

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del recuento de unidades formadoras de colonia de *Cryptococcus* sp. en líquido cefalorraquídeo de pacientes con criptococosis meníngea asociada al sida

Recibido: 10/8/22 Aceptado: 28/11/22

María de las Mercedes Romero , Fernando Messina, Alicia Arechavala, Fernanda Juárez, Emmanuel Marin, Roxana Depardo, Gabriela Santiso .

RESUMEN

Antecedentes: El recuento de unidades formadoras de colonia (UFC) de *Cryptococcus* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sería un marcador fiable para el pronóstico del paciente y una herramienta simple y económica.

Objetivo: Evaluar la utilidad del recuento de UFC de *Cryptococcus* spp. y compararlo con las variaciones de antígeno capsular de *Cryptococcus* (AgCr) en LCR.

Materiales y métodos: Se realizó la revisión de historias clínicas de pacientes con meningoencefalitis por *Cryptococcus* asociada con el sida en nuestro centro, entre febrero de 2016 y julio de 2020. Se evaluaron los valores de UFC y AgCr en LCR durante la evolución de la micosis.

Resultados y discusión: Se analizaron datos de 94 episodios clínicos de 85 pacientes, con un total de 297 observaciones de muestras de LCR. Se evidenció el valor del recuento de UFC por ser un marcador de viabilidad y de carga fúngica. El recuento de UFC bajo no necesariamente coexistió con un nivel bajo de AgCr.

Con respecto a la evolución en el tiempo, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con una alta carga fúngica y su descenso ocurrió más rápido que el del AgCr, por lo que reflejaría la mejora del paciente, permitiendo tomar conductas al respecto.

Palabras clave: Criptococosis, carga fúngica, ufc/mL.

Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz, Uspallata 2272, CABA, Argentina.

Autor para correspondencia: Fernando Messina.
Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz, Uspallata 2272, CABA, Argentina.
fmessina35@gmail.com

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

No se ha recibido financiación para el presente trabajo.

Introducción

La criptococosis es una micosis grave de distribución universal que afecta principalmente a huéspedes inmunocomprometidos. Representa la tercera micosis en frecuencia después de la candidiasis orofaríngea y la neumocistosis pulmonar en pacientes con sida y es la principal micosis diseminada que amenaza la vida de este grupo de pacientes.

El agente etiológico de esta afección son las levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*. Existen alrededor de 70 especies, pero solo dos de ellas son patógenas para el hombre (complejo *C. neoformans* y *C. gattii*). En los últimos años se ha postulado la clasificación del complejo en más especies, aunque esta separación todavía es controversial (1, 2).

A nivel global, la especie *C. neoformans* es la que se encuentra fundamentalmente ligada al sida y en nuestro medio en especial *C. neoformans* var. *grubii*.

La forma clínica de presentación más frecuente es la meningoencefalitis, con una incidencia mundial superior al millón de casos por año, en especial en los países con escasa accesibilidad a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) (1).

Se estima que en Latinoamérica es responsable de alrededor de 50.000 casos y 2400 muertes al año (3). La letalidad por la criptococosis meníngea en estudios de la Argentina y Brasil en pacientes con sida muestra valores que van desde el 26% hasta el 63% (2, 4).

A pesar de los avances en materia de diagnóstico y tratamiento, en el Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires la cantidad de casos se ha mantenido estable, con un promedio de 57 (47-71) casos al año en el último quinquenio.

El tratamiento de la criptococosis meníngea consta de tres fases: inducción, mantenimiento y consolidación. El tratamiento de inducción tiene como objetivo la esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR). Para esta fase, el esquema recomendado para países que no cuentan con acceso a 5-fluorocitocina es la combinación de anfotericina B y fluconazol a altas dosis (de 800 a 1200 mg/día) durante dos semanas (2, 3). Sin embargo, este período estandarizado de inducción aconsejado por las normas internacionales no siempre es suficiente para alcanzar la negativización del cultivo.

En la actualidad, los marcadores utilizados en nuestro hospital para el seguimiento del paciente son: nivel de presión intracraneal, exámenes micológicos de LCR (examen con tinta china y cultivo) y nivel de antígeno polisacárido capsular (AgCr) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

El recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) en el LCR podría ser un marcador fiable para el pronóstico del paciente y una herramienta simple y económica en centros con escasos recursos. Esto ya ha sido usado para evaluar la respuesta y sensibilidad a algunos antifúngicos (5, 6).

