

CAMbios. 2024, v.23 (2): e975

¹ Jesus Elias Dawaher, Hospital Pablo Arturo Suárez, Unidad de Atención Integral VIH. Quito-Ecuador; jesusdawaher@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2117-1656>

² Gabriela Estefanía Medina Salinas, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Postgrado de Infectología. Quito-Ecuador; sfanya299@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9898-4598>

²Evelyn Elizabeth Castro Reyes; evelyncas888@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9577-613X>; Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Postgrado de Infectología. Quito-Ecuador;

Correspondencia autor:

Jesus Elias Dawaher

Av Angel Ludeña. Quito-Ecuador

Código postal: 170103

Teléfono: (593) 997434567

Copyright: ©HECAM

INFORMES DE CASO

Criptococosis diseminada en VIH/SIDA: un llamado a la sospecha clínica.

Disseminated cryptococcosis in HIV/AIDS: a call for clinical suspicion.

Jesus Elias Dawaher Dawaher^{1,2}, Gabriela Estefanía Medina Salinas², Evelyn Elizabeth Castro Reyes²

Recibido: 11-06-2024 Aprobado: 12-07-2024 Publicado: 31-10-2024

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad micótica de distribución global, cuya causa es en general, la reactivación de una infección latente en personas con inmunodepresión, meses o años después de la exposición inicial. La criptococemia, es la manifestación más clara de enfermedad diseminada y se asocia con un alto porcentaje de meningitis criptocócica.

Se presenta el caso de una mujer de 25 años de edad, con diagnóstico reciente de infección por VIH, cuya sintomatología preponderante fue la diarrea crónica con pérdida de peso significativa y alzas térmicas, con pocas manifestaciones neurológicas. Por persistencia de fiebre, se realizaron hemocultivos con desarrollo de Cryptococcus y posteriormente una punción lumbar con igual crecimiento microbiológico en líquido cefalorraquídeo. Se consideró por tal motivo, un caso de criptococosis diseminada en una paciente inmunodeprimida.

Este caso destaca la necesidad de mantener un alto índice de sospecha de criptococosis, incluso en presencia de una clínica atípica, y la conveniencia de realizar pruebas de detección sistemática en pacientes con VIH/SIDA, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y el manejo oportuno de esta infección potencialmente mortal.

Palabras clave: Infecciones por VIH; Criptococosis; Infecciones Fúngicas Invasoras; Infecciones Fúngicas del Sistema Nervioso Central; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; Infecciones Oportunistas Relacionadas con el SIDA.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal disease with global distribution. The cause is generally the reactivation of a latent infection in immunosuppressed patients, months or years after the initial exposure. Cryptococcemia is the clearest manifestation of disseminated disease and is associated with a high percentage of cryptococcal meningitis.

The case of a 25-year-old woman with a recent diagnosis of HIV infection is presented, whose predominant symptoms were chronic diarrhea with significant weight loss and fever, with few neurological manifestations. Due to persistence of fever, blood cultures were performed with the isolation of Cryptococcus and subsequently a lumbar puncture with the same microbiological growth in cerebrospinal fluid. For this reason, a case of disseminated cryptococcosis in an immunosuppressed patient was considered.

This case highlights the need to maintain a high index of suspicion for cryptococcosis, even in the presence of atypical symptoms, and the need of routine screening in patients with HIV/AIDS, with the aim of improving diagnosis and timely management of this potentially deadly infection.

Keywords: HIV Infections; Cryptococcosis; Invasive Fungal Infections; Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS-Related Opportunistic Infections.

CAMbios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 23 (2) Jul-Dic 2024

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v23.n2.2024.975>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La criptococosis diseminada es una infección fungica grave y potencialmente mortal causada por la levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans* y especies relacionadas. Esta enfermedad representa un importante problema de salud pública, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH/SIDA, trasplantes de órganos o terapias inmunosupresoras¹. El hongo *Cryptococcus* se encuentra comúnmente en el medio ambiente, presente en el suelo y excrementos de aves, especialmente palomas. La criptococosis diseminada puede manifestarse en diversas formas clínicas, siendo la meningitis criptocócica la presentación más común y grave. El hongo diseminado alcanza el sistema nervioso central, causando una meningitis crónica y persistente, que puede provocar síntomas neurológicos graves como cefalea intensa, fiebre, náuseas, vómitos y alteración de la conciencia^{2,3}.

Además de la afectación del sistema nervioso central, la criptococosis también puede presentarse como una infección diseminada en otros órganos, como los pulmones, la piel, los huesos y las articulaciones. Estas manifestaciones extra neurológicas pueden ocurrir de forma aislada o en conjunto con la meningitis criptocócica⁴.

