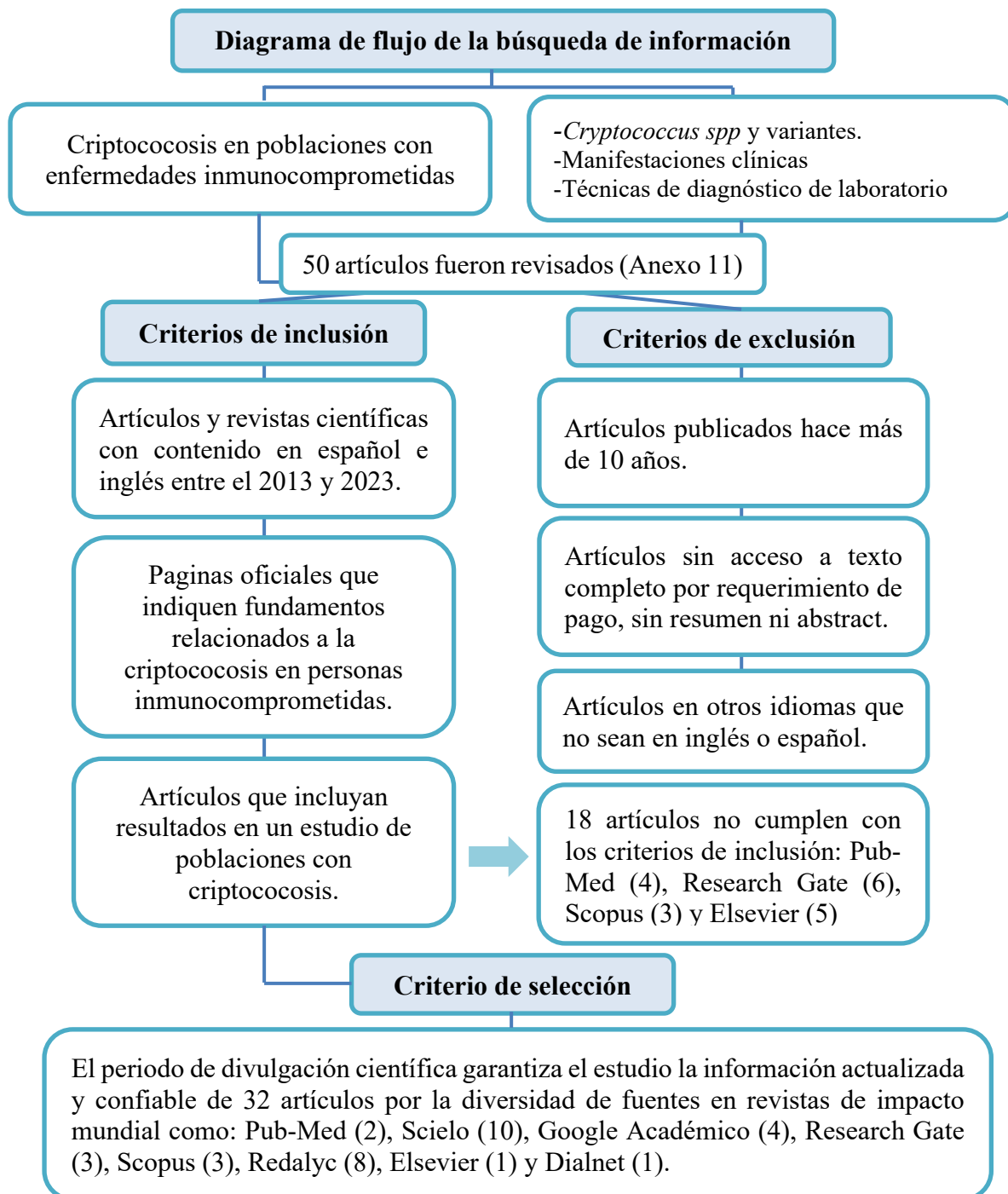
Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, realizando un muestreo por conveniencia ya que se tomó en cuenta la revisión bibliográfica de unos 32 documentos científicos entre ellos artículos y revistas científicas.

Proceso de registro

Según los artículos científicos encontrados se registró el número y guías en el documento.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una investigación de revisión bibliográfica no se tomó en cuenta las consideraciones éticas, debido a que, no se realizó el procesamiento de muestras biológicas humanas directamente. Sin embargo, se cumplió con todas las normas de anti-plagio y de fundamentos éticos como bioéticos establecidos, que protegen la propiedad intelectual de los autores, usando citas de la información recolectada. Los resultados científicos se emplearon con fines no maleficentes, además se realizó una síntesis y comprobación de la información.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En base a los objetivos planteados de acuerdo al tema y considerando los principales hallazgos, se describe lo fundamental de cada artículo revisado, dividido en tres apartados dispuestos en tablas:

- Principales características clínicas de la criptococosis
- Características epidemiológicas y los factores de riesgo de la criptococosis.
- Métodos de laboratorio clínico para la detección de la criptococosis.

Principales características clínicas de la criptococosis

Los resultados de las principales características clínicas causantes de criptococosis se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales características clínicas de la criptococosis.

Nº	Características clínicas	VIH/SIDA %	Trasplantados de órganos %	Asintomáticos %	Total Participantes	Autor/es y Año
1	Micosis sistémica	10-20	-	-	50	Rodríguez C, et al, 2014 ²⁸ .
2	Metástasis diseminada	10	-	30	300	Carrasco J, et al, 2016 ²⁹ .
3	Neuroinfección	1	-	2	8	Ramírez S, et al, 2015 ³⁰ .
4	Infección Pulmonar	1	-	10	1	Maquera A, et al, 2016 ³¹ .
5	Meningitis	9-25	-	20-40	2.000	Hurtado S y Quintero P, 2021 ³² .
6	Metástasis diseminada	60	60	-	66	Barbosa A, Herran P y Bonifaz A, 2016 ²⁵ .
7	Meningitis e infección cutánea	-	20	10	8	Fica A, S, et al, 2015 ³³ .
8	Meningitis	1	-	10	1	Lanchipa J y Moscoso K, 2020 ³⁴ .
9	Meningitis	7	-	-	469	Castro D y Córdova H, 2014 ³⁵ .
10	Meningitis	1	-	2	1	Mejía A, et al, 2022 ³⁶ .
11	Infección gástrica	1	-	10	1	Vega P, et al, 2021 ³⁷ .

En la tabla 1 se presentan los resultados de los 11 artículos donde los autores manifiestan que en pacientes con VIH/SIDA la característica clínica más frecuentemente mencionada respecto a la criptococosis es la metástasis diseminada con el 10% al 60 %, seguido por la meningitis que muestra de 1% al 25%, la micosis sistémica con el 10% al 20 % y finalmente las infecciones pulmonares, neuronales y gástricas con el 1%. De manera general se observa que es la manifestación clínica más investigada asociada a la enfermedad con el 90%.

Por otro lado, en pacientes asintomáticos comúnmente la meningitis es mencionada con relación del 2 al 40%, seguido por la metástasis diseminada que indica el 30%, las infecciones pulmonares, cutáneas, gástricas con el 10% y finalmente en una neuroinfección con el 2%. Apreciándose a manera general como la segunda manifestación clínica investigada en la población con el 80% de los artículos analizados.

No obstante, en pacientes que han recibido un trasplante de órgano se señala que la principal característica es la metástasis diseminada con el 60 %, seguido de la meningitis e infección cutánea con el 20%. Que a manera general es la tercera manifestación clínica con el 20%.

Discusión

La criptococosis es una micosis sistémica causada por la levadura encapsulada del género *Cryptococcus* donde, la especie *C. neoformans* se manifiesta en los pacientes con VIH/SIDA positivos como lo menciona Ramírez et al.³⁰, con fiebre, náuseas, vomito, cefalea, trastorno de la conciencia como consecuencia del síndrome de hipertensión endocraneana y convulsiones. Sin embargo, para Rodríguez et al.²⁸, Hurtado et al.³² y Carrasco et al.²⁹, se presentan como una diseminación sistémica en piel, pulmones y meninges siendo asintomática hasta la presencia visible de lesiones cutáneas en la piel.

En las publicaciones de Lanchipa et al.³⁴ y Castro et al.³⁵, se señala que la principal manifestación clínica de la criptococosis es la meningitis, caracterizada por presentar un cuadro de convulsión, náuseas, vomito, cefalea, malestar general y convulsión focal que, según la investigación, cedían con analgésicos antirretrovirales para controlar el cuadro de infección por VIH/SIDA. Sin embargo, para Castro et al.³⁵, va más allá de la forma clínica común puesto que, por el estado avanzado de la enfermedad se presenta como rigidez en la nuca, edema de papila e hipersensibilidad del cuello siendo difícil de detectar ya que, hay una alta mortalidad cuando no existe tratamiento para la infección.

Maquera et al.³¹, citan en su estudio sobre la criptococosis que el sistema nervioso central y pulmonar son afectados por *C. neoformans* en pacientes con VIH, el microorganismo ingresa al cuerpo a través de la inhalación por vía aérea de las esporas, pudiendo permanecer asintomático hasta lograr diseminarse a través de los pulmones y causar lesiones internas si el sistema inmunitario está debilitado. Mediante tomografías se puede revelar lesiones internas micronodulares o nodulares.

Vega et al.³⁷, por su parte refiere que la criptococosis gástrica es infrecuente en pacientes VIH/SIDA pero presentan síntomas gastrointestinales clásicos como dolor abdominal, disfagia, vómito, ictericia y diarrea hasta cuadros más complejos de perforación del yeyuno, presencia de nódulos, pólipos inflamatorios y úlceras, señalando que estas manifestaciones inespecíficas pueden aparecer por prescripción de medicamentos o por acción de patógenos oportunistas debido al estado de inmunosupresión.

Otra investigación realizada por Fica et al.³³, sobre pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA indica que las infiltraciones criptocócicas en este tipo de población, se manifestaron como meningitis en los casos de trasplantes renales, cirrosis hepáticas avanzadas y terapias con corticoides.