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del recuento de UFC de levaduras en LCR de pacientes con criptococosis meníngea asociada con el sida y comparar este parámetro con las variaciones de AgCr en LCR durante la evolución de esta micosis.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional longitudinal por revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados y asistidos con meningoencefalitis por *Cryptococcus* asociada con el sida en la Unidad Micología del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre febrero de 2016 y julio de 2020.

Se estudiaron muestras seriadas de LCR con tinta china positiva (al menos dos por episodio clínico) separadas por cuatro días o más, de pacientes con criptococosis meníngea asociada con el sida. Se consideraron episodios clínicos diferentes aquellos que ocurrieron en diferentes pacientes o cuando se presentaron en un mismo paciente separados por un lapso de dos o más meses, siempre que se haya constatado la negativización del cultivo para considerar finalizado el primer episodio.

Se incluyeron para el análisis datos de 94 episodios clínicos correspondientes a 85 pacientes, con un total de 297 observaciones de muestras de LCR con tinta china positiva. De ellas, uno no tuvo resultado de recuento de UFC, pero se mantuvo para analizar la antigenorraquia

inicial, y en 42 (cinco en el momento del diagnóstico y 37 durante los controles) no alcanzó la muestra de LCR para realizar la antigenorraquia, pero se conservaron para evaluar el recuento de UFC en función del tiempo.

En 254 muestras de LCR se pudo realizar el recuento de colonias y la titulación de AgCr simultáneamente.

Las muestras de LCR se procesaron de acuerdo a metodologías tradicionales que incluyen centrifugación y posterior observación microscópica con tinta china y cultivo en agar Sabouraud y agar semillas de girasol a 37 °C y 28 °C durante 7-15 días (7).

Para realizar el recuento de UFC se sembraron 100 µL de LCR sin centrifugar en placas de agar de semillas de girasol que se incubaron a 28 °C durante siete días. Las colonias se contaron por visualización directa y se identificaron por pruebas fenotípicas para comprobar que se trataba de *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Cuando no se obtuvo crecimiento en la placa de recuento y el cultivo de LCR resultó negativo se le adjudicó el valor de 0 UFC/mL. Cuando en la misma situación el cultivo en tubos resultó positivo, se consideró que la siembra de 100 µl para recuento tenía menos de 10 unidades formadoras de colonias por mL de LCR.

Los recuentos de UFC/mL se categorizaron en: 0; <10; 10 a 100, 101 a 1000, 1001 a 10000 y >10000 cuando las colonias fueron incontables.

sin dilución), ≤10, 1:100; 1:1000; 1:5000 y 1:10000. Cuando no hubo aglutinación con LCR sin diluir se evaluó la dilución 1/10 para descartar efecto prozona y con ambas negativas la reacción se informó como negativa (0).

Se tuvo en cuenta la cantidad de días transcurridos entre las muestras del mismo episodio clínico para observar la evolución a través del tiempo, tanto del recuento de UFC como del AgCr, una vez iniciado el tratamiento luego de la primera punción con tinta china positiva considerada como día "uno". La cantidad de días entre punciones lumbares no fue preestablecida y fue heterogénea dado que su realización dependía del estado clínico de cada paciente, en particular por la necesidad de disminuir la presión intracraneal o de comprobar la presencia y viabilidad del hongo.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires.

Resultados

En la Tabla 1 se presenta la distribución del total de recuentos y de los títulos de AgCr en los distintos controles (296 recuentos de colonia y 255 determinaciones de AgCr).

La cantidad de muestras de LCR con tinta china positiva que se analizaron en cada episodio clínico fue variable. La mediana de la cantidad de muestras fue 3 (rango: 2-10).

Tabla 1. Distribución del total de recuentos y de los títulos de AgCr en el tiempo

Control de Semanas	Recuento de Colonias (UFC/ml)							Título de AgCr						
	0	<10	10-100	101-1000	1001-10000	>10000	Total	0	≤1:10	1:100	1:1000	1:5000	1:10000	Total
Inicial		3	5	7	9	69	93	3	4	13	36	15	17	88
Semana 1		3	1	4	2	11	21		2	5	6		1	14
Semana 2	8	1	9	12	5	3	38		4	17	7	1	6	35
Semana 3	10	7	3	13	1	3	37	1	6	10	4	3	5	29
Semana 4	8	13	7	5	1	2	36		6	10	6	4	3	29
Semana >=5	54	6	4	1	3	3	71	2	12	30	11	3	1	59
TOTAL	80	33	29	42	21	91	296	6	34	85	70	26	33	254

La determinación semicuantitativa de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* (AgCr) se realizó en las mismas muestras mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex (Crypto Latex Immy; Immuno-Mycologics Inc, Norman Ok. EE. UU.). También se categorizaron las diluciones utilizadas para efectuar la titulación: 1 (LCR

Cuarenta episodios tuvieron dos muestras, 29 tenían tres, 14 tuvieron cuatro, cinco tuvieron cinco, uno tuvo seis, una tuvo siete, una tuvo ocho, dos tuvieron nueve y uno diez.

Como se mencionó, las muestras consideradas estuvieron separadas por cuatro días o más; el promedio de días entre las muestras fue de 17 (4-62) y la mediana 14 días.

Con respecto a la relación entre recuento de colonias y concentración de AgCr, se encontraron tres casos con recuento positivo y AgCr negativo.

En 71 muestras (28%) de las 254 en las que se estudió el recuento de colonias y el título de AgCr simultáneamente no se aisló *Cryptococcus* (0 UFC/mL). Sin embargo, en 68 de ellas (95,8%) presentaban AgCr positivo con títulos que variaron entre 1:10 y 1:1000 (86%), de los cuales la mayor frecuencia correspondió al título 1:100 en 33/71 casos (46%).

La matriz de coincidencia de la Tabla 2 muestra la cantidad de observaciones para cada combinación de recuento de colonias y título de AgCr.

Para simplificar se los agrupó en tres niveles para los recuentos: bajo (≤ 100 UFC/mL), medio (101-10000 UFC/mL) y alto (>10000 UFC/mL), en tanto que los títulos de AgCr se categorizaron como: bajo (≤ 10), medio (100-1000) y alto (≥ 5000).

Con respecto a la correspondencia entre recuento de colonias y título de antigenorraquia según estos tres niveles, se observó que para recuentos bajos (≤ 100 UFC/mL) el 86,8% presentó títulos bajos o intermedios ($\leq 1:1000$) de AgCr, aunque casi el 60% mostró títulos medios; los recuentos intermedios (101-10000 UFC/mL) se correspondieron con títulos intermedios de antigenorraquia (73%); en tanto que para los recuentos >10000 UFC/mL el 97,6% de los casos los títulos fueron medios o altos, pero la mayor contribución (57%) fue de los títulos de nivel medio.

Para evaluar el impacto del valor de UFC y de AgCr en la evolución de los pacientes se consideraron los datos a

Tabla 2. Cantidad de observaciones para cada combinación de valores de UFC/mL y título de AgCr

Título de AgCr	UFC/ml						Total general
	0	<10	10-100	101-1000	1001-10000	>10000	
0	3			1	1	1	6
$\leq 1:10$	21	7	2	1	2	1	34
1:100	33	11	11	15	4	11	85
1:1000	10	5	3	9	7	36	70
1:5000	4	3	2		1	16	26
1:10000		3	4	5	2	19	33
Total general	71	29	22	31	17	84	254

Con respecto a la relación entre título de AgCr y recuento de colonias, se observó que la mayor coincidencia existe cuando hay niveles altos de UFC/mL. Cuando el recuento de colonias es >10.000 , el 84% de los casos mostró AgCr de 1:1000 o mayor.

En los recuentos bajos, <10 UFC/ml, aun el 55,2% de los casos tuvieron AgCr entre 1:100 y 1:1000. Esto demostró el lento descenso del nivel de AgCr, lo que se observó mejor cuando el recuento de colonias fue cero y en 95,8% el AgCr positivo, con un 66,2% de títulos de 1:100 o mayores.

Desde el punto de vista de la antigenorraquia, el 90% de los títulos de $\leq 1:10$ tuvieron recuentos negativos o menores a 10 ufc/mL.

través del tiempo desde el momento del diagnóstico. Se analizaron los valores según las semanas transcurridas desde la muestra inicial.

En más del 80% de los 94 episodios clínicos, el recuento de colonias y el título de AgCr mostraron valores descendentes a través de los días, pero en cinco casos el recuento y en 17 el AgCr tuvieron valores fluctuantes en el transcurso de esta infección.

