

Artículo Original / Original Article

Criptococosis meníngea. Características clínico epidemiológicas en pacientes con VIH. Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay. 2023*Meningeal cryptococcus. Clinical-epidemiological features in patients with hiv. Institute of tropical medicine. Asuncion, paraguay. 2023****Rocío Fleitas¹** **Gustavo Benítez Estigarribia²** **Miguel Angel Cardozo³** ¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay²Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Infectología. Asunción. Paraguay³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Instituto de Medicina Tropical. Dirección Médica. Asunción, Paraguay.**RESUMEN**

Introducción: La Criptococosis es una micosis oportunista sistémica de distribución mundial, que afecta a pacientes inmunosuprimidos, sobre todo portadores de VIH, siendo la afección meníngea una de las presentaciones más frecuentes. **Objetivo:** Describir las características clínico-epidemiológicas y evolución de criptococosis meníngea en pacientes portadores de VIH atendidos en el Instituto de Medicina Tropical durante enero a diciembre del 2023. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea portadores de VIH. Los resultados fueron expresados en valores absolutos y porcentuales. **Resultados:** La mayoría de los pacientes fueron pacientes de sexo masculino, mayores de 40 años, procedientes del Departamento Central y la capital. Presentaban una carga viral promedio superior a 500,000 copias y un conteo de CD4 de 52 células/ml, todos en estadio C3 con un diagnóstico promedio de 5 años y 5 meses. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, síndrome confusional, fiebre y vómitos. El diagnóstico se basó mayoritariamente en cultivos de LCR. Muchos pacientes no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico. Para los hospitalizados, se usó una combinación de anfotericina B y fluconazol, resultando en altas hospitalarias en la mayoría de los casos.

Palabras clave: *Cryptococcus Neoformans*. Meningitis. Virus de inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

Introduction: Cryptococcosis is a systemic opportunistic mycosis of worldwide distribution, which affects immunosuppressed patients, especially HIV carriers, with meningeal involvement being one of the most frequent presentations. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological characteristics and evolution of meningeal cryptococcosis in patients with HIV treated at the Institute of Tropical Medicine from January to December 2023. **Methodology:** Observational, descriptive, cross-sectional study. All patients diagnosed with meningeal cryptococcosis with HIV were included. The results were expressed in absolute and percentage values. **Results:** The majority of patients were male, over 40 years of age, from the Central Department and the capital. They had an average viral load greater than 500,000 copies and a CD4 count of 52 cells/ml, all in stage C3 with an average diagnosis of 5 years and 5 months. The most frequent symptoms were headache, confusional syndrome, fever and vomiting. Diagnosis was based mostly on CSF cultures. Many patients were not receiving antiretroviral therapy at the time of diagnosis. For hospitalized patients, a combination of amphotericin B and fluconazole was used, resulting in hospital discharge in most cases.

Keywords: *Cryptococcus Neoformans*. Meningitis. Human immunodeficiency virus.

***Autor correspondiente:** Rocío Fleitas Brizuela. Correo: rofleitasbz@gmail.com

Fecha de recibido: 24/07/24

Fecha de aceptado: 07/09/24

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación: El estudio contó con financiación propia.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han contribuido con la redacción del artículo y han dado su conformidad para su publicación.

Editor Responsable: Dr. José Pereira Brunelli. Centro de Especialidades Dermatológicas. Ministerios de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. <https://orcid.org/0000-0001-9660-4156>

Revisor: Dr. Virgilio Lezcano. Sociedad Paraguaya de Infectología. Instituto de Medicina Tropical. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. <https://orcid.org/0009-0003-7958-0932>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