A manera general Barbosa et al.²⁵ y Mejia et al.³⁶, describen que las manifestaciones clínicas de la criptococosis se divide en dos tipos: La primera afecta a personas con inmunosupresión como VIH/SIDA, y la segunda a pacientes con algún tipo de inmunosupresión relacionada con algún trasplante de órgano presentándose las clásicas manifestaciones clínicas de fiebre, náuseas, cefalea, trastorno de la conciencia, convulsiones y lesiones cutáneas en la piel que a su vez, puede dar origen a las afecciones secundarias como meningitis, criptococosis gastrointestinal y afecciones pulmonares o vinculadas a la tuberculosis.

Características epidemiológicas y los factores de riesgo de la criptococosis

Los resultados de las características epidemiológicas y los factores de riesgo de criptococosis se observan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características epidemiológicas y los factores de riesgo de la criptococosis.

Nº	Factores de Riesgo					Características Epidemiológicas					Participantes	Autor/es y Año
	Contacto con excremento de palomas	Frutas y verduras en descomposición	VIH/SIDA	Infección del SNC	Abuso de fármacos Inmunosupresores	Edad	Sexo	Raza	Ocupación agrícola	Bajo nivel económico en países subdesarrollados		
1	X	-	X	-	-	X	X	X	X	-	7	Illnait T, et al, 2013 ³⁸ .
2	X	-	X	-	-	X	X	X	X	-	60	Tovar L, et al, 2016 ³⁹ .
3	X	-	X	X	-	X	X	X	X	-	20	Ancona C, et al, 2016 ⁴⁰ .
4	X	-	X	X	-	X	X	X	X	-	1	Galnares J, et al, 2014 ⁴¹ .
5	-	-	X	-	X	-	-	-	-	X	1	Quintero D, et al, 2022 ⁴² .
6	X	-	X	X	-	X	X	X	X	-	160	Moreno E, et al, 2022 ¹² .
7	-	-	X	-	X	-	-	-	-	X	1	Sánchez G, et al, 2022 ⁴³ .
8	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	32	Cabello A, et al, 2016 ⁴⁴ .
9	-	-	X	-	X	-	-	-	-	X	1	Rodríguez E, et al, 2023 ⁴⁵ .
10	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	1.000	Barquero, M, 2016 ⁴⁶ .
Total	7	2	10	3	3	5	5	5	7	3		

* Sistema Nervios Central (SNC); Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Según se observa en la tabla 2 de los 10 artículos, todos los autores concuerdan que el principal factor de riesgo son los pacientes VIH/SIDA positivos debido que el *Cryptococcus* aprovecha el estado de inmunosupresión, así mismo 7 de cada 10 refieren al contacto con excremento de palomas, 3 a la infección del SNC y el abuso de fármacos inmunosupresores, seguido de 2 por la manipulación de frutas y verduras en descomposición.

Por otra parte, se encontró parámetros característicos epidemiológicos asociados a la criptococosis donde, 7 mencionan a la ocupación agrícola, seguido de 5 por edad, sexo, raza y 3 al bajo nivel económico en países subdesarrollados.

Discusión

Ancona et al.⁴⁰, Galnares et al.⁴¹ y Moreno et al.¹², en sus investigaciones citan que la principal característica epidemiológica a desarrollar criptococosis en pacientes se asocia con la edad, sexo, raza y la actividad agrícola de exposición, contacto e inhalación del excremento de palomas mientras que; los factores de riesgo vinculados son: la disfunción inmunitaria celular como causa de inmunocompromiso en tratamientos prolongados con corticosteroides, la presencia de cáncer linfoproliferativo, sarcoidosis, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, trasplante de órganos y meningitis, la cual se produce debido a la infección del sistema nervioso central por *Cryptococcus neoformans*.

Cabello et al.⁴⁴ y Barquero et al.⁴⁶, caracterizan como factor de riesgo a padecer criptococosis el estado de inmunosupresión directo como en el VIH/SIDA debido a que se altera el funcionamiento de la inmunidad humoral y celular como fallo colateral por el recuento bajo de los linfocitos CD4 < 100. Ambos autores coinciden que epidemiológicamente, desde 1890 hasta la actualidad, el 70% de casos alrededor del mundo se encuentran en pacientes de África Subsahariana donde la vía de transmisión se encuentra en las heces de palomas y en cualquier fuente de contacto con frutas y verduras en descomposición.

El uso de esteroides, productos biológicos y la administración de corticoides para Quintero et al.⁴², Sánchez et al.⁴³ y Rodríguez et al.⁴⁵, son factores de riesgo a desarrollar criptococosis en pacientes con inmunosupresión, refiriendo en sus investigaciones que el uso de los glucocorticoides en dosis acumuladas ocasiona linfopenia con afectación articular y periarticular que *C. neoformans* aprovecha este déficit y se aloja en el organismo. Si bien, sobre pacientes VIH el uso de productos biológicos y esteroides da lugar a la infección por su mecanismo de acción alterando el sistema de defensa innato teniendo como predisposición epidemiológica países en vías de desarrollo por el mal uso y dosificación.

En otros estudios Illnait et al.³⁸ y Tovar et al.³⁹, el pronóstico de la meningoencefalitis por *Cryptococcus* está estrechamente vinculado a la identificación temprana en niños de 6 a 12 años, donde el VIH/SIDA se presenta como un factor de riesgo siendo importante destacar que el género no constituye un factor relevante en la etapa pediátrica. Un dato epidemiológico relevante es la asociación con casos de contacto directo o indirecto con

palomas y sus excrementos, especialmente en regiones como África Occidental, América del Sur (tanto en la región oriental como occidental), y en islas como Cuba.

Métodos de laboratorio clínico para detección de criptococosis

Los resultados de los métodos de laboratorio clínico para la detección de criptococosis se observan en la Tabla 3.

Tabla 3. Métodos de laboratorio Clínico para detección de criptococosis por área de investigación.

Área	Serología	Histopatología				Biol. Molecular	Citología		Microbiología					Participantes	Autor/es y año
	Immunocromatografía	Biopsia de pápulas	Cultivo de tejidos	Raspados de piel	Estudio anatomopatológico	qPCR	May Grünwald Giemsa	Canavanina glicina azul de bromotimol	Cultivo de líquidos biológicos	Hemocultivo	Tinción de esporas en Tinta China	Tinción de Gram			
Método															
Nº															
1	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	1	Ramírez J, et al, 2019 ⁴⁷ .	
2	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	30	Tangarife J, et al, 2015 ⁴⁸ .	
3	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	169	Noguera M, et al, 2021 ⁴⁹ .	
4	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	-	1	Salazar Y, et al, 2018 ⁵⁰ .	
5	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	X	X	20	Cattana M, et al, 2013 ⁵¹ .	
6	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	1	Estrada C, 2022 ⁵² .	
7	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	1	Gámez O, et al, 2013 ⁵³ .	
8	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	-	1	Salcedo J, et al, 2015 ⁵⁴ .	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	252	Barcia V, et al, 2016 ⁵⁵ .	
10	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	14	Torres J, et al, 2022 ⁵⁶ .	
11	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	128	Messina F, et al, 2023 ⁵⁷ .	
Total	2	2	2	2	1	1	1	3	3	5	4	1			

* Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR).

De acuerdo a la tabla 3 de los 11 artículos, se muestra que el área de investigación frecuentemente mencionada con respecto a los métodos de diagnóstico de la criptococosis es microbiología en la que 5 autores destacan al hemocultivo, seguido de 4 a la tinción de esporas con tinta china, 3 a los cultivos de líquidos biológicos y 1 a la tinción de Gram. Apreciándose a manera general que es el campo de análisis más investigado en cuanto al diagnóstico de la enfermedad con el 90%.

Por otro lado, se encontró que comúnmente en el área de citología el método de investigación que mayormente se menciona por 3 autores es la Canavanina glicina azul de bromotimol, seguido por 1 a la tinción de May Grünwald Giemsa. Se observa a manera general que es el segundo campo de análisis investigado con el 36%.

En cambio, se muestra que en el área de Histopatología los métodos de investigación que más se menciona con 2 autores son la biopsia de pápulas, cultivos de tejidos, raspados de piel y 1 al estudio anatomopatológico. De manera general es el tercer campo de análisis con el 27%.

Por otra parte, se detalló que en el área de Serología el método de investigación que se menciona con 2 autores es la inmunocromatografía, seguido por Biología Molecular donde se encontró a 1 con la qPCR. Observándose a manera general que son el cuarto y quinto campo de análisis con el 18% y 9% respectivamente para la correcta detección de *Cryptococcus neoformans*.

Discusión

Cattana et al.⁵¹, menciona en su investigación sobre el análisis micológico de líquido cefalorraquídeo y esputo, en la que se incluye el examen directo en fresco con tinta china, tinción de Gram y coloración de May Grünwald Giemsa como principales métodos de laboratorio, señalando su utilidad para la determinación de especie, variedad y genotipo entre *Cryptococcus neoformans* de *Cryptococcus gattii*, las muestras deben ser sembradas en medio agar Sabouraud adicionado con cloranfenicol y genotipificación para su correcto estudio micológico, apreciándose las levaduras encapsuladas, la sensibilidad de la técnica depende de la carga fúngica.

Noguera et al.⁴⁹ y Estrada et al.⁵², indican la importancia de detectar el antígeno circulante de *Cryptococcus* en suero de sangre total mediante ensayo de flujo lateral, en pacientes asintomáticos y VIH positivos como prueba alternativa de laboratorio ya que, permite el seguimiento para reducir la mortalidad asociada con la criptococosis meníngea. Además, los métodos de tinta china, examen citológico de líquido cefalorraquídeo es necesario en presencia de meningoencefalitis por *Cryptococcus*. Gámez et al.⁵³ enfatiza el estudio anatomopatológico como un método adicional y concluyente para corroborar la existencia de criptococosis y su relación con el VIH/SIDA.