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento antifúngico, la criptococosis diseminada sigue siendo una amenaza significativa, especialmente en regiones con altas tasas de infección por VIH y recursos limitados para el manejo de esta enfermedad¹. Por lo tanto, es fundamental mejorar el índice de sospecha, la detección temprana y el acceso a terapias efectivas para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta infección fungica.

Presentamos el caso de una paciente con criptococosis diseminada, con manifestaciones inespecíficas, para generar un llamado a la sospecha clínica en pacientes severamente inmunosuprimidos y realizar una revisión del tema y la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir considerando la realidad del país.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 25 años, quien presentó diarrea crónica, fiebre, diaforesis nocturna y acude a médico que solicita estudios incluido prueba de VIH de cribado, resultando positivo. Es ingresada evidenciándose emaciación, disnea y fiebre, cefalea leve y dolor a la flexión cervical, sin otros hallazgos al examen físico exhaustivo. Se toman hemocultivos al ingreso.

En los estudios de laboratorio se evidencia anemia leve (micrótica hipocrómica), trombocitopenia moderada, carga viral de VIH en 396000 copias/ml, conteo de linfocitos T CD4+ en 33 cél/mm³, prueba para sífilis treponémica negativo, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tuberculosis en esputo, no detectado. Se realiza tomografía de tórax donde se reporta pequeño nódulo pulmonar en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo que mide 5.9 mm, discreto incremento de la densidad del parénquima pulmonar de manera generalizada y leve engrosamiento interlobulillar predominantemente basal.

Dos días después, se recibieron los resultados de los hemocultivos con crecimiento de levaduras encapsuladas, realizándose

estudio de FilmArray® con reporte de *Cryptococcus neoformans/gattii*, por lo que se ampliaron los estudios con la realización de tomografía de cráneo simple (sin alteraciones) y punción lumbar, para estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) para análisis, el cuál era de características normales, pero el estudio de tinta china es informado como positivo para microorganismos levaduriformes sugestivos de *Cryptococcus spp.* (fig. 1). Se inicia anfotericina desoxicolato más fluconazol a altas dosis. Otros estudios de extensión realizados estuvieron sin alteraciones relevantes.



Figura 1. Líquido cefalorraquídeo en tinción de tinta china positivo. Se resalta con rojo las levaduras encapsuladas sugestivas de *Cryptococcus spp.*
Fuente: Elaboración propia

Los reportes definitivos de los hemocultivos y el cultivo del LCR, al séptimo día recuperan *Cryptococcus spp* sensible a anfotericina y fluconazol.

Se realizaron punciones lumbares control a los días 14 días y 21 días y, aunque se evidenciaban levaduras encapsuladas a la tinta china, en los cultivos reportados posteriormente no hubo crecimiento fungico, al igual que en los hemocultivos control tomados a los 5 días de tratamiento.

A los 28 días de los medicamentos antifúngicos, se inicia tratamiento antirretroviral con tenofovir/lamivudina/dolutegravir y se suspende la anfotericina B, pasando a terapia de consolidación con fluconazol y egresa a las 48 horas, en buenas condiciones generales. Es evaluada posteriormente en consulta externa, permaneciendo asintomática, con un descenso de la carga viral para VIH en tres logaritmos, al mes de tratamiento. A las ocho semanas se reduce dosis de fluconazol para terapia de mantenimiento, persistiendo con carga viral para VIH indetectable y ascenso del conteo de linfocitos T CD4+ superior a 100 células/mm³.

DISCUSIÓN

La criptococosis diseminada es una complicación grave y potencialmente mortal en pacientes inmunocomprometidos. Especialmente en aquellos con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ bajo. En los últimos años su incidencia ha disminuido significativamente en los países con amplia cobertura de terapia antirretroviral, pero sigue siendo un problema de salud pública en regiones donde el acceso al tratamiento del VIH es limitado^{1,5}.

Se estima que a nivel mundial ocurren aproximadamente 223,100 casos de criptococosis meníngea cada año, con una tasa de mortalidad del 15% al 30% en países de altos ingresos y del 30% al 60% en países de ingresos bajos y medianos⁵. En Latinoamérica, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la incidencia de criptococosis meníngea varía entre 0.6 y 7.3 casos por cada 100,000 habitantes. Los países de Latinoamérica con mayor incidencia reportada son Brasil, México y Colombia^{6,7}.