INTRODUCCIÓN

La Criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) patógeno oportunista que produce enfermedad en pacientes con compromiso marcado de la inmunidad celular, como se observa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o patologías que requieren el uso de terapia inmunosupresora. Constituye una de las tres micosis prevalentes en pacientes VIH (+) siendo la que presenta en mayor proporción un cuadro diseminado⁽¹⁾.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la enfermedad que más predispone a Criptococosis detectándose hasta en el 80-90% de los casos. En su mayoría se trata de pacientes con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 100 cel./μL. En países subdesarrollados con epidemias considerables de VIH la Criptococosis parece alcanzar prevalencias muy elevadas, algunos estudios indican que el 15-45% de enfermos con SIDA fallecen por Criptococosis, el incremento de los casos ha seguido de manera uniforme el patrón de las infecciones por el VIH⁽²⁾.

meningitis por *Cryptococcus neoformans* es la tercera causa de lesión meníngea en pacientes con SIDA a nivel mundial y la cefalea es la manifestación más frecuente en pacientes inmunodeprimidos.

Se estima que el número de nuevas infecciones por VIH en América Latina ha aumentado un 4,7% de 2010 a 2021, con aproximadamente 110.000 nuevas infecciones en 2021. Del 2010 al 2021, el Caribe tuvo una reducción del 28%, pasando de un estimado de 19.000 nuevos casos a 14.000 por año. En 2021 había 3,8 millones de personas con VIH en las Américas, de las cuales 2,5 millones viven en América Latina y el Caribe. En América Latina, el número de personas que mueren por causas relacionadas con el SIDA ha disminuido de 40 mil en 2010 a 29 mil en 2021, mientras que en el Caribe disminuyó de 12 mil a 5,700 en el mismo periodo. Se estima que el 18% de las personas con VIH en América Latina y el Caribe desconocen su infección. Aproximadamente un tercio se diagnostica tarde, con inmunodeficiencia avanzada (menos de 200 CD4 por mm³ de sangre). Aproximadamente 1,5 millones de personas que viven con el VIH estaban recibiendo tratamiento antirretroviral en América Latina y 230 mil en el Caribe a finales de 2021, lo que representa una cobertura de tratamiento antirretroviral del 69% de todas las personas⁽²⁾.

En los últimos años, en Paraguay se observa un progresivo incremento de nuevos casos de la infección por VIH. Del 2018 al 2019 el porcentaje de nuevos diagnósticos ascendió de 1564 a 1605 (2,62%); posteriormente se experimentó un descenso de 25% en el número de personas diagnosticadas en el año 2020. Sin embargo, desde el 2021 al 2022 se registra un aumento de nuevos diagnósticos de VIH, de 26,48% en comparación al periodo 2020. En el 2022 se identificaron 1.519 nuevos diagnósticos del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de los cuales 495 fueron categorizadas como sida, señala el informe sobre la situación epidemiológica del VIH en Paraguay, del Programa Nacional de Control del VIH/Sida/ITS (PRONASIDA). Un alto porcentaje de los nuevos diagnósticos registrados en el país se detectó en población general (58,66%), también en hombres que tienen sexo con hombres (32,19%) y en embarazadas (6,91%). En cambio, se evidencia menor proporción de nuevos diagnósticos en personas privadas de libertad (0,20%), en mujeres trabajadoras sexuales (0,20%), en usuarios de drogas (0,33%) y en población trans (0,99%).

El inicio de la terapia antirretroviral es una necesidad en todos los pacientes portadores de VIH, la falta de información sobre infecciones micóticas en esta población en nuestro país es una realidad y la necesidad de diagnóstico y la vigilancia una preocupación, por lo que dentro del apoyo programado para los programas de VIH, nuestro hospital es reconocido como sitio centinela de vigilancia para infecciones oportunistas, entre ellas

criptococosis, dado que los métodos diagnósticos utilizados previamente eran poco sensibles, con probabilidad de retraso en el diagnóstico de nuestros pacientes, por tanto urge mejorar el tamizaje y diagnóstico de esta infección en pacientes sintomáticos y asintomáticos con bajos CD4 para mejorar la sobrevida, principalmente porque son poblaciones expuestas al ser diagnosticadas con VIH en etapa avanzada⁽³⁾.

En la era actual, aunque la terapia antiretroviral ha significado una transformación del VIH en una patología crónica y ha mejorado la sobrevida de los pacientes, las infecciones oportunistas continúan siendo un gran reto, principalmente la infección por *Criptococo*, por ser una de las mayores causas de síndrome de reconstitución inmune (SIRI) y una de las afecciones que genera mayor mortalidad (hasta 36%) y poco estudiada en países con recursos limitados⁽³⁾.

A nivel mundial se ha desarrollado tecnología para el diagnóstico de esta infección como lo es el Antígeno lateral de flujo (ALF) para *Criptococo*, que puede ser utilizado en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), significando un novedoso Point of Care (POC) para los pacientes. La detección del antígeno en sangre mucho antes de ser detectado en LCR puede significar la diferencia entre enfermedades incapacitantes y secuelas neurológicas graves para los pacientes que conviven con VIH⁽⁴⁾.

En el abordaje de la criptococosis se mantiene, un complejo análisis de variables intercurrentes, aún en centros de alta capacidad diagnóstico (por ejemplo: adherencia al TAR, otras coinfecciones, falla virológica e inmunológica) haciendo el manejo de los pacientes todo un reto para el equipo⁽⁵⁾.

El *Cryptococcus spp.* es un género fúngico ampliamente distribuido en la naturaleza, con cerca de más de 30 especies. En este género hay algunas especies que condicionan enfermedad en los humanos, dentro de los cuales los más frecuentes son *C. neoformans* y *C. gatti*. El *C. neoformans* fue descrito como un patógeno humano en 1894, no obstante, los casos publicados hasta finales de la década de los setenta fueron limitados; es con la epidemia de VIH que la incidencia de infección criptocócica incrementa dramáticamente, de allí que la mayor parte del conocimiento sobre el microorganismo, se ha dado en este periodo y en esa población en particular⁽⁶⁾.

Diversos estudios genéticos se han enfocado en los determinantes de virulencia del hongo, dentro de los cuales se describen: la cápsula de polisacáridos, anclada por la pared celular del hongo; la formación de melanina, la cual es depositada en la pared celular y juega un importante rol de protección contra el estrés ambiental; habilidad para crecer en temperatura corporal del mamífero, esta es usada para generar enfermedad invasiva; enzimas de degradación, tales como ureasa y fofolipasa B, las cuales proporcionan supervivencia intracelular de la levadura, hidrólisis de las 7 membranas de las células del huésped para penetrar en los tejidos, inmunomodulación y potenciación de la diseminación del hongo del pulmón al cerebro⁽⁷⁾.

La infección por *Cryptococcus spp.* ocurre principalmente por la inhalación del hongo de reservorios ambientales, aunque también se ha descrito de manera infrecuente la inoculación traumática de los tejidos o la entrada gastrointestinal. En el caso de la inhalación del hongo, este se deposita en los alveolos pulmonares, donde los macrófagos juegan un rol fundamental en la respuesta inmune. La respuesta del huésped a la infección por *Cryptococcus spp.* primariamente envuelve la respuesta de células T cooperadoras, resultando en una inflamación granulomatosa. En determinadas ocasiones las levaduras establecen una infección latente en ganglios linfáticos torácicos y granulomas pulmonares, esto condiciona que los individuos permanezcan como individuos asintomáticos por años; cuando se ve suprimida la inmunidad local, las levaduras pueden crecer y diseminarse, similar a la fisiopatología que es observada en los casos de reactivación de la tuberculosis o histoplasmosis. Los mecanismos por medio de los cuales las levaduras alcanzan el

sistema nervioso central (SNC) son, ya sea a través de la invasión directa de la barrera hematoencefálica vía transcitosis de las levaduras libres por medio de una serie de mecanismos entre la levadura y factores del huésped o por el transporte vía macrófagos dentro del SNC (mecanismo del caballo de Troya)^(8,9).