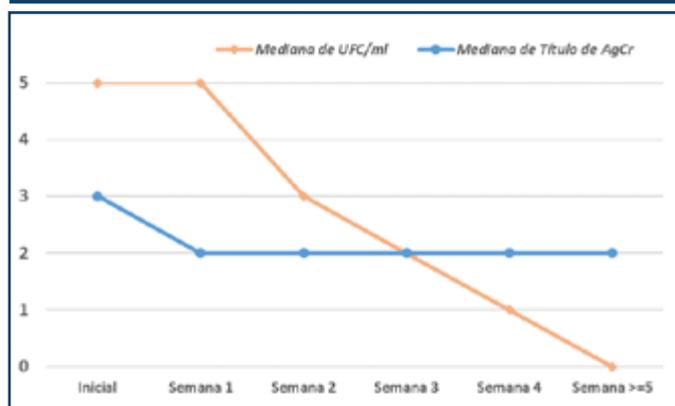
En 55 episodios clínicos se obtuvieron observaciones de LCR con tinta china positiva y recuentos de 0 UFC/mL. Lo hicieron en promedio a los 35 días (11-77) desde la punción inicial, con mediana de 35 días.

A través de la realización de los recuentos seriados se comprobó que 69 episodios clínicos (73,4%) tuvieron recuentos iniciales >10.000 UFC/mL y se logró la negativización de los cultivos en 36 (52,2%) en 38 días promedio. Otros 5/9 (55,6%) con recuentos entre 1001 y 10.000 UCF/mL lo hicieron en 33 días de promedio. En la misma cantidad de días el 100% de los siete que comenzaron con carga fúngica entre 101-1000 UCF/mL y 4/5 (80%) de los que tenían recuentos de 10-100 UCF/mL demoraron 14 días en negativizarse, al igual que uno de los tres casos con cargas fúngicas <10 UFC/mL. Otro de estos tres también alcanzó el valor de 0 UFC/mL, pero demoró 40 días, quizás debido a que los recuentos fueron fluctuantes a través del tiempo. En un caso no se obtuvo el valor del día 1, al día 14 presentó 1500 UFC/mL y 23 días después cero.

En la Figura 1 se muestra la evolución de ambos parámetros a través del tiempo. Para ello se utilizaron las medianas de los datos agrupados en las seis categorías ya mencionadas para las respectivas variables.

En el momento del diagnóstico, cerca del 84% de los episodios mostraban recuentos muy elevados ($>1000 - \geq 10.000$) y se observó el descenso evidente con el transcurso de las semanas. Por su parte, los títulos de AgCr en LCR mostraron valores $\geq 1:1000$ en el 77,5% de las muestras analizadas y estos valores fueron descendiendo, aunque mucho más lentamente.

Figura 1. Evolución de los niveles de títulos de AgCr y recuento de colonias representados por sus medianas a través de las semanas



*Nivel para recuentos de colonia: 0: sin desarrollo; 1: ≤ 10 UFC/mL; 2: 10-100 UFC/mL; 3: 101-1000 UFC/mL; 4: 1001-10.000 UFC/mL; 5: >10.000 UFC/mL

Nivel título de AgCr: 0: Negativo; 1: ≤ 10 ; 2: 1:100; 3: 1:1000; 4: 1:5000; 5: 1:10.000

Discusión

La criptococosis asociada con el sida presenta desafíos importantes debido a su prevalencia en todo el mundo y el número elevado de decesos que se producen por esta afección. A través de los años se han mejorado los métodos de diagnóstico, los esquemas terapéuticos, la combinación con los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia y el momento en que deben iniciarse, el manejo de la presión intracraneal.

Para evaluar la gravedad y la posible evolución de esta enfermedad, es necesario contar con marcadores biológicos confiables en el momento del diagnóstico y el seguimiento.

Del estudio realizado surge el valor del uso del recuento de UFC de *Cryptococcus* en LCR ya que es un marcador no solamente de viabilidad del hongo, a diferencia de lo que sucede con la determinación de antígeno capsular, sino que además habla de carga fúngica, y esto se relaciona con el tiempo necesario para esterilizar el LCR. Este parámetro ha sido utilizado en diversos estudios para evaluar la gravedad, seguir la evolución, así como para estudiar la sensibilidad frente a los antifúngicos (8, 9). También para evaluar el efecto de γ -interferón (10). En ensayos de investigación estos recuentos seriados muestran que la depuración se produce en \log_{10} , por lo que sirve para medir la actividad fungicida temprana y permiten definir el punto final de la fase II (4). Esta metodología permite medir la depuración de levaduras (tasa de disminución de UFC/mL) y encontrar el punto final cuando se obtienen cultivos negativos en lugar de medir la proporción de casos con cultivos negativos al cabo de dos semanas (11). La mortalidad de los pacientes sería mayor cuando la depuración es inferior a $0,2 \log_{10}$ UFC/mL (9, 12).