En un estudio realizado en Brasil, se estimó que la incidencia de criptococosis meníngea en pacientes con VIH/SIDA era de 6.8 casos por cada 100,000 habitantes⁸. Mientras en México y Colombia las incidencias reportadas son de 3.3 casos y 2.5 casos de criptococosis meníngea por cada 100,000 habitantes respectivamente, en pacientes con VIH/SIDA^{9,10}.

Al no disponerse de forma amplias métodos diagnósticos rutinarios en el Ecuador, podría contribuir al subdiagnóstico y no tener casuística clara, a diferencia de los países mencionados, donde se realiza pesquisa para dicho hongo en todo paciente con VIH en fase avanzada de enfermedad.⁸⁻¹⁰.

La presentación clínica de esta enfermedad puede variar dependiendo de la localización y extensión de la infección. Las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación de la criptococosis diseminada. En pacientes gravemente inmunocomprometidos, la infección puede diseminarse a través del torrente sanguíneo y afectar múltiples órganos. Además de las manifestaciones pulmonares o meníngeas, pueden presentarse síntomas como fiebre, malestar general, pérdida de peso y lesiones cutáneas. La diseminación a órganos como el hígado, el bazo, los riñones o las glándulas suprarrenales también es posible. La presentación clínica puede variar según el estado inmunitario del paciente¹¹.

La criptococosis meníngea es la manifestación clínica más frecuente y grave de la enfermedad. Los síntomas más comunes incluyen cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, alteración del nivel de conciencia y rigidez de nuca. Puede haber signos de aumento de la presión intracranal, como edema de papila o parálisis de nervios craneales. En algunos casos, se pueden desarrollar complicaciones como hidrocefalia, infartos cerebrales o criptococomas¹².

El diagnóstico de la criptococosis diseminada se basa en una combinación de pruebas de laboratorio que permiten la identificación del hongo. La tinción de tinta china del líquido cefalorraquídeo (LCR) o de otras muestras clínicas, permite la visualización de las cápsulas características de *Cryptococcus*. Esta prueba tiene una alta sensibilidad (>90%) y es rápida de realizar. El cultivo de muestras clínicas (LCR, esputo, piel, etc.) en medios

apropiados, permite la identificación y caracterización del hongo y es la prueba de referencia, pero puede tardar varios días en obtener resultados. La prueba de detección de antígeno criptocócico por aglutinación en látex, en suero, LCR u otras muestras, es una prueba rápida y con alta sensibilidad (>90%) y especificidad^{5,6} y, especialmente en el caso de LCR alcanza una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99%, con una concordancia con los cultivos del 98%, estableciéndose que su positividad en un primer episodio de meningitis criptocócica es diagnóstica¹³. Lamentablemente, este estudio no está disponible en el Ecuador de forma rutinaria. Al no disponerse de esta prueba, pero si la puncción lumbar el diagnóstico en la paciente se basó en la tinta china.

Tabla 1. Resumen del enfoque diagnóstico de la meningitis criptocócica según la Organización Mundial de la Salud. Se resalta con el rectángulo rojo la prueba disponible en la paciente.

Resumen del enfoque diagnóstico de la meningitis criptocócica		
	Punción lumbar disponible	Punción lumbar no disponible o contraindicada
Prueba rápida de detección del antígeno criptocócico disponible	Antígeno criptocócico en LCR (prueba de flujo lateral de preferencia)	Antígeno criptocócico en suero, plasma o sangre (de preferencia, usando la prueba de flujo lateral), tratamiento inmediato y derivación para completar la investigación
Prueba rápida de detección del antígeno criptocócico no disponible	Tinta china en LCR	Derivación inmediata para completar la investigación

Fuente: Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud. 2023 p.4. Se resalta en el cuadro la estrategia realizada con la paciente⁶.

Las pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral pueden mostrar hallazgos sugestivos de criptococomas o hidrocefalia y la radiografía o TC de tórax, pueden evidenciar infiltrados pulmonares o nódulos¹².

El tratamiento de la criptococosis diseminada es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Los objetivos principales son erradicar la infección, prevenir las complicaciones y reducir la mortalidad. El manejo de esta enfermedad se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento⁵.

La anfotericina B liposomal se ha reconocido durante mucho tiempo como menos nefrotóxica que la anfotericina B convencional. En entornos de altos ingresos, la accesibilidad de la anfotericina B liposomal llevó al establecimiento de un régimen de 3-4 mg/kg al día más 25 mg/kg de flucitosina cuatro veces al día durante 2 semanas como tratamiento de inducción estándar⁵.

Sin embargo, en entornos de bajos ingresos, donde este antifúngico no está disponible, llevaron a estudios que exploraron regