

Criptococosis en pacientes con SIDA: manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica

Cryptococcosis in aids patients: Cutaneous and systemic manifestations,
diagnosis and treatment

SILVIA CATALINA DÍAZ PAÚL¹, NORA CARDONA CASTRO²

Forma de citar: Díaz SC, Cardona-Castro N. Manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica de la criptococosis en SIDA.
Rev CES Med 2008; 22(1): 79-88

RESUMEN

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo patógeno que causa infección invasiva del sistema nervioso central, en la era actual del VIH/SIDA. Diversas investigaciones han identificado el amplio espectro de esta patología, que va desde la colonización inofensiva del tracto respiratorio hasta la presentación con meningitis o enfermedad diseminada; el factor crucial que determina el desarrollo de la infección es el estado inmune del huésped; es así como las manifestaciones más serias ocurren usualmente en pacientes con SIDA. El uso de agentes antifúngicos adecuados disminuye la mortalidad significativamente, pero se requiere de terapia de mantenimiento continua con el fin de prevenir las recaídas.

PALABRAS CLAVE

Criptococosis

SIDA

¹ Residente tercer año Dermatología, Universidad CES. E-mail: silviacdiaz@hotmail.com

² MD. MSc. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-CES.

Recibido: 19 septiembre / 2007. Revisado: 11 noviembre / 2007. Aceptado: 9 abril / 2008

Diagnóstico

Terapéutica

SUMMARY

Cryptococcus neoformans is an important fungal pathogen causing invasive infection, especially of the central nervous system in this era of the HIV/AIDS epidemic. Researchers have identified a diverse spectrum of host responses range from harmless colonization of the airways to meningitis or disseminated disease; the crucial factor determining the outcome of this infection is the immune status of the host. The most serious infections usually occur in patients with AIDS. The use of appropriate antifungal agents decreases the mortality significantly, but requires continued therapy and long-term maintenance to prevent relapses.

KEY WORDS

Cryptococcosis

AIDS

Diagnosis

Therapy

HISTORIA

Cryptococcus neoformans es el agente causal de la criptococosis, que es una infección prevalente en pacientes inmunosuprimidos. El hongo fue reconocido por primera vez en 1894, en Italia por Sanfelice a partir del jugo de un melocotón y en Alemania por Busse y Buschke a partir de la lesión tibial de una mujer de 31 años (1).

Sanfelice lo denominó *Saccaromyces neoformans*, mientras que Busse y Buschke lo denominaron *Saccaromyces hominis*; la enfermedad fue

denominada saccaromicosis. Un año más tarde Curtis un patólogo francés describió una levadura vegetal que producía tumores de apariencia mixomatosa en piel y tejidos blandos, la denominó *Megalococcus myxoides*. Luego en 1901 Vuillemin reclasificó la levadura descrita por Busse y Curtis en el género *Cryptococcus* por la ausencia de esporas (1).

Desde su descripción inicial el número de casos de esta patología ha venido en aumento, especialmente en las últimas dos décadas con el advenimiento de la infección por VIH. Esta infección una vez considerada como "la enfermedad adormecida" en solo unos años se convirtió en "el gigante despierto" y ahora es considerada como "la micosis del futuro" (2, 3).

CARACTERÍSTICAS DEL HONGO

C. neoformans es una levadura esférica encapsulada (figura 1), del reino Fungi, filum Basidiomycota, subfilum Basidiomycotina, orden Sporidiales, familia Sporidiobolaceae, género Filobasidiella (*Cryptococcus*).

El tamaño de la cápsula depende de las condiciones de crecimiento y de la genética de la cepa. Según las propiedades de los polisacáridos capsulares se ha clasificado en cuatro serotipos: A, B, C y D. Estos serotipos han sido agrupados en tres variedades de acuerdo a las características fenotípicas, genéticas, bioquímicas y epidemiológicas: variedad grubi (serotipo A), variedad gatti (serotipos B y C) y variedad neoformans (serotipo D).

El cuadro 1 muestra las características antigénicas y la clasificación de las diferentes serovariedades. *C. neoformans* se reproduce por gemación y forma levaduras redondas de 3-6 μm sin cápsula y hasta de 30 μm con cápsula; en cultivo sólido a

20-37°C crece en colonias suaves, convexas, amarillas, blancas o cafés (figura 2). De las 37 especies que conforman el género *Cryptococcus*, la enfermedad en humanos se asocia únicamente a *C. neoformans*, la vía de transmisión para esta especie es por el tracto respiratorio, no se ha documentado hasta el momento transmisión persona-persona o persona-animal, pero ha sido

reportada la transmisión vía trasplante de órganos (4).

La patogénesis de la criptococosis implica varios factores de virulencia, entre los cuales vale la pena resaltar la producción de oxidasa y proteasa, enzimas capsulares con propiedades antifagocíticas y formas mutantes no encapsuladas (5).

Figura 1. CRYPTOCOCCUS SP. VISUALIZACIÓN CON TINTA CHINA. 40X

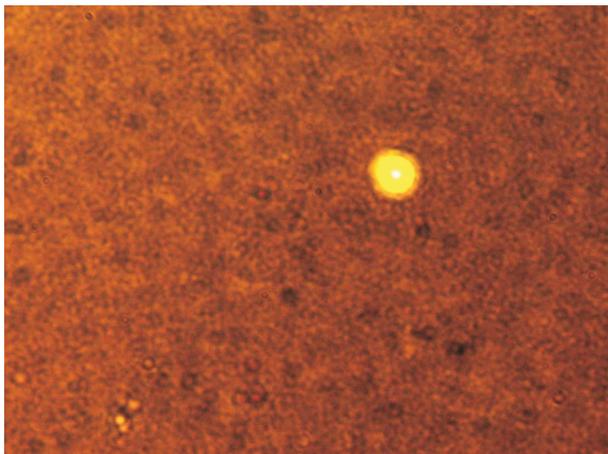


Figura 2. CULTIVO CRYPTOCOCCUS



Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y DE DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS.

Variedad	Serotipo	Zona geográfica	Vector/habitad	Clínica	Tratamiento	Forma sexual
<i>grubi</i>	A	Mundial	Excreta de palomas	Pacientes VIH positivos	Supresivo	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>
<i>gatti</i>	B y C	Tropicales y subtropicales	Árbol eucalipto	Pacientes inmunocompetentes	Curativo, respuesta lenta	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>bacilliospora</i>
<i>neoformans</i>	D	Norte de Europa	Excreta de palomas	Pacientes VIH positivos	Supresivo	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>

EPIDEMIOLOGÍA

C. neoformans es la segunda causa más común de infecciones micóticas oportunistas en pacientes VIH positivos. Desde 1980 el 80-90 % de las criptococosis han ocurrido en pacientes con SIDA (CD4 < 200 cel/ml); la incidencia en estos pacientes varía de acuerdo a la distribución geográfica: datos de Argentina muestran incidencia de 4.5 a 16.2 %, en el Perú la incidencia es de 10.2 % y en Brasil la incidencia es de 4.3 % (6).

La criptococosis en pacientes VIH positivos, independientemente del área geográfica es causada por *C. neoformans* variedad *neoformans*. Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento, muestran ausencia de predilección racial y predominio en pacientes de sexo masculino de cualquier edad, sin embargo la presentación en niños es infrecuente (4, 6-9).

En Colombia en un estudio de nueve años (10) se identificaron 891 (95.7 %) casos de neurocriptococosis, 27 (2.9 %) de formas pulmonares, 5 (0.5 %), 2 (0.2 %) de ganglionares, 2 (0.2 %) de úlceras orofaríngeas y un caso (0.1 %) de cada una de las siguientes formas clínicas: peritonitis, lesión hepática, celulitis de miembros inferiores e infección de vías urinarias. La infección por VIH se encontró en el 78.1 % de los casos. La incidencia promedio anual de criptococosis en la población general fue de 2.4 casos x 10 millones habitantes, pero en los pacientes con SIDA se elevó a 3 casos x 1000 (10).

En Estados Unidos desde 1981 al 2000, (las primeras 2 décadas de la epidemia de SIDA), la incidencia anual por un millón de personas fue de 19 casos en hombres y 2.6 casos en mujeres. La mayor incidencia se registró desde 1981 hasta 1992, a partir de este punto la incidencia empezó a declinar. En las mujeres la incidencia más alta se registró en 1997. Se ha observado disminución de la incidencia total desde el advenimiento de los antirretrovirales para el manejo del VIH (7).