C. neoformans y *C. gatti* tienen una predilección por establecer una enfermedad clínica en los pulmones o el SNC. Otros sitios menos frecuentes son la piel, la próstata, los ojos, huesos y articulaciones, sin embargo, en pacientes severamente inmunocomprometidos puede diseminarse a cualquier órgano⁽¹⁰⁾.

Por la alta incidencia de casos observada en nuestro medio, se plantea la realización del siguiente trabajo de investigación, cuyo objetivo es describir las características clínico-epidemiológicas de criptococosis meníngea en pacientes portadores de VIH que acuden al Instituto de Medicina Tropical durante los meses de enero a diciembre del 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Se incluyeron pacientes con portadores de VIH, con confirmación diagnóstica de infección por *Cryptococcus spp.*, de ambos sexos, mayores de 18 años, que acuden al Instituto de Medicina Tropical de enero a diciembre del 2023. Criterios de exclusión: Fichas clínicas incompletas, infecciones neuro meníngeas de diferente etiología, pacientes no portadores de VIH.

Para recolección de los datos se elaboró una ficha con las variables de interés: sociodemográficas: edad, sexo, procedencia, carga viral, valor de CD4, signos y síntomas asociados a la enfermedad Neuromeníngea, evolución clínica, tratamiento médico. Se solicitó autorización al Comité de Ética, y al Departamento de Docencia e Investigación del Instituto de Medicina Tropical. Los datos fueron transcritos a una planilla Excel y se utilizó el paquete estadístico Epi Info 7.2.5 para el análisis de datos hallándose la frecuencia para las variables cualitativas; las variables cuantitativas fueron expresadas en valores absolutos y porcentuales.

Se mantuvieron los principios bioéticos establecidos por la asociación médica Mundial de la Declaración de Helsinki del año 1964. El código Núremberg en los cuales se establecen que el deber medico es de la de proteger la vida la salud la Dignidad integridad derecho de la autonomía la no maleficencia y la justicia de las personas que participan en la investigación. Se respetaron los principios de autonomía, principio de beneficencia y principio de justicia.

RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 36 pacientes, cuyo promedio de edad fue de 43 años (rango 22 - 78), el 91% (33) fueron de sexo masculino y el 9% (3) de sexo femenino, en cuanto a la procedencia 42% (15) provenían del departamento central, 33% (12) provenían de la capital del país, y en menor medida provenían de los departamentos de Caaguazú, Boquerón, Presidente Hayes, Misiones, Concepción y Cordillera 26% (9).

De los pacientes estudiados se encontraron una carga viral en promedio de 505.422 copias. (Rango de 40 - 4.390.000) y un conteo de linfocito CD4 de 52 células / mm³ (rango de 4 - 160). En cuanto al estadio de la enfermedad de base el total de los pacientes se encontraban en estadio C3, con un tiempo promedio de diagnóstico de 5 años.

En cuanto a las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas 21 pacientes (59%) presentaron síndrome confusional, 18 (50%) presentaron cefalea, 14 (39%) presentaron fiebre, 11 (31%) presentaron vómitos, y sólo 5 pacientes (14%) presentaropn

algún episodio convulsivo. Otras manifestaciones halladas en menor medida fueron: visión borrosa, mareos y diarrea (menos del 30%).

En cuanto a los métodos diagnósticos 30 pacientes tenían estudios de cultivo de LCR que fue positivo en 25 (83%) de los mismos; 23 pacientes, presentaban una prueba de tinta china positiva. La prueba molecular fue realizada en 8 pacientes (22%) de los cuales el 50% (4) fue positivo para *C. neoformans*, y en tres fue negativo. Como estudios complementarios en 35 pacientes (97,22%) se realizaron hemocultivos, de los cuales en el 55% de los mismos fueron positivos para *Cryptococcus* spp.

28 pacientes (78%) no contaban con tratamiento antiviral al momento del ingreso, mientras que de ocho pacientes (22%) que se encontraban recibiendo antivirales, 7 de ellos (19%) utilizaban el esquema de tenofovir/lamivudina/dolutegravir (TDF/3TC/DTG) y un paciente con esquema de tenofovir/lamivudina/efavirenz (TDF/3TC/EFV).

Referente al tratamiento médico, 28 pacientes (78%) recibieron terapia combinada con anfotericina B desoxicolato y fluconazol, 4 pacientes (11%) recibieron fluconazol como antifúngico único.

En cuanto al estado de egreso hospitalario de los pacientes se observaron que 19 pacientes (53%) obtuvieron alta medica, mientras que 17 pacientes (47%) tuvieron desenlace fatal.

Otras enfermedades marcadoras de SIDA en los pacientes internados fueron: 16 casos (44%) síndrome de consumición por VIH, nueve pacientes (25%) infección por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar y extrapulmonar, cinco pacientes (13%) con toxoplasmosis cerebral, cuatro casos (11%) con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dos pacientes con encefalitis a citomegalovirus y un paciente con bacteriemia a *Salmonella* spp 2% (1).

DISCUSIÓN

El VIH y su etapa terminal que lo constituye el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida SIDA da lugar a infecciones oportunistas, según los datos proveídos tanto por la OMS, PAHO (2) y los datos proveídos por vigilancia sanitaria del ministerio de salud pública y bienestar social la incidencia del VIH se encuentra en incremento y este incremento es mayor en pacientes de sexo masculino por lo que los hallazgos de este estudio se corresponden con lo esperado ya que el 91 % de los pacientes fueron de sexo masculino, si bien los datos hablan de ser más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres hasta en 36% de los casos en el presente estudio no se contaban con registros sobre las prácticas sexuales de los pacientes. En cuanto a la edad registramos un promedio de 43 años siendo los registros a nivel nacional de entre 20 a 34 años, coincidiendo que la mayor población de pacientes con VIH se localiza en la capital y el departamento centra⁽³⁾.

Tal como lo menciona la PAHO⁽²⁾ que la criptococosis se produce en individuos cuyo conteo de CD4 es menor a 100 en el presente estudio coincide con lo esperado en la bibliografía ya que el promedio de CD4 de los pacientes fue de 52 células / mm³.

Según lo que mencionan Rajashingan y colaboradores⁽⁶⁾ que la criptococosis es una infección oportunista más frecuente en las personas con VIH en estado avanzado de la enfermedad, la mayoría de los pacientes del presente estudio presentaban aproximadamente seis años de diagnóstico con un rango desde el momento de diagnóstico de 1mes a 21 años y todos se encontraban en estadio C3.

Si bien según la bibliografía consultada Zaragoza y colaboradores⁽¹⁰⁾ que mencionan como sitios de afectación más frecuentes por *Cryptococcus* spp. al sistema nervioso central y los pulmones, encontramos que los síntomas que más frecuentemente acudían para la consulta fue confusión, cefalea, fiebre y vómitos coincidiendo con dicha literatura.

Ngan y colaboradores⁽⁴⁾ mencionan que la detección del antígeno lateral en sangre o LCR es el método de elección por su bajo costo y brindan resultados rápidos, aun en nuestro país más bien por motivos económicos y de limitaciones tecnológicas la mayoría de los diagnósticos fueron por el uso de cultivo de LCR en 83% de los pacientes y de observación en fresco en tinta china de aproximadamente el 77% de los pacientes, realizándose test moleculares solo en un 22% de los pacientes, tal como menciona la bibliografía consultada el uso de otros métodos como los hemocultivos puede representar un retraso en el diagnóstico y significar para el paciente un peor pronóstico, cuando estos dan positivo se debe evaluar cuidadosamente al paciente para una punción lumbar y solicitar los estudios antes mencionados.

La PAHO⁽²⁾ y vigilancia sanitaria⁽³⁾ describen una cobertura de ARV de hasta el 68% en el presente estudio la mayoría de los pacientes se encontraban sin tratamiento al momento del diagnóstico ya que únicamente un 22% presentaban tratamiento ARV que puede ser debida a la poca adherencia de los pacientes o a en algunos casos al diagnóstico reciente y el estado de negación emocional que puedan presentar al momento de diagnóstico.

Hasta la fecha se disponen de varios esquemas antivirales para el tratamiento del VIH, en nuestro país se inicia con las combinaciones de TDF/3TC/DTG, que coincide con el esquema propuesto por organización mundiales⁽¹¹⁾.

Existen varios tratamientos antifúngicos disponibles, el esquema elegido en estos pacientes internados fueron predominantemente la combinación de anfotericina B desoxocilato mas fluconazol⁽⁴⁾.

Tal como lo menciona la PAHO⁽¹⁾ que la criptococosis meníngea en pacientes con VIH tiene una mortalidad que oscila entre 35 a 65 % de los pacientes en el presente estudio la mortalidad de los pacientes coincide ya que se encuentra en ese rango ya que fue de 47%.

Además de la afectación meníngea por criptococosis, en el presente trabajo también se diagnosticaron otras enfermedades marcadoras de SIDA tales como, toxoplasmosis cerebral, síndrome de consumición por VIH, infección por mycobacterium tuberculosis, P. Jiroveci, citomegalovirus y bacteriemia a salmonella ⁽²⁾.

Como debilidad del estudio se menciona la falta de pruebas específicas para todos los casos, por lo cual no se pudieron unificar los resultados, además de que debido a la población limitada de pacientes no se pueden hacer cálculos estadísticos significativos para evaluar la eficacia de ambos tratamientos médicos.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con criptococosis meníngea atendidos en el Instituto de Medicina Tropical en el año 2023 fueron de sexo masculino, mayores a 40 años que procedían del Departamento central y de la capital del país.

La carga viral promedio fue mayor a 500.000 copias y el conteo de CD4 fue de 52 células / ml, todos los pacientes se encontraban en estadio C3, con un diagnóstico aproximado de 5 años 5 meses de antigüedad. La mayoría de los pacientes presentaron múltiples síntomas siendo los más frecuentes el síndrome confusional, cefalea, fiebre y vómitos. En cuanto a los métodos de diagnóstico se obtuvieron predominantemente por el cultivo del LCR. En su mayoría los pacientes se encontraban sin tratamiento antiretroviral al momento del diagnóstico de la criptococosis meníngea y los que lo tenían utilizaban el esquema TDF/3TC/DTG. En los pacientes internados se optó por la combinación de antifúngicos que incluían anfotericina B y fluconazol como tratamiento, los cuales en su mayoría fueron dados de alta hospitalaria.

Estos hallazgos subrayan la importancia de la detección temprana y el tratamiento adecuado de la criptococosis meníngea en pacientes con HIV, así como la necesidad de una mayor adherencia al tratamiento antirretroviral para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad asociada. La implementación de estrategias de vigilancia y educación sobre la enfermedad puede contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2023. PMID: 37440678.
<https://www.paho.org/es/documentos/epidemia-vih-respuesta-america-latina-caribe-octubre-2023>
2. Ngan NTT, Flower B, Day JN. Treatment of Cryptococcal Meningitis: How Have We Got Here and Where are We Going? *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1237-1249.
3. Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *J Fungi (Basel)*. 2019 Jul 19;5(3):65.
4. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, Mehta DB, Chiller TM, Boulware DR. The global burden of HIV- associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12):1748-1755.
5. Teekaput C, Yasri S, Chaiwarith R. Cryptococcal Meningitis: Differences between Patients with and without HIV-Infection. *Pathogens*. 2023 Mar 8;12(3):427.
6. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID: 35797432.
7. Derbie A, Mekonnen D, Woldeamanuel Y, Abebe T. Cryptococcal antigenemia and its predictors among HIV infected patients in resource limited settings: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020 Jun 11;20(1):407.
8. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence*. 2019 Dec;10(1):490-501.
9. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por VIH en adultos: recomendaciones de 2022 del panel de la International Antiviral Society-EE. UU. *JAMA* 2023; 329:63.