La carga fúngica puede alcanzar niveles $>1 \times 10^6$ UFC/mL y niveles de AgCr muy elevados (Franco), y los recuentos $>10^5$ UFC/mL se asocian con mayor mortalidad, por lo que los cultivos cuantitativos y seriados en el tiempo brindan una información muy valiosa (13, 14, 15).

Dyal comparó tres métodos para realizar estos recuentos: uno que realiza la siembra de 100 μ L de LCR y cinco diluciones en agua (1:10); otro donde el mismo investigador utiliza tres volúmenes de siembra diferentes (1000, 100 y 10 μ l) con diluciones secuenciales de cada una y, por último, un método simplificado donde se siembra

una ansada de 10 μ L de LCR y una dilución 1:100 de la misma y encontró que aunque los resultados no son totalmente equivalentes entre métodos tienen una excelente correlación $r^2 \geq 0,88$. El método simplificado puede dar recuentos negativos si la carga fúngica es baja. En este trabajo se sembraron 100 μ L de LCR pero no se utilizaron diluciones.

En su relación con la titulación de AgCr es importante destacar que un recuento de UFC bajo no necesariamente coexistirá con un nivel bajo de AgCr. Por el contrario, cuando el AgCr muestra títulos bajos (≤ 10) seguramente la carga fúngica también lo sea. Por lo tanto, la titulación de Ag es un dato fiable cuando es bajo, pero cuando es alto no refleja de forma fidedigna la actividad de la infección ya que, como se sabe, en las levaduras muertas el antígeno capsular está presente. En esta situación sería de mucha utilidad acompañar este parámetro utilizado habitualmente en el seguimiento de pacientes con criptococosis con el recuento de UFC/mL en LCR.

Por otro lado, recuentos altos de UFC (>10000 UFC/mL) se acompañan en proporciones similares de títulos de AgCr de 1:1000 o de títulos $\geq 1:5000$, con lo cual podemos asumir que son elementos complementarios.

En su relación con la evolución del paciente en el tiempo, dos cuestiones son de marcada importancia. Por un lado, que la mayoría de los pacientes son diagnosticados con una alta carga fúngica y, por otro lado, que el descenso de la misma ocurre más velozmente que el de la carga antigénica, por lo que reflejaría la mejora del paciente de forma concreta, permitiendo tomar conductas sobre su seguimiento y el tiempo de cada fase de tratamiento. Como se ve en la Figura 1 y se mencionó anteriormente, los pacientes continúan presentando antígenos positivos en la mayoría de los casos a lo largo de varias semanas, aun cuando el cultivo de LCR ya es negativo.

En un alto porcentaje de casos, el cultivo de LCR persiste positivo luego de dos semanas de tratamiento de inducción. Justamente, y es lo paradójico del caso, el objetivo de esta primera parte del tratamiento es lograr negativizar el cultivo de LCR, porque luego de esta etapa el enfermo quedará bajo un solo antifúngico para la etapa siguiente.

Prolongar por demás la terapia combinada también puede ser contraproducente debido a la toxicidad que

acompaña al uso prolongado de anfotericina B, aún con formulaciones lipídicas. El uso de la antigenorraquia inicial es sumamente útil, ya que además en esta situación en que el paciente aún no ha recibido tratamiento no existiría el riesgo de que los valores estén afectados por la presencia de levaduras no viables, por tanto, títulos altos permiten así establecer una inducción más prolongada que la indicada en las guías. A su vez, por lo observado, el seguimiento posterior podría realizarse con el recuento de colonias. Con un recuento igual o menor a 1/100 se podría establecer un corte de inducción en el corto plazo. Siempre con punciones lumbares de control hasta obtener el cultivo negativo y la resolución clínica del paciente.

Por lo observado, es de utilidad realizar el recuento de colonias y el AgCr de forma conjunta, porque no se demostró una correlación directa, pero en regiones o centros de bajos recursos económicos sin acceso a técnicas de detección de AgCr, la utilización del recuento de colonias constituye un parámetro útil para el seguimiento y pronóstico de la criptococosis meníngea. La ventaja del AgCr es que puede medirse en suero, con lo cual permite acompañar al paciente en su evolución aun de forma ambulatoria.

Sería importante continuar este estudio con un número mayor de pacientes y observaciones de forma prospectiva para contar con una muestra más homogénea de la variable tiempo.

Referencias

- Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, Falk R, Parnmen S, Lumbsch HT, Boekhout T. 2015. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015; 78: 16–48. DOI: 10.1016/j.fgb.2015.02.009
- Farrer RA, Chang M, Davis MJ, et al. A New Lineage of *Cryptococcus gattii* (VGV) Discovered in the Central Zambezi Miombo Woodlands. *mBio.* 2019;10(6):e02306-19. Published 2019 Nov 12. doi:10.1128/mBio.02306-19
- Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı MT, Castañeda E; Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(7):e170554. doi:10.1590/0074-02760170554
- Bicanic T, Muzoora C, Brouwer A, Meintjes G, Longley N, Taseera K, Rebe K, Loyse A, Jarvis J, Bekker LG, Wood R, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Stepniewska K, White NJ, Jaffar S, Harrison TS. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 702-709. doi: 10.1086/604716
- Dyal J, Akampurira A, Rhein J, Morawski BM, Kiggundu R, Nabeta HW, Musubire AK, Bahr NC, Williams DA, Bicanic T, Larsen RA, Meya DB, Boulware DR. Reproducibility of CSF quantitative culture methods for estimating rate of clearance in cryptococcal meningitis. *Med Mycol.* 2016; 54: 361-369. DOI: 10.1093/mmy/myv104
- Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS ONE* 2017; 12(3):e0174459; doi.org/10.1371/journal.pone.0174459
- Negrone R, Arechavala A. Métodos de laboratorio de diagnóstico micológico e interpretación de los resultados. En: Lecciones de clínica micológica. 2da ed. Editorial Ascune 2019; 150-174. e-book disponible www.editorialascune.com/ebook-detalle/4-lecciones-de-clinica-micologica
- Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brower A, Loyse A, Bekker LG, Jaffar S, Harrison T. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 123-130. DOI: 10.1086/588792
- Larsen RA, Bauer M, Pitisuttithum P, Sanchez A, Tansuphaswadikul S, Wuthiekanun V, Peacock SJ, Simpson AJH, Fothergill AW, Rinaldi MG, Bustamante B, Thomas AM, Altomstone R, Day NPJ, White NJ. Correlation of susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B with clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5624-5630. doi: 10.1128/AAC.00034-11
- Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, Schutz C, Bekker LG, Wood R, Harrison TS. Adjunctive interferon-γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS,* 2012; 26: 1105-1113. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283536a93
- Perfect, Dismukes, Dromer, Goldman, Graybill, Hamill, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322. <https://doi.org/10.1086/649858>
- Montezuma-Rusca JM, Powers JH, Follmann D, Wang J, Sullivan B, Williamson PR. Early fungicidal activity as a candidate surrogate endpoint for all-cause mortality in cryptococcal meningitis: A systematic review of the evidence. *PLoS ONE* 2016; 11, e0159727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159727>
- Siddiqui AA, Brouwer AE, Wuthiekanun V, Jaffar S, Shattock R, Irving D, Sheldon J, Chierakul W, Peacock S, Day N, White NJ, Harrison T. INF-γ at the site of infection determines rate of clearance of infection in cryptococcal meningitis. *J Immunol.* 2005; 174: 1746-1750. DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1746
- Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Curr Trop Med Rep.* 2015; 2: 90-99. DOI: 10.1007/s40475-015-0046-y
- Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and management of central nervous system cryptococcal infections in HIV-infected adults. *J Fungi* 2019; 5, 65; doi:10.3390/jof5030065.

***Cryptococcus*' colony forming unit count usefulness**

Background. The *Cryptococcus*' colony-forming unit (CFU) count in cerebrospinal fluid (CSF) would be a reliable marker for patient prognosis and a simple and inexpensive tool. Objectives: To evaluate the usefulness of the CFU count of *Cryptococcus* spp. And to compare it with the variations of *Cryptococcus*' capsular antigen (CrAg) in CSF.

Materials and methods. Clinical records of patients with aids-related meningoencephalitis caused by *Cryptococcus* assisted in our center between February 2016 and July 2020 were reviewed. CFU count and CrAg values in CSF were evaluated during the evolution of the mycosis.

Results and Discussion. Data from 94 clinical episodes of 85 patients with a total of 297 observations of CSF samples were analyzed.

The importance of using the CFU count was evidenced as it is a viability and fungal load marker.

Low CFU count did not necessarily coexist with low CrAg.

Regarding the evolution over time, most of the patients were diagnosed with a high fungal load and its decrease occurred faster than that the one of AgCr. This would reflect the improvement of the patient, allowing behaviors to be taken in this regard.

Keywords: Criptococcosis, fungal load, ufc/mL



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>