La mortalidad por criptococosis disminuyó considerablemente luego que se instaurara el uso de la Anfotericina B para el tratamiento de la meningitis y la enfermedad diseminada (5).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

En la criptococosis ocurren una serie de estadios que llevan a la expresión de la infección en pacientes inmunocomprometidos, o a la resolución de la infección en pacientes sanos (1).

El primer estadio es el ingreso de *Cryptococcus* al espacio alveolar; esto ocurre mediante la inhalación de basidioesporas disecadas pobremente encapsuladas que miden 1.8-2 µm de diámetro. Luego de su ingreso el *Cryptococcus* debe adaptarse y multiplicarse a la temperatura corporal para lo que requiere de factores de crecimiento dependientes de calcio como la calcineurina. Estas células micóticas son enfrentadas inicialmente por los macrófagos alveolares, siendo esta interacción la que determina el desarrollo de la infección. La fagocitosis depende del estado de activación de los macrófagos pulmonares y de las sustancias antifagocíticas expresadas en la superficie de la levadura. Sin embargo la ingestión de levaduras no siempre implica la eliminación de las mismas, ya que estas pueden proliferar dentro del macrófago llevando a muerte celular (1).

Cuando la inmunidad no está comprometida, los macrófagos atraen linfocitos CD4+ - CD8+ y se activa la inmunidad humoral a través del complemento, esto resulta en la formación de células gigantes alrededor de la levadura por lo que se controla la infección impidiendo la diseminación al torrente sanguíneo; clínicamente esto se expresa como una colonización asintomática del tracto respiratorio (1).

En el caso de los pacientes VIH positivos el hongo cuenta con varios mecanismos que suma-

dos a la deficiencia de la inmunidad celular le permiten evadir la respuesta inmune. El ácido siálico forma hidrolasas que se unen a la galactosa de la levadura impidiendo el reconocimiento del hongo por los macrófagos; adicionalmente esta enzima promueve la repulsión celular porque contribuye a la carga negativa de las células del hongo. Sin embargo el mayor factor de virulencia del *Cryptococcus* son los polisacáridos de su cápsula; solo 5-10 horas luego del ingreso de las basidioesporas pobremente encapsuladas se encuentran levaduras completamente encapsuladas; la cápsula consiste en un esqueleto de manosa con ácido glucurónico, xilosa, grupos acetil y galactoxilomanam (GMX), principal responsable de las propiedades antifagocíticas de la cápsula. El GMX ejerce esta propiedad porque tiene la capacidad de promover la descamación de la selectina-L de la pared de los polimorfonucleares circulantes impidiendo la adhesión de los mismos, lo que lleva a un defecto en la migración de los leucocitos, que clínicamente se expresa como enfermedad diseminada (1, 11, 12).

Además, *Cryptococcus* produce manitol que contribuye a la patogenicidad de dos formas, una se debe a las altas concentraciones de manitol a nivel del SNC que contribuyen al edema cerebral llevando a deterioro neurológico; la otra es porque el manitol protege a la levadura contra la acción de los radicales libres. Otro factor asociado con la virulencia de *Cryptococcus* es la producción de melanina que ejerce propiedades antioxidantes similares a las del manitol y además contribuye con la carga electrostática de las células del hongo lo que promueve la repulsión de los leucocitos (1).

OTROS FACTORES DE RIESGO

A pesar de que el principal factor de riesgo para la criptococosis es la infección por el VIH, otros

factores de riesgo reportados por Lizarazo y Col (10) fueron: uso de esteroides en 38 (4,1 %), enfermedad autoinmune en 21 (2,3 %), tumor sólido o malignidad en 18 (1,9 %), trasplante en 12 (1,3 %), diabetes mellitus en 10 (1,1 %), cirrosis hepática en 8 (0,9 %), falla renal crónica en 3 (0,3 %), otro factor en 3 (0,3 %), en 123 casos (13,2 %) no se determinó existencia de factores de riesgo específicos. En 25 (2,7 %) pacientes se presentó más de un factor de riesgo.

PRESENTACIONES CLÍNICAS

Piel y mucosas

Las manifestaciones de la criptococosis en piel ocurren en 10-15 % de los pacientes; pueden ser una clave diagnóstica para sospechar compromiso del SNC y son predictores del desarrollo de enfermedad agresiva (4). Clínicamente puede presentarse como pápulas umbilicadas, abscesos, celulitis con vasculitis necrotizante, lesiones acneiformes, senos de drenaje o inflamación subcutánea; todas estas asintomáticas (figura 3). Se requiere de biopsia para confirmar el diagnóstico y se debe diferenciar de molusco contagioso, sarcoma de Kaposi, acné, tuberculosis e infección por virus herpes. A pesar de que pueden ocurrir casos de inoculación directa, la gran mayoría de las manifestaciones son secundarias a diseminación de la enfermedad pulmonar (5).

El compromiso de la mucosa oral es raro, se pueden presentar úlceras dolorosas en la lengua o el paladar que no ceden con los antifúngicos convencionales, pero en algunos casos remiten con el inicio de la terapia antirretroviral (8).

Sistema nervioso central

El compromiso del parénquima cerebral y las meninges ocurre en 40-60 % de los pacientes. El

cuadro puede ser agudo (duración menor a 7 días) o crónico (duración mayor a 30 días). Sin tratamiento el cuadro es 100 % fatal; la presentación clínica es variable, la cefalea es el síntoma más frecuente, y su presencia en pacientes con VIH nos debe alertar sobre la posibilidad de meningitis por *Cryptococcus*. Un estudio hecho en Brasil (11) mostró que en 40 % de los pacientes hospitalizados con VIH, la cefalea era producto de la criptococosis del sistema nervioso central. Las náuseas y el vómito, la fiebre y la confusión mental siguen en frecuencia, de forma similar a lo descrito en otros estudios (12-15). Los signos meníngeos son de poca ayuda clínica en el diagnóstico de la

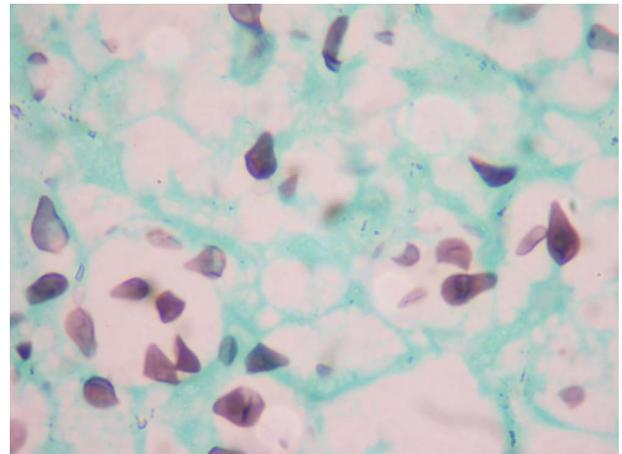
criptococosis meníngea, ya que sólo un tercio de los pacientes los presentan (16). Es significativo que únicamente 15 % de los pacientes del estudio tuvieran hipertensión intracraneana asociada o no con hidrocefalia (10), puesto que se ha reportado que hasta 60 % de los pacientes con sida y criptococosis presentan hipertensión intracraneal sin hidrocefalia (17).

Otros síntomas en los pacientes VIH positivos son visión borrosa, fotofobia o diplopía. Las complicaciones de este tipo de compromiso son: déficit focal por infarto cerebral y demencia. Existen reportes de coinfección con tuberculosis en pacientes VIH positivos (4,7).

Figura 3. PÁPULAS UMBILICADAS EN PACIENTE VIH POSITIVO CON DIAGNÓSTICO DE CRIPTOCOCOSIS



Figura 4. VISUALIZACIÓN DEL CRYPTOCOCCUS CON TINCIÓN PLATA METENAMINA



Según el estudio de Lizarazo y col (10) a 86 % de los pacientes se les realizó TAC de cráneo y al 13.5% resonancia magnética cerebral; 50,3 % de estos estudios fueron anormales. Las anomalías informadas fueron: atrofia cerebral, 27 casos; infartos cerebrales, 19; granuloma cerebral, 14; hidrocefalia, 10; edema cerebral, 6; encefalitis, 3; calcificaciones, 3; dilatación de los espacios de Virchow-Robin, 1, y otras, 10. En los pacientes con VIH la anomalía más frecuentemente encontrada es la atrofia cerebral.

Pulmón

Cryptococcus es la segunda causa más común de micosis pulmonar adquirida luego de la producida por *Aspergillus sp.* El patrón clínico de esta infección es sumamente variable, va desde una colonización asintomática del tracto respiratorio en huéspedes inmunocompetentes hasta el síndrome de distress respiratorio como manifestación aguda en pacientes VIH positivos o la formación de masas, cavidades y derrame pleural como manifestación crónica. El paciente

se presenta con síntomas generales (83 %), tos productiva (63 %), dolor pleurítico y disnea (50%) (5).

En el estudio de Lizarazo y col (10) se realizó radiografía simple de tórax en 354 pacientes; el estudio fue normal en 215 casos (60,7%) y anormal en 139 (39,3%); las anormalidades descritas fueron: infiltrados pulmonares, 97; cavitaciones, 32 (tres tenían tuberculosis); nódulos 5; derrame pleural 3; adenomegalias uno, y consolidación neumónica uno.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de criptococosis se establece mediante el aislamiento del hongo en cultivo, la histopatología o la detección de los antígenos capsulares en líquido cefalorraquídeo (LCR) (17, 18).

El examen directo en lesiones de piel se puede realizar con KOH al 10 % o tinta china, se observan levaduras globosas con o sin cápsula. En el estudio de Lizarazo y col (10) el examen directo del LCR fue positivo en 92.8 % de los casos. En cuanto al cultivo, este se puede obtener a partir de líquidos corporales o tejido, se incubaba a 30°C en agar Sabouraud, observándose crecimiento alrededor del segundo a quinto día; el cultivo de LCR se debe procesar mediante filtración o centrifugado (Fig 1 y 2). Lizarazo y col (10) reportaron positividad del cultivo de 90.3 % en LCR.

La detección del antígeno capsular se hace mediante la prueba de aglutinación con látex; en general tiene alta sensibilidad y especificidad, se pueden presentar falsos-positivos por factor reumatoideo, cáncer, infección por *Trichosporum* sp., contaminación durante el pipeteo en el laboratorio y jabones usados para el lavado de las láminas portaobjetos. En el estudio de

Lizarazo y col (10) la reactividad en muestras de suero fue del 93.7 % y los títulos oscilaron entre 1:1 y 1:8.192 en muestras de LCR, tanto en pacientes con SIDA, como en pacientes seronegativos, y los títulos en suero hasta 1:4.096 en pacientes con SIDA y 1:32 en pacientes seronegativos.

En la histopatología se observa inflamación con degeneración mixoide y gran número de levaduras ovoides; sin embargo a medida que la lesión progresa aumenta la reacción granulomatosa y disminuyen las levaduras. Las levaduras pueden ser difíciles de visualizar con hematoxilina-eosina, con mucicarmina se observan levaduras rosadas (9).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La meta del tratamiento varía según el estado inmunológico del paciente; en pacientes con coinfección con VIH la meta es el control terapéutico de la infección seguido del tratamiento supresivo indefinido; para los pacientes inmunocompetentes la meta es lograr la cura permanente de la infección. El cuadro 2 sintetiza el tratamiento de cada uno de los cuadros clínicos.

En los pacientes con diagnóstico simultáneo de VIH y criptococosis del sistema nervioso central, no se debe iniciar la terapia antirretroviral de inmediato por 2 razones:

1. Síndrome de reconstitución inmune: es un aumento en el número de linfocitos que resulta en una respuesta inflamatoria incrementada que exacerba el cuadro de meningitis del paciente al punto de requerir terapia inmunosupresora.
2. Pobre adherencia al tratamiento: la pobre adherencia juega un papel esencial en el

desarrollo de la resistencia a los antirretrovirales ya que un cambio en la dosis o los intervalos permite el crecimiento de cepas de virus HIV mutantes resistentes (8).

Como la mayoría de infecciones por *Cryptococcus* ocurren en pacientes VIH positivos con conteo de linfocitos CD4 menor de 200 cel/ml, la

prevención consiste en dar Fluconazol 200-400 mg/día o Itraconazol 100 mg/día por tiempo indefinido (18). Existen reportes de resistencia secundaria a la administración prolongada de Fluconazol, sin embargo no existen estudios clínicos controlados que demuestren que la terapia prolongada es mejor con Itraconazol que con Fluconazol (5).

Cuadro 2. OPCIONES TERAPÉUTICAS DE LA CRIPTOCOCOSIS

Criptococosis pulmonar en paciente inmunocomprometido (4,5)	
Leve-moderada:	Fluconazol 400 mg/día por 6-12 meses Itraconazol 200 mg/día por 6-12 meses Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d por 6-10 semanas
Moderada-severa:	Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d + Flucitosina 100 mg/kg/d por 6-10 semanas Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d + Flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas, seguido de Fluconazol 400 mg/día hasta completar 10 semanas
Criptococosis del sistema nervioso central (4,5)	
Inicial:	Anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d +/- Flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas, seguido de Fluconazol 400 mg/día hasta completar 10 semanas
Mantenimiento:	Fluconazol 200-400 mg/d por tiempo indefinido
Criptococosis diseminada no pulmonar-no sistema nervioso central (8)	
	Fluconazol 200-400 mg/d por 3-6 meses Itraconazol 200-400 mg/día por 6-12 meses

PRONÓSTICO

El uso de la Anfotericina B ha mejorado el pronóstico en la meningitis por *Cryptococcus*; con el tratamiento menos de un cuarto de los pacientes mueren (18). Sin embargo existen factores de mal pronóstico en la meningitis por *Cryptococcus*:

- Presencia de alteraciones visuales
- Hiponatremia
- Tinta china inicial positiva
- LCR: presión de apertura alta, disminución de la glucosa, leucocitos menores de 20 cel/ml
- Presencia de *Cryptococcus* extraneural

- Ausencia de anticuerpos en presencia de antígenos en títulos mayores a 1:32
- Tratamiento concomitante con esteroides
- Malignidad linfocítica

A pesar del tratamiento la expectativa de vida de un paciente VIH positivo con *Criptococosis* del sistema nervioso central es de 6 meses posterior al diagnóstico, este tiempo puede mejorar con el uso de terapia antirretroviral (5).

CONCLUSIÓN

Compartimos con ustedes este artículo porque nos parece de vital importancia que las manifes-

taciones en piel del *Cryptococcus* puedan ser la clave diagnóstica para sospechar compromiso del SNC en estos pacientes y además sean predictores del desarrollo de enfermedad agresiva.

AGRADECIMIENTOS

A la bacterióloga María Amparo Lotero por la fotografía 1 y 2.

A la doctora Carolina Velásquez Botero por la fotografía 3.

A la doctora Ana Cristina Ruiz por la fotografía 4.

REFERENCIAS

1. Rodrigues ML, Alviano CS, Travassos LR. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*: virulence factors and immunological mechanisms. *Microbes Infect.* 1999;1(4):293-301.
2. Banerjee U. Progress in diagnosis of opportunistic infections in HIV/AIDS. *Indian J Med Res.* 2005;121(4):395-406.
3. Pasqualotto AC, Bittencourt Severo C, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Cryptococcosis. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. *Rev Iberoam Micol.* 2004;21(3):143-146.
4. Cryptococcosis en www.emedicine.com. Jonh W King. Last updated: may 26, 2005. Louisiana State University Health Sciences Center Sheveport.
5. Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. *J Postgrad Med.* 2005;51 Suppl 1: S21-6.
6. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Med Mycol.* 2000;38 Suppl 1:269-279.
7. Leite AG, Vidal JE, Bonasser Filho F, Nogueira RS, Oliveira AC. Cerebral infarction related to cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient: case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(2):175-179.
8. Mehrabi M, Bagheri S, Leonard MK Jr, Perciaccante VJ. Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(10):1543-1549.
9. Waters L, Nelson M. Cryptococcal disease and HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(15):2633-2644.
10. Lizarazo J, Linales M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Cataneda E. Estudio Clínico y Epidemiológico de la Criptococosis en Colombia: Resultados de nueve años de la Encuesta Nacional: 1997-2005. *Biomedica* 2007;27:94-109.
11. Pappalardo MC, Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003; 45:299-305.
12. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis.* 1995;21:28-34.
13. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIVnegative patients. *Clin Infect Dis.* 1997;24:131-134.
14. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand,

- 1994-1998: regional variation and temporal trends. Clin Infect Dis. 2001;32:955-962.
15. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. Postgrad Med J 2001;77:769-773.
16. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1 infected Ugandan adults. AIDS 2002;16:1031-1038.
17. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis. 2000; 30:47-54.
18. Gaviria M, Orozco B, Gómez LM, Maya C, Estrada S. Manifestaciones Dermatológicas en Pacientes con VIH. Seguimiento en 349 pacientes. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. 2007; 15: 203-207.