La diferenciación entre *C. neoformans* y *gattii* según Ramírez et al.⁴⁷, Tangarife et al.⁴⁸ y Messina et al.⁵⁷, se puede realizar con la prueba Canavanina glicina azul de bromotimol teniendo como guía los hemocultivos donde el crecimiento de *Cryptococcus spp* se puede identificar como colonias de color crema y aspecto mucoide. Por otro lado, para Barcia et al.⁵⁵, El estándar de referencia para la diferenciación de especies se basa en el tiempo, sensibilidad y especificidad aplicadas al examen directo y cultivo. En este contexto, se otorga prioridad a la prueba de tinta china como método de tamizaje para la criptococosis. Esto se fundamenta en la deducción de que dicha prueba es indicativa de la presencia de *Cryptococcus*, el agente causal de cuadros de meningitis y de fallecimiento, especialmente en pacientes con VIH/SIDA.

La criptococosis a un nivel cutáneo es una manifestación que Salazar et al.⁵⁰ y Salcedo et al.⁵⁴, describen como característica visible la presencia de una pápula indolora en zonas expuestas sin infección en órganos que mediante, diagnóstico histopatológico por biopsia, raspados de piel y cultivo sobre muestras de tejidos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural se puede descartar alguna afectación meníngea, se consideran los hemocultivos, las pruebas serológicas, microbiológicas e histopatológicas de interés para una correcta interpretación del estudio para descartar una criptococosis diseminada que involucre el sistemas nervioso, genitourinario, cutáneo y ocular.

El estudio molecular de los genes de *C. neoformans* es un método novedoso para detección de criptococosis en pacientes VIH que el autor Torres et al.⁵⁶, en su estudio sobre aislamientos de cultivos resistentes al fluconazol, refiere su utilidad en la sobreexpresión de los genes AFR1 y MDR1, sin embargo, los patrones de resistencia y los casos de recaídas en pacientes VIH, indican que no puede atribuirse únicamente a los casos de resistencia por exposición al fármaco por ende, la qPCR es la técnica ideal para identificar los fenotipos de resistencia al tiempo real de corrida de la prueba, los cuales se mantienen homogéneos en el gen ERG11 que indica la presencia de *C. neoformans* en el organismo.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la información recopilada la criptococosis es una enfermedad causada por una infección fúngica que afecta a personas inmunosuprimidas donde *C. neoformans* es la única especie que afecta al hombre donde las características clínicas se manifiestan como metástasis diseminada del 10% a 60%, seguido de meningitis del 1 a 25%, micosis sistémica del 10% a 20 %, infecciones pulmonares, neuronales, gástricas y cutáneas del 1% a 20%. Si bien, afecta con el 90% de frecuencia en pacientes VIH/SIDA positivos como a su vez, en asintomáticos con el 80% y 20 % en personas con trasplante de órgano. Además, en el organismo se presenta con sintomatología de fiebre, cefalea, náuseas, convulsiones, trastorno de la conciencia y lesiones cutáneas en la piel hasta afecciones secundarias, en la que involucra al sistema nervioso central.
- Los factores de riesgo que se especifica son pacientes VIH/SIDA positivos debido que *C. neoformans* toma como oportunidad el estado de inmunosupresión pues, el funcionamiento de la inmunidad humoral y celular es deficiente con una actividad inmunitaria anormal, seguido a la exposición por contacto con excremento de palomas y la manipulación de frutas y verduras en descomposición que contienen al agente patógeno que a su vez, detona en una infección del SNC induciendo al abuso de fármacos con tratamientos prolongados con corticosteroides. Sumando a ello, la relación que existe con las características epidemiológicas de actividad agrícola no controlada, edad sexo, raza y el bajo nivel económico que afecta en 7 de cada 10 casos alrededor del mundo en regiones de África Subsahariana y países subdesarrollados.
- Según el análisis de los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de la criptococosis se demuestra que en primera instancia dentro del área de Microbiología con el 90% de frecuencia se destacan al hemocultivo, tinción de esporas con tinta china, cultivo de líquidos biológicos en agar Sabouraud sin cicloheximida y tinción de Gram; seguido con el 36% a Citología con la coloración de Canavanina glicina azul de bromotimol y May Grünwald Giemsa; 27% a Histopatología con biopsia de pápulas, cultivo de tejidos, raspados de piel y el estudio anatomopatológico; 18% y 9% a Serología con inmunocromatografía y Biología Molecular con qPCR respectivamente. La combinación de cada uno de ellos, por procesos consecutivos permite la determinación precisa de la especie, variedad y genotipo de *Cryptococcus* evidenciándose mediante colonias de aspecto mucoso debido a la presencia de su cápsula gruesa que al teñirse denota la presencia de una doble pared gruesa refringente con su cápsula en fase de gemación siendo característica clave de *C. neoformans*.

RECOMENDACIONES

- Evaluar las características clínicas con la sintomatología y pruebas de laboratorio corroboran el diagnóstico de criptococosis.
- Los factores de riesgo deben ser especificados en base a los factores epidemiológicos característicos de la criptococosis.
- Fomentar la búsqueda de criptococosis en poblaciones de riesgo por enfermedades oportunistas dentro del Ecuador, ya que las investigaciones se direccionan con frecuencia en pacientes inmunocompetentes con VIH/SIDA que ya han sido diagnosticados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda Elizabeth & Lizarazo Jairo. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Revista Elsevier*. 2016, pp.123-125.<https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-pdf-S0123939212700383>
2. Radha Rajasingham, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Amir Shroufi, Denning DW, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2022; 22(12):1748–55. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00499-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00499-6/fulltext)
3. Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., Denning, D. W., Loyse, A., & Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873–881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
4. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Meningitis criptocócica: epidemiología, inmunología, diagnóstico y tratamiento. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (1): 13–24.
5. Tang, M. W., Clemons, K. V., Katzenstein, D. A., & Stevens, D. A. The cryptococcal antigen lateral flow assay: A point-of-care diagnostic at an opportune time. *Critical reviews in microbiology*. 2016; 42(4); pp 634-642. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.982509>
6. Oliveira, J., Greco, D., Oliveira, G., Christo, P., Guimarães, M., & Oliveira, R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016, 146-151.
7. Cabello Flor, E. *Pronósticos de supervivencia en pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Dr. Enrique Garcés durante el período 2005-2011*. Repositorio Digital: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2012; pp 3-12. Quito: Facultad Medicina PUCE. <https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/29806>.
8. Zurita, J., Denning, D., Paz-y-Miño, A., Solís, M., & Arias, Serious fungal infections in Ecuador. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017, 975-981.
9. Sánchez-Giler S, Zambrano-Castro D, Martínez-Machín G, Fernández-Andreu C, Illnait-Zaragozí M. Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2016; 68 (1). <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/123>
10. Dávila Vicente, N. Ley Orgánica de Salud del Ecuador. Registro oficial del Órgano de Gobierno del Ecuador. *Editora Nacional*. Vol. II; pp: 9-12. Quito. 2006. <https://hvcm.gob.ec/wp-content/uploads/2012/03/Ley-Organica-de-Salud.pdf>.
11. Instituto Nacional de Cooperación para la investigación. Etiología de la Criptococosis. *Revista Panamericana de epidemiologia*. 2019; 34 (12). <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/criptococosis.pdf>

12. Moreno Guambo, E. L., Viteri Rojas, A. M., Suquillo Anaguano, J. F., & Campoverde Espinoza, R. R. Factores de riesgo de Criptococosis en paciente inmunodeprimidos VIH. *RECIMUNDO*. 2022; 16(2), 309-317. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.309-317](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.309-317)
13. Romero M, Messina F, et al. Vista de Utilidad del recuento de unidades formadoras de colonia de *Cryptococcus* sp en líquido cefalorraquídeo de pacientes con criptococosis meníngea asociada al SIDA. *Revista Infectología*. 2022; 45 (2). <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/140/14>
14. Bonifaz Trujillo. Criptococosis. *Micología médica básica*. 2016; 5ed.(4); pp:50-75. McGrawHill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1529§ionid=98868375>
15. Sanchez S, Zambrano D, et al. Caracterización molecular de los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* de pacientes con HIV, Guayaquil, Ecuador. *Revista Biomédica*. 2017. 37, pp. 425-430 <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n3/0120-4157-bio-37-03-00425.pdf>
16. Castañeda E & Laizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Elsevier.es*. 2018; pp: 145-170. <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-pdf-S0123939212700383>
17. Vázquez Tsuji, Oscar; Martínez Barbabosa, Ignacio; Campos Rivera, Teresita Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento *Acta Pediátrica de México*, vol. 26, núm. 1, enero-febrero, 2015, pp. 18-28 Instituto Nacional de Pediatría Distrito Federal, México. <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640826005.pdf>
18. Canudo, J. *Determinación de Criptococos mediante LFA. CrAg LFA*. PALEX MEDICAL S.A.2019. <https://www.rafer.es/diagnostico-clinico-microbiologia-micologia-y-resistencia-antibioticos/determinacion-de-criptococos>
19. Martín-Mazuelos E. Criptococosis: Diagnóstico Microbiológico y Estudio De La Sensibilidad In Vitro. *Rev.Aspectos Microbiológicos, Epidemiología- Manifestaciones Clínicas*.2020. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/cripto.pdf>
20. Estrella M & García A. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Publicación Oficial De La Sociedad Española De Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2019. <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2008-micologia.pdf>
21. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. 2012; 16:123–5. <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-protocolo-estudio-manejo-pacientes-con-S0123939212700383#:~:text=En%20el%20mundo%2C%20se%20estima,entre%20el%2015%E2%80%93360%25>.
22. Tello M, Gutiere E, et al. Criptococosis. Artículo de revisión. *Rev. Médica de Risaralda*. Laboratorio de Micología. Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrion”, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).2019 Lima, 19(2):147-153.

23. Franco D. Factores de virulencia e inmunidad en criptococosis. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2021; 21(2):62–6. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000200014
24. N. Jarvis, T. Bicanic, T.S. Harrison. Management of cryptococcal meningoencephalitis in both developed and developing countries. *Cryptococcus: de patógeno humano a levadura modelo*, 2017 pp. 565-58.
25. Barbosa-Zamora A, de la Herrán-Millán P, Bonifaz A. Criptococosis cutánea: una revisión. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2016;14(4):330-341. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70277>
26. Dismukes W.E, Françoise Dromer, Goldman D, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: Update by the Infectious Diseases Society of America. 2010; 50(3):291–322. <https://academic.oup.com/cid/article/50/3/291/392360>
27. Laurenson, I. F., Trevett, A. J., Laloo, D. G., Nwokolo, N., Naraqi, S., Black, J., Tefurani, N., Saweri, A., Mavo, B., Igo, J., & Warrell, D. A. Meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and var. *neoformans* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016. 90(1), 57–60. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(96\)90479-4](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(96)90479-4)
28. Rodríguez-Cerdeira, C., Arenas, R., Moreno-Coutiño, G., Vásquez, E., Fernández, R., & Chang, P. Systemic fungal infections in patients with human immunodeficiency virus. *Actas dermosifiliograficas*. 2014; 105(1). <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.06.017>
29. Carrasco-Zuber, J. E., Navarrete-Dechent, C., Bonifaz, A., Fich, F., Vial-Letelier, V., & Berroeta-Mauriziano, D. Cutaneous involvement in the deep mycoses: A review. Part II -Systemic mycoses. Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 2. Micosis sistémicas. *Actas dermo-sifiliograficas*, 2016; 107(10), 816–822. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.06.001>
30. Ramírez S, Roa L, Triana J, Marín J, Clavijo C, Cárdenas K, et al. Criptococosis cerebral: descripción de una serie de casos con presentaciones típicas y atípicas en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana*. 2015 Mar 31;31(2):158–66. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000200006&lang=es
31. Maquera-Afaray Julio, Olazabal-Chambilla Derly Yerson, Larico-Calla Gabriel, Díaz-Quiquia Vasti Evelyn. Criptococosis pulmonar enmascarada por tuberculosis miliar. Coinfección pulmonar e implicancias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con VIH. 2016. 33(4). http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000400009&lng=es.
32. Hurtado García Steven, Quintero-Cusgüen Patricia. Criptococosis meníngea. *Acta Neurol Colombia*. 2021; 37: 90-100. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482021000200090&lng=en.
33. Fica Alberto, Soto Andrés, Dabanch P Jeannette, Pinilla Jorge, Porte Lorena. Cryptococcal infections in non-HIV infected patients: a new clinical problem in Chile. *Rev. chil. infectol.* 2015; 32(1): 73-

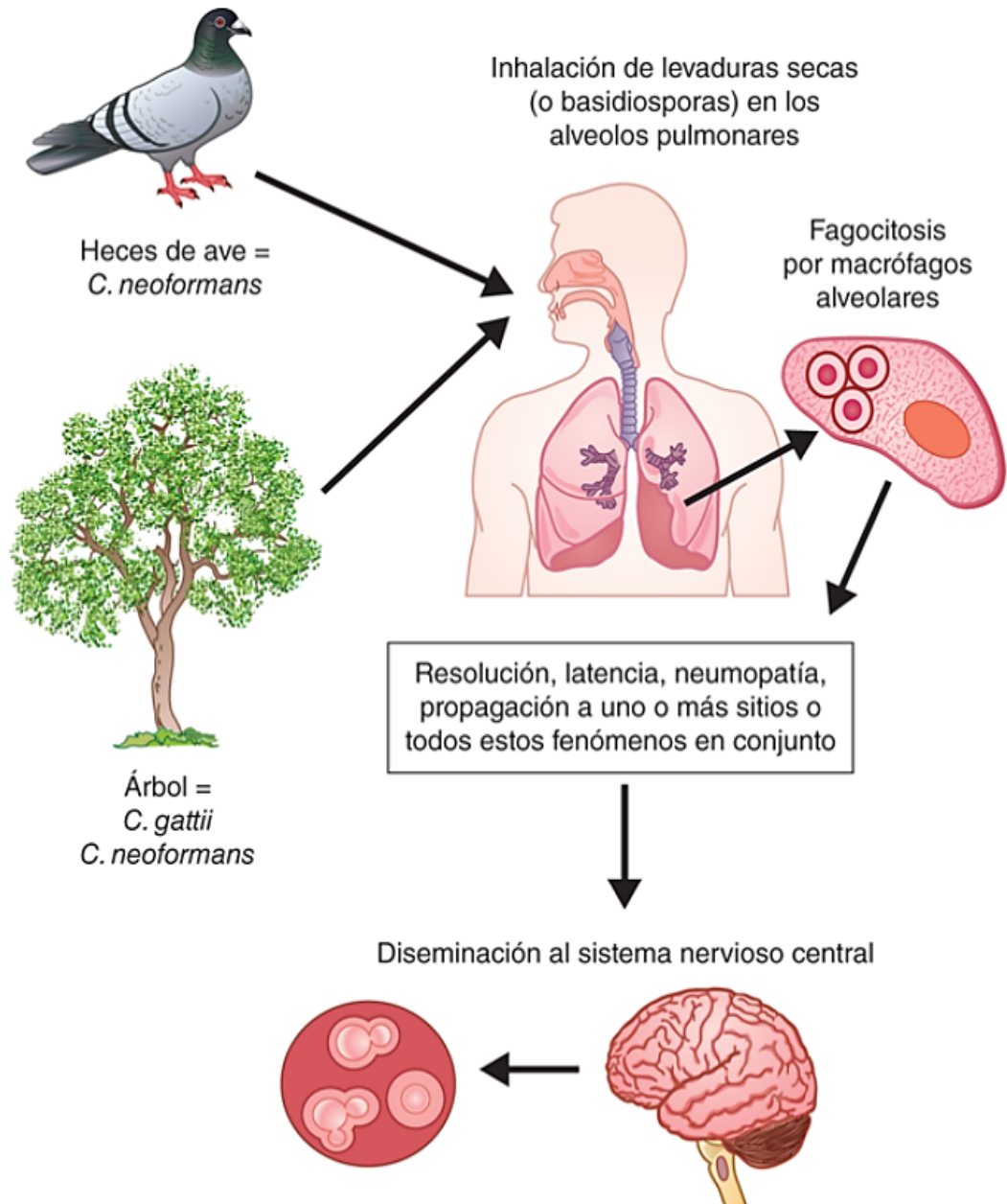
79. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000200011&lng=es
34. Lanchipa Picoaga J, Moscoso Arana K. Criptococosis cerebral en un paciente inmunocompetente (Presentación de un caso). *RMB*. 2020;14(1):48-51. <https://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rmb/article/view/926>
 35. Castro Soto M. D, , Córdova Arancibia H. Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH/SIDA y criptococosis meningea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. *Gaceta Médica Boliviana*.2014;37(2):64-67. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445643822004>
 36. Mejía Grueso A, Morales SA, Dávila Ruales V, Venegas-Sanabria LC. Criptococosis diseminada en un adulto mayor inmunocompetente: a propósito de un caso clínico. *Univ. Med*. 2022;63(2). <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/35475/28062>
 37. Vega P, Tamashiro N S, Manzella P O y col. Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/ SIDA. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):441-5. <https://actagastro.org/criptococosis-gastrica-en-un-paciente-con-vih-sida/#:~:text=Resumen,pocos%20reportes%20en%20la%20literatura>.
 38. Illnait ZaragozÍ María Teresa, Martínez Machín Gerardo Félix, Fernández Andreu Carlos Manuel, Marchena Bequer Juan José, Perurena Lancha Mayda Rosa. Contribución al estudio de la criptococosis infantil en Cuba. *Rev cubana Med Trop*. 2013; 65(1): 78-89. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-53227>
 39. Tovar Luis Javier Méndez, Mejía-Mercado Jessica Aline, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Rubén López-Martínez, Silva-González I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016;54(5). <https://www.redalyc.org/journal/4577/457746956006/html/>
 40. Ancona-Castro C, Barrón-Hernández YL, Arenas R, et al. Neurocriptococosis: características demográficas, clínicas y paraclínicas en un estudio de casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2016;14(3):199-203. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69315#>
 41. Galnares-Olalde Javier Andrés, Loza-Jalil Suria Elizabeth, Gómez-Peña F, O. Muñoz-Abraham, V. Pavía-Aubry, D. de Luna-Gallardo. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2014;77(3):137-41. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106314000109>
 42. Quintero-González DC, Andrés Felipe Cardona, Adriana Lucía Vanegas-García, Carlos Horacio Muñoz-Vahos, Vásquez G, Luis Alonso González. Artritis por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Reumatología*.2022; 23 (12= pp 23-34. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812322000330>
 43. Sánchez EG, Acosta D, Álvarez J, Sánchez G, García-Casallas J. Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo. *Biomédica*. 2022; 42:218-23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6239>

44. Cabello Úbeda Alfonso, Fortes Alen José, Gadea I, Mahillo I, Górgolas M, Fernández ML. Meningoencefalitis criptocócica. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad en la era pre y pos-TARGA. *Medicina Clínica*.2016. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316000154#preview-section-cited-by>
45. Rodríguez García E, Román Mercado E, Aguas-Arce FA. Criptococosis cutánea diseminada en un paciente sin VIH. *Der-matol Rev Mex*.2023; 67 (5): 690-696. <https://www.revisionporpares.com/index.php/Derma/article/view/9137/1598>
46. Barquero Arguello Marco. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*. *Rev Med Cos Cen*. 2016;73(619):205-208.<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc162c.pdf>
47. Ramírez-Melo Jorge Luis, Mejía Luis Fernando, Puchana-Quintero María Esther, Rojas-Hernández Juan Pablo. Meningoencefalitis por *Cryptococcus gattii* en un paciente pediátrico con cirrosis: Reporte de caso. *Univ. Salud*. 2019. 21(3): 288-292. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072019000300288&lng=en. <https://doi.org/10.22267/rus.192103.166>.
48. Tangarife J, Flórez SV, Cecilia A. Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. *Medicina & Laboratorio*. 2015;21(5):211–42.<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741586>
49. Noguera-Angarita María C., Escandón-Escobar Patricia, Silvera-Tapia Orlando, Sierra-Díaz María B., Torres-Alvarez Nury, Camargo de la Hoz Leidy. Antigenemia temprana de *Cryptococcus* en pacientes asintomáticos VIH positivos en Barranquilla, *Colombia*. *Infecta*.2021; 25(3): 159-162. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922021000300159&lng=en.
50. Salazar-Carrillo Yuvidtza, Soto-Febres Fernando, Pérez-Lazo Giancarlo, Yataco Rosa, Sumire Julia. Criptococosis cutánea localizada en paciente trasplantada renal: una entidad infrecuenteizada criptococosis cutánea localizada en un paciente sometido a un trasplante renal: una condición inusual. *Acta méd. Perú*. 2018; 35(2): 133-137. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000200009&lng=es.
51. Cattana Maria E, Tracogna Maria F, Fernández Mariana S, Carol Rey Mariana C, Sosa Maria A, Giusiano Gustavo E. 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. argent. microbiol*. 2013; 45(2):89-92.http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412013000200005&lng=es.
52. Estrada C. Criptococosis meníngea y leucoencefalopatía progresiva en un paciente con VIH: a propósito de un caso.2022;10(2):131-5. <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/733>
53. Gámez Rodríguez O, Romero Calzado D,Bizet Altes O. Meningoencefalitis letal por criptococosis en una mujer de mediana edad. *MEDISAN*. 2013;17(10):7030-7036. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368444997014>

54. Salcedo J. D, Vera C. A, Jaramillo L. F. Criptococosis: una causa de insuficiencia adrenal. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Universitas Médica*. 2015;56(4):460-469.<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231044020007>
55. Barcia-Castilla V, Sánchez-Giler S. Utilidad de la prueba de tinta china como tamizaje para meningitis por *Cryptococcus* spp. *Revista Ciencia Unemi*. 2016;9(20):63-67. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=582663826009>
56. Torres I, Gallo JE, Gómez OM, Rúa-Giraldo A, McEwen JG, García AM. Perfiles de expresión de los genes ERG11, MDR1 y AFR1 en *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* aislados de pacientes con VIH. *Biomédica*. 2022; 42:697-706. <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6519>
57. Messina F, Maiolo E, Negroni R, Bianchi M. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. *ResearchGate*. Fundación Huesped; 2023. https://www.researchgate.net/publication/374102914_Alternativas_terapeuticas_de_la_criptococosis_meningea

ANEXOS

Anexo 1. Mecanismo de transmisión de *C. Neoformans*.



Fuente: Geo. F. Brooks, Karen C. Carroll, Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner: *Microbiología médica*, 26e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Link: <https://images.app.goo.gl/vnt1Lp7pt7JTzADV7>

Anexo 2. Técnica para detección del antígeno circulante de *Cryptococcus* por inmunocromatográfica.

remel **ES** **CRYPTOCOCCUS** **ANTIGEN TEST KIT**

REF R30851501 50

1. USO PREVISTO

El Kit de prueba para el antígeno del criptococo de Remel es una prueba sencilla, cualitativa o semicuantitativa, de cinco minutos para la detección de antígenos polisacáridos asociados con la infección por *Cryptococcus neoformans*. Se puede utilizar suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) como muestra.

2. RESUMEN Y EXPLICACIÓN

La criptocosis es una infección sistémica causada por la levadura *C. neoformans*.¹ Los reservorios naturales para el *C. neoformans* son la sociedad y las heces aviares. La inhalación de levaduras puede comportar infecciones pulmonares y enfermedades posiblemente diseminadas. Con frecuencia, los pacientes presentan una grave debilitación, especialmente aquellos que padecen un síndrome inmunosupresor. Puesto que el *C. neoformans* tiene una afinidad poco habitual por el tejido del sistema nervioso central, es fundamental una detección rápida y temprana.

En el año 1963, Bloomfield informó sobre la detección de antígenos polisacáridos del criptococo (CPS) en el suero y el LCR de pacientes con criptocosis.² En pruebas posteriores, los investigadores informaron de falsos positivos en el suero de pacientes con factor reumatoide.^{3,4} En 1983, Stockman y Roberts introdujeron un método enzimático que incorporaba proteasa para eliminar factores de interferencia (p. ej., factor reumatoide) en el suero.⁵ Dichos factores también incluyen complejos inmunes, que se han mostrado capaces de enmascarar el antígeno CPS e impedir su reconocimiento mediante partículas de látex sensibilizadas. Desde entonces, la aglutinación de látex se ha considerado un método específico y sensible para la rápida detección de antígeno CPS en suero y en LCR.

3. PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El kit de prueba para el antígeno del criptococo incorpora el uso de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales tipo IgM murinos (de ratón). El antígeno CPS en el suero o el LCR del paciente interacciona con las partículas de látex sensibilizadas y produce una aglutinación visible. El uso de anticuerpos monoclonales de tipo IgM y el tratamiento del suero con proteasa reduce las posibilidades de obtener falsos positivos y elimina la necesidad de realizar una prueba con látex de control complementaria para verificar la especificidad de los resultados.^{6,7}

Instrucciones de uso (IFU)

5. PRECAUCIONES

Este producto es de uso diagnóstico in vitro y debe ser utilizado por personal con la formación adecuada. Deben tomarse precauciones frente a los riesgos microbiológicos, esterilizando correctamente muestras, recipientes y materiales de análisis después de su uso. Se deben leer y seguir atentamente las instrucciones.

Precauciones de seguridad:

1. Material potencialmente biopeligroso: el suero humano utilizado para elaborar el control negativo se ha mostrado no reactivo ante la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de los anticuerpos para el VIH utilizando métodos de prueba autorizados por la FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU. Puesto que ninguna prueba puede garantizar la ausencia de cualquier agente infeccioso, todas las muestras humanas deben considerarse potencialmente infecciosas y manipularse como tal.⁸
2. El diluyente de muestra contiene azida sódica al 1,0%, que resulta tóxica si se ingiere y nociva por inhalación o contacto cutáneo; también puede ser tóxica para el medio acuático y provocar efectos a largo plazo. Al verter reactivos en un fregadero, lávelo con grandes cantidades de agua para impedir la acumulación de azida.
3. Para una información más detallada sobre productos químicos, consulte la Hoja de datos de seguridad de los materiales.
4. No diluya el látex de prueba ni los controles.
5. No intercambie los reactivos entre kits de diferentes lotes.
6. Las muestras no deben congelarse y descongelarse más de una vez. No se recomienda el uso de un congelador con función antiestarccha para el almacenamiento de las muestras.

Composición/Información sobre ingredientes

Azida sódica 26628-22-8

Tinmercal 64-64-8

PELIGRO

P302	Noche en caso de ingestión.
H411	Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P261	Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la neblina/los vapores/el aerosol.
P264	Lavarse conscientemente la cara, las manos y las áreas de la piel expuestas tras su manipulación.
P270	No comer, beber ni fumar durante su utilización.
P285	En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria.
P304+P340	EN CASO DE INHALACIÓN: Si respira con dificultad, trasládese a la...

6. ALMACENAMIENTO

Guarde este producto en su envase original, a una temperatura de 2-8°C hasta el momento de su uso. Deje estabilizar los componentes a temperatura ambiente antes de su uso. No lo congele ni lo sobrecaliente.

7. DETERIORO DEL PRODUCTO

Este producto no se debe usar si: 1) la apariencia de los reactivos ha cambiado; 2) se ha sobrepasado la fecha de caducidad, o 3) hay otros signos de deterioro. El látex de prueba debe tener un aspecto blanquecino. Si se observa aglutinación en el látex y ésta no se dispersa al invertir el frasco rápidamente varias veces, no utilice el reactivo. Los controles positivo y negativo deben ser soluciones transparentes.

8. RECÓGIDA, ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

Las muestras se deben recoger y manipular de acuerdo con las recomendaciones siguientes.⁹

Extraiga el suero de sangre total completamente coagulada y transféralo a un tubo limpio y etiquetado. Las muestras mal hemolizadas, turbias o que contienen material floculante (suero o LCR) deben centrifugarse antes de la prueba. Si la centrifugación no mejora la calidad de la muestra o si el volumen es inadecuado para la prueba, recoja una segunda muestra.

Guarde las muestras en tubos sellados y etiquetados a una temperatura de 2-8°C hasta una semana o a 5-20°C para periodos de tiempo más largos. Las muestras que han sido guardadas deben mezclarse bien y centrifugarse a 3000 rpm durante 10 minutos antes de la prueba. Analice las muestras inmediatamente después de procesarlas.

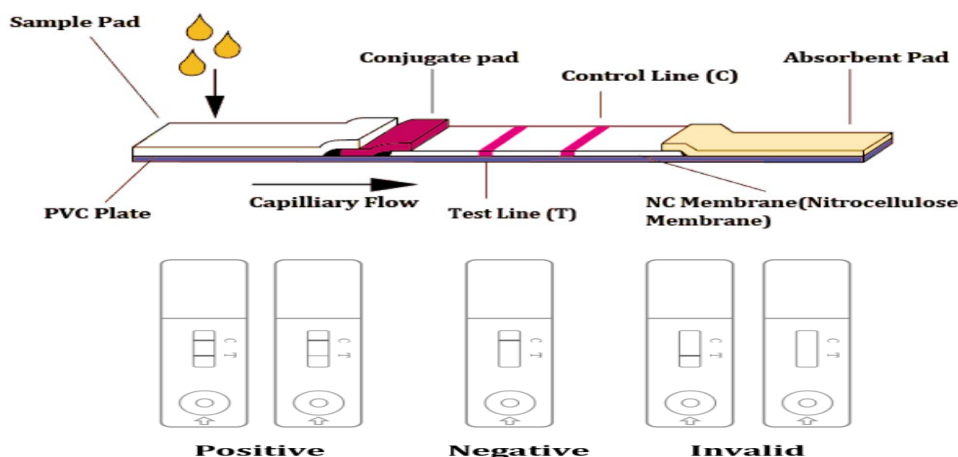
9. MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

(1) Rotador clínico capaz de alcanzar 100-110 rpm, (2) pipetas graduadas o una micropipeta para la dilución en serie de muestras, (3) rotulador de ensayo de 12 x 75 mm, (4) cronómetro, (5) tubulador, (6) baño maría en ebullición, (7) matraz aforado o cilindro graduado, (8) agua desmineralizada, (9) frasco con tapa de rosca para diluyente de muestra preparado a la concentración de trabajo 1x, (10) mezclador tipo vórtex, centrifuga, lámpara incandescente de alta intensidad (opcional).

10. PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL REACTIVO

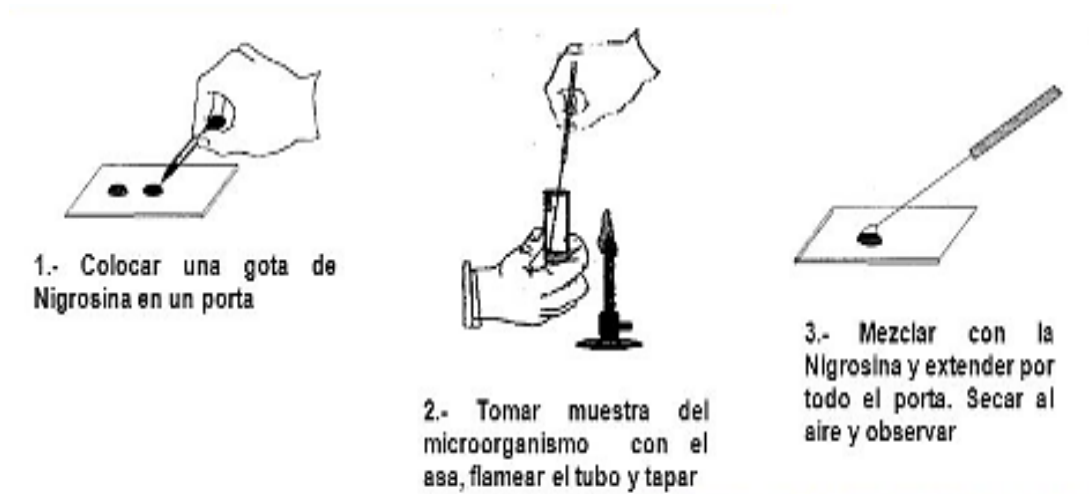
Diluyente de muestra:

El diluyente de muestra se suministra a una concentración de 10x. Prepare una dilución a la concentración de trabajo (1x) en un frasco diferente combinando el contenido entero del frasco de diluyente de muestra 10x con 90 ml de agua desmineralizada. Mezcle el diluyente de muestra a la concentración de trabajo y etiquételo con la fecha de caducidad en el diluyente de muestra 10x. Utilícelo cuando sea necesario o guárdelo a 2-8°C.



Fuente: Dynamiker Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (LFA).2017. [Imagen]. https://www.rafer.es/sites/default/files/pack_insert-dnk-cryptococcal_antigen_lfa.pdf

Anexo 3. Técnica de la coloración de Tinta China



Fuente: SlidePlayer.es. Técnicas de observación microscópica [Imagen].2024 <https://slideplayer.es/slide/5440439/>

Anexo 4. Cápsula de *C. neoformans* en tinción de tinta china.

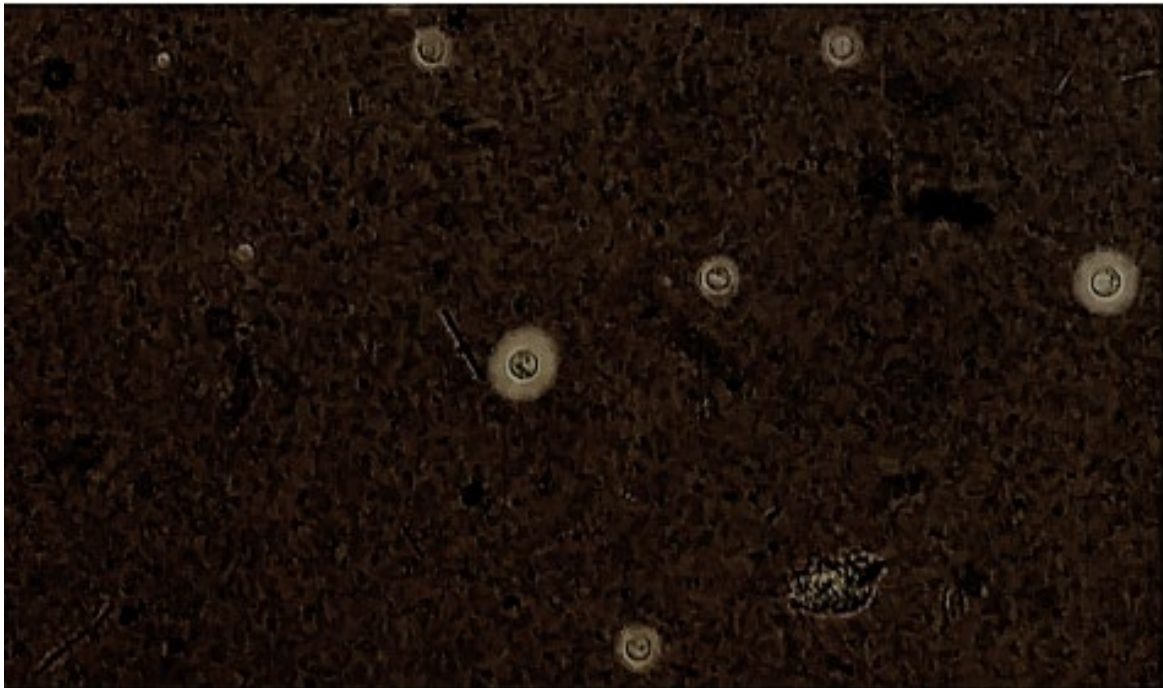


Fig1. Cápsula de *C. neoformans* en tinción de tinta china diluida en microscopia de contraste de fase a partir de LCR. **Fuente:** Fotografía obtenida del Laboratorio de Micología Médica del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Chile. 2014. [Imagen]. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n6/art12.pdf>

Anexo 5. Tinción de Gram positivo para *C. neoformans*

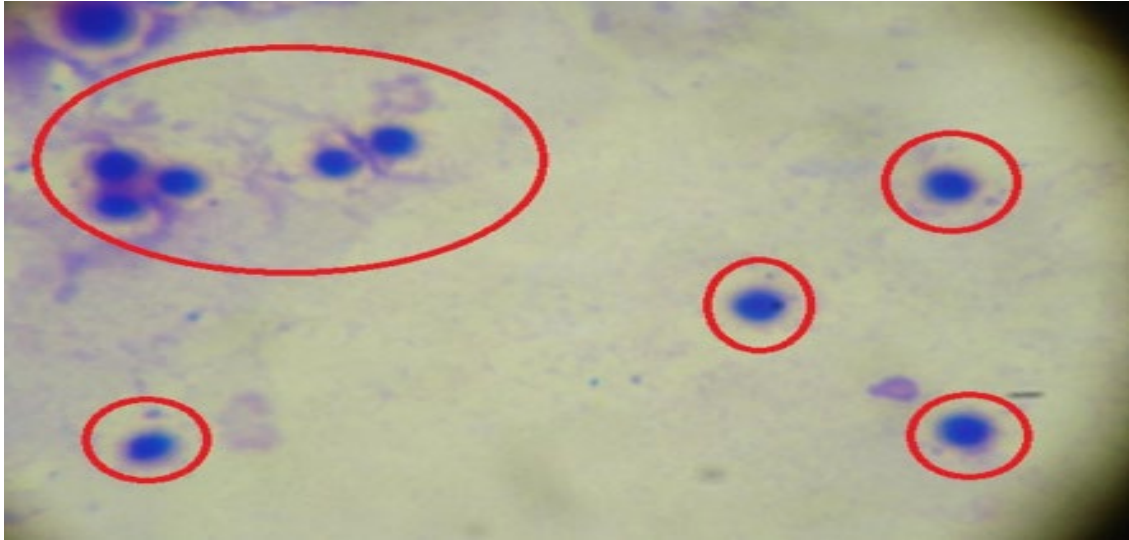


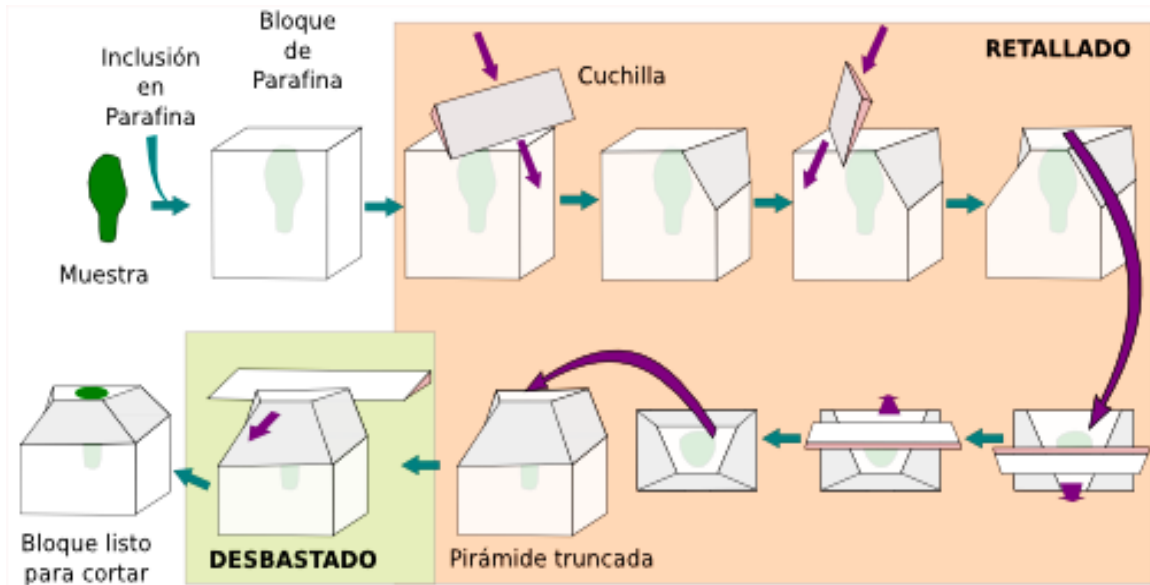
Fig 2. Tinción Gram positiva de *C. neoformans* en Líquido cefalorraquídeo en la que se aprecia una coloración azul violeta con una capsula gruesa refringente. **Fuente:** Sixto E, et al. Presentación de casos Meningoencefalitis causada por *Cryptococcus neoformans*. 2014. [Imagen]. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2014/cnn142j.pdf>

Anexo 6. Cápsula de *C. neoformans* en tinción de Mucicarmín



Fig 3. Cápsula de *C. neoformans* con tinción de mucicarmín en LCR donde, las colonias presentan un aspecto mucoide, cremosa de color rojo rosáceo con un espacio claro alrededor de la célula. **Fuente:** Tomas M, Epidemiología de la Criptococosis. 2002. [Imagen]. <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3864/mtbt1de2.pdf?sequence=1>


Anexo 7. Preparación del bloque de parafina



Fuente: Megías M. Técnicas Histológicas. Corte. Microtomo de parafina. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Imagen]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/4-mparafina.php>

Anexo 8. Ficha técnica de siembra en agar Sabouraud

UVM



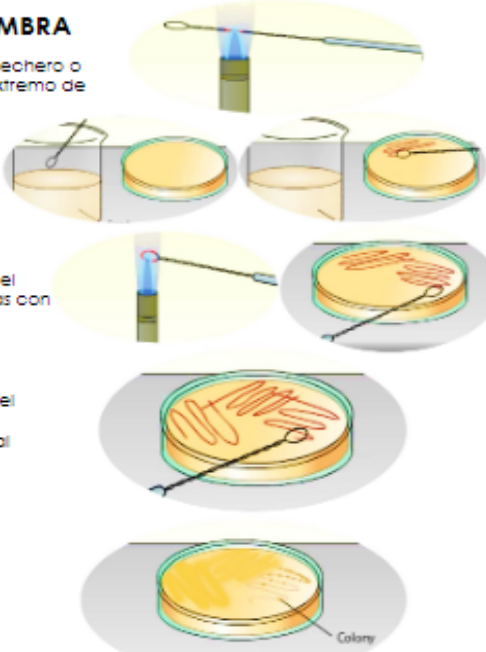
ESTRÍA CRUZADA

Método más utilizado para el aislamiento de colonias bacterianas.

Es rápido y simple de agotamiento progresivo y continuo de inóculo sobre un medio sólido para obtener un número complejo de reducción de bacterias, distribuidas individualmente sobre la superficie de la caja de Petri que al incubarse, cada una originará colonias.

TECNICAS DE SIEMBRA

- 1) Esterilizar el asa en la flama del mechero o incinerador. Y enfriar el asa en un extremo de la placa de agar.
- 2) Tomar la muestra con el asa y estriar la superficie del medio, sin romper el agar.
- 3) Esterilizar y enfriar el asa para estriar el segundo sector, cruzar tres de las estrías con el primer sector para arrastrar microorganismos.
- 4) Esterilizar nuevamente para estriar el tercer sector de forma similar al segundo. Sin olvidar esterilizar el asa al término del procedimiento.
- 5) Incubar toda la noche para el resultado



Fuente: Méndez B, Técnicas de siembra microbiológica. [Imagen]. 2021. Disponible en: <https://www.udocz.com/apuntes/142043/tecnicas-de-siembra-microbiologia>.

Anexo 9. Crecimiento de *C. neoformans* en agar Sabouraud



Fig 4. Colonia de aspecto mucoso debido a la cápsula de *C. neoformans* en agar Sabouraud a partir de una muestra de líquido cefalorraquídeo. **Fuente:** Fotografía aportada por el Laboratorio de Micología Médica del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Chile. [Imagen].2014. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n6/art12.pdf>

Anexo 10. Técnica molecular para detección de *C. neoformans*



3430 Schmon Parkway
Thorold, ON, Canada L2V 4Y6
Phone: (905) 227-8848
Fax: (905) 227-1061
Email: techsupport@norgenbiotek.com

***Cryptococcus neoformans* PCR Kit** Product # 42720

Product Insert

Background Information

Cryptococcus neoformans is an encapsulated yeast. Infection with *C. neoformans* is known as cryptococcosis and is the cause of the most common life-threatening meningitis in patients with weakened immune systems, particularly in advanced HIV/AIDS. *C. neoformans* is commonly found in soil throughout the world. Human infection of *C. neoformans* occurs via inhalation of aerosolized spores. From the lungs, *C. neoformans* is spread hematogenously to the Central Nervous System (CNS), resulting in meningoencephalitis. Although the availability of antiretroviral therapy in the developed world has reduced the incidents of cryptococcosis, it is still a major problem in developing countries and is one of the leading causes of death in patients with HIV/AIDS. In fact, one of the major challenges in treating cryptococcosis is that many patients with cryptococcal CNS disease are asymptomatic in terms of cryptococcal pneumonia, making it difficult for early detection.

Product Description

Norgen's *Cryptococcus neoformans* PCR Kit is a research use-only kit, based on the use of end-point PCR technology, for the detection of *Cryptococcus neoformans* specific DNA. The kit includes Master Mix and primers for the specific amplification of a 278 bp region of the *Cryptococcus neoformans* genome. In addition, the kit contains a positive and a negative control to confirm the integrity of the kit reagents.

The detection of *Cryptococcus neoformans* specific DNA is based on end-point PCR technology, utilizing polymerase chain reaction (PCR) for the amplification of specific *Cryptococcus neoformans* DNA sequences. For analysis of the PCR data, the PCR reaction is loaded on an agarose DNA gel along with the provided DNA ladder for qualitative analysis.

Norgen's *Cryptococcus neoformans* PCR Kit was developed and validated to be used with the following PCR instruments:

- Qiagen Rotor-Gene Q
- BioRad iCycler

Kit Components

Component	Product # 42720 (48 preps)
2X PCR Master Mix	2 x 350 µL
<i>C. neoformans</i> Primer Set Mix	150 µL
<i>C. neoformans</i> Positive Control	100 µL
Nuclease-Free Water	1.25 mL
DNA Ladder	200 µL
Product Insert	1

Storage Conditions and Product Stability

- The *Cryptococcus neoformans* PCR Kit is shipped on dry ice. The components of the kit should be frozen upon arrival. If one or more of the components is not frozen when the kit is received, or if any of the components have been compromised during shipment, please contact Norgen Biotek for assistance.
- All kit components should be stored at -20°C upon arrival

Fuente: Norgen. *Cryptococcus neoformans* PCR Kit Product Insert. [Imagen].2024. https://norgenbiotek.com/sites/default/files/resources/cryptococcus_neoformans_pcr_kit_protocol_642.pdf

Anexo 11. Ficha nemotécnica de los artículos seleccionados para su revisión según el diagrama de flujo.

N°	Año	Base de datos	Autor	Título en inglés	Título en español
1	2014	Pubmed	Rodríguez C, Arenas R, Moreno G, et al.	Systemic fungal infections in patients with human immunodeficiency virus.	Infecciones fúngicas sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana.
2	2016	Pubmed	Carrasco J, Navarrete C, Bonifaz A et al.	Cutaneous involvement in the deep mycoses: A review. Part II Systemic mycoses.	Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 2. Micosis sistémicas.
3	2015	Scielo	Ramírez S, Roa L, Triana J, et al.	Cerebral cryptococcosis: description of a case series with typical and atypical presentations at the San José Infantil University Hospital in Bogotá.	Criptococosis cerebral: descripción de una serie de casos con presentaciones típicas y atípicas en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá.
4	2016	Scielo	Maquera A Julio, O, Chambilla D, et al.	Pulmonary cryptococcosis masked by miliary tuberculosis. Pulmonary co-infection and diagnostic and therapeutic implications in patients with HIV.	Criptococosis pulmonar enmascarada por tuberculosis miliar. Coinfección pulmonar e implicancias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con VIH.
5	2021	Google académico	Hurtado S y Quintero P.	Meningeal cryptococcosis.	Criptococosis meníngea.

6	2016	Google académico	Barbosa A, Herran P y Bonifaz A.	Cutaneous cryptococcosis: a review.	Criptococosis cutánea: una revisión.
7	2015	Google académico	Fica A, Soto A, Dananch J, et al.	Cryptococcal infections in non-HIV infected patients: a new clinical problem in Chile.	Infecciones criptocócicas en pacientes no infectados por VIH: un nuevo problema clínico en Chile.
8	2020	Google académico	Lanchipa J y Moscoso K.	Cerebral cryptococcosis in an immunocompetent patient (Case presentation).	Criptococosis cerebral en un paciente inmunocompetente (Presentación de un caso).
9	2014	Redalyc	Castro D y Córdova H.	Clinical and laboratory characteristics of HIV/AIDS co-infection and meningeal cryptococcosis at the Viedma Clinical Hospital in Cochabamba, Bolivia.	Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH/SIDA y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia.
10	2022	Redalyc	Mejia A, Morales S, Davila V, et al.	Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent older adult: a case report.	Criptococosis diseminada en un adulto mayor inmunocompetente: a propósito de un caso clínico.
11	2021	Redalyc	Vega P, Tamashiro N S, Manzella P, et al.	Gastric cryptococcosis in a patient with HIV/AIDS.	Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/ SIDA.
12	2013	SciELO	Illnait T, Martínez Machín G, Fernández A, et al.	Contribution to the study of childhood cryptococcosis in Cuba.	Contribución al estudio de la criptococosis infantil en Cuba.

13	2016	Redalyc	Tovar L, Mejía J, Manzano P, et al.	Frequency of invasive mycoses in a highly specialized Mexican hospital.	Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad.
14	2016	Scielo	Ancona Castro C, Barrón Hernández YL, Arenas R, et al.	Neurocryptococcosis: demographic, clinical, and paraclinical characteristics in a case study.	Neurocriptococosis: características demográficas, clínicas y paraclínicas en un estudio de casos.
15	2014	Scopus	Galnares J, Loza S, Gómez, et al.	Meningeal cryptococcosis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature.	Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura.
16	2022	Scopus	Quintero D, Cardona A, Vanegas A, et al.	Arthritis caused by <i>Cryptococcus neoformans</i> in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report.	Artritis por <i>Cryptococcus neoformans</i> en un paciente con lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso.
17	2022	Scielo	Moreno E, Viteri M, Suquillo Anaguano F, et al.	Risk factors for cryptococcosis in HIV-immunocompromised patients.	Factores de riesgo de Criptococosis en paciente inmunodeprimidos VIH.
18	2022	Redalyc	Sánchez G, Acosta D, Álvarez J, et al.	Cryptococcosis disseminated by biologic therapy, risk should be managed.	Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo.
19	2016	Scopus	Cabello A, Fortes J, Gadea I, et al.	Epidemiology and mortality risk factors in the pre and post TARGA.	Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad en la era pre y pos TARGA.
20	2023	Scielo	Rodríguez E, Román E & Aguas F.	Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient without HIV.	Criptococosis cutánea diseminada en un paciente sin VIH.

21	2016	Scielo	Barquero Arguello M.	Meningitis caused by <i>Cryptococcus neoformans</i> .	Meningitis por <i>Cryptococcus neoformans</i> .
22	2019	Scielo	Ramírez J, Mejía L, Puchana M, et al.	Meningoencephalitis due to <i>Cryptococcus gattii</i> in a pediatric patient with cirrhosis: Case report.	Meningoencefalitis por <i>Cryptococcus gattii</i> en un paciente pediátrico con cirrosis: Reporte de caso.
23	2015	Dialnet	Tangarife J, Flórez S & Cecilia A.	Mycological diagnostics: from conventional to molecular methods.	Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares.
24	2021	Scielo	Noguera M., Escandón P, Silvera O, et al.	Early antigenemia of <i>Cryptococcus</i> in asymptomatic HIV-positive patients in Barranquilla, Colombia.	Antigenemia temprana de <i>Cryptococcus</i> en pacientes asintomáticos VIH positivos en Barranquilla, Colombia.
25	2018	Scielo	Salazar Y, Sot F, Pérez G, Yataco R, et al.	Cutaneous Cryptococcosis Localized in a Kidney Transplant Patient: An Uncommon Entity Localized Cutaneous Cryptococcosis in a Kidney Transplant Patient: An Unusual Condition.	Criptococosis cutánea localizada en paciente trasplantada renal: una entidad infrecuenteizada criptococosis cutánea localizada en un paciente sometido a un trasplante renal: una condición inusual.
26	2013	Scielo	Cattana M, Tracogna F, Fernández M, et al.	Genotyping of clinical isolates of the <i>Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii</i> complex obtained at the Dr. Julio C.	Genotipificación de aislamientos clínicos del complejo <i>Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii</i>

				Perrando Hospital, in the city of Resistencia (Chaco, Argentina).	obtenidos en el Hospital Dr. Julio C. Perrando, de la ciudad de Resistencia (Chaco, Argentina).
27	2022	Researchgate	Estrada C.	Meningeal cryptococcosis and progressive leukoencephalopathy in a patient with HIV: a case report.	Criptococosis meníngea y leucoencefalopatía progresiva en un paciente con VIH: a propósito de un caso.
28	2013	Redalyc	Gámez O, Romero D y Bizet O.	Lethal cryptococcosis meningoencephalitis in a middle-aged woman.	Meningoencefalitis letal por criptococosis en una mujer de mediana edad.
29	2015	Redalyc	Salcedo J, Vera C & Jaramillo L.	Cryptococcosis: a cause of adrenal insufficiency. Case report and literature review.	Criptococosis: una causa de insuficiencia adrenal. Reporte de caso y revisión de la literatura.
30	2016	Redalyc	Barcia V & Sánchez S.	Usefulness of India ink test as screening for meningitis due to <i>Cryptococcus spp.</i>	Utilidad de la prueba de tinta china como tamizaje para meningitis por <i>Cryptococcus spp.</i>
31	2022	Researchgate	Torres J, GómezM, Rúa A, McEwen G, García M, et al.	Expression profiles of ERG11, MDR1 and AFR1 genes in <i>Cryptococcus neoformans var grubii</i> isolated from HIV patients.	Perfiles de expresión de los genes ERG11, MDR1 y AFR1 en <i>Cryptococcus neoformans var grubii</i> aislados de pacientes con VIH.

32	2023	Researchgate	Messina F, Maiolo E, Negrone R & Bianchi M.	Therapeutic alternatives for meningeal cryptococcosis.	Alternativas terapéuticas para la criptococosis meníngea.
33	2023	Redalyc	Messina F, Benchetrit, A, Bocassi A, et al.	Meningeal cryptococcosis and SARS-CoV-2 infection in people living with HIV/AIDS.	Criptococosis meníngea e infección por SARS-CoV-2 en personas que viven con VIH/SIDA.
34	2019	Redalyc	Camila Ribeiro Batista et al.	Epidemiological Findings of Neurocryptococcosis in Immunocompetent Patients: Case Reports from a Public Hospital in Joinville, Brazil.	Hallazgos epidemiológicos de neurocriptococosis en pacientes inmunocompetentes: reportes de casos de un hospital público de Joinville, Brasil.
35	2021	Redalyc	Lavadié G, Carlos E, Serrat D, et al.	Homology modelling and in silico Structural characterization of lanosterol 14 α -demethylase from <i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>Grubii</i>	Modelización de homología e in silico Caracterización estructural de lanosterol 14 α -desmetilasa de <i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>Grubii</i>
36	2017	Redalyc	Lasso F, Zamora Bastidas T, Potosí G, et al.	Cryptococcal cerebellitis in no-VIH patient.	Cerebelitis criptocócica en paciente sin VIH.
37	2020	Redalyc	Prieto O, Reyes, Carvajal, G y Figueredo, E.	Pulmonary cryptococcosis in a patient with ulcerative colitis treated with prednisolone and azathioprine.	Criptococosis pulmonar en un paciente con colitis ulcerativa tratado con prednisolona y azatioprina.

38	2020	Redalyc	Cañas A, Gómez B y Calixto C.	Endobronchial cryptococcosis: case report and review of the literature.	Criptococosis endobronquial: reporte de caso y revisión de la literatura.
39	2014	Redalyc	Hani A, Vargas R, Concha A, et al.	Cryptococcosis gastroduodenal esophagus: case report.	Criptococosis esófago gastroduodenal: reporte de caso.
40	2016	Redalyc	Urdanivia C, Reyes R, et al.	Diagnosis of human immunodeficiency virus from Cryptococcus meningoencephalitis.	Diagnóstico de virus por inmunodeficiencia humana a partir de una meningoencefalitis por Cryptococcus.
41	2022	Scielo	Sanchez E, Acosta D, et al.	Cryptococcosis disseminated by biologic therapy, risk should be managed.	Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo.
42	2020	Scielo	Aveiro A, Fretes V, et al.	Clinical characteristics of cerebral cryptococcosis in HIV-infected patients: National Hospital of Paraguay from 2012 to 2020.	Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020.
43	2016	Scopus	Pontello N, Gleinchgerch E, Facundo M, et al.	Cryptococcal meningitis in immunocompromised: Role of the immune reconstitution inflammatory syndrome.	Criptococosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.
44	2013	Researchgate	Bicanic V, Loyse, A, et al.	Management of Intracranial Hypertension in Meningeal Cryptococcosis in AIDS.	Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA.
45	2017	Scielo	Dolande Franco, Rangel F, et al.	Virulence and immunity factors in cryptococcosis.	Factores de virulencia e inmunidad en criptococosis.

46	2020	Pubmed	Fernandez C, Ariosa A, et al.	Cryptococcosis of the central nervous system. A report of five cases.	Criptococosis del sistema nervioso central. A propósito de cinco casos.
47	2017	Pubmed	Bava A, Carrasco T, et al.	The immunologic diagnosis of the cryptococcosis.	El diagnóstico inmunológico de la criptococosis.
48	2018	Pubmed	Lopez S, Alvarez V, Santos J, et al.	Cutaneous cryptococcosis.	Criptococosis cutánea.
49	2019	Pubmed	Duarte M, Camino G, et al.	Vertebral cryptococcosis. Case report and literature review.	Criptococosis vertebral. Caso clínico y revisión bibliográfica.
50	2023	Pubmed	Padilla I, Sndoval J, et al.	Retinitis secondary to disseminated cryptococcosis.	Retinosis secundaria a criptococosis diseminada.

Anexo 12. Recopilación de artículos científicos utilizados como muestra de investigación de acuerdo a la revista o base de dato y año de publicación.

Base de datos	AÑO DE PUBLICACIÓN									
	2013	2014	2015	2016	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Pub-Med		1		1						
Scielo	2		1	2	1	1		1	1	1
Google académico			1	1			1	1		
Research Gate									2	1
Scopus		1		1					1	
Redalyc	1	1	1	2				1	2	
Elsevier					1					
Dialnet			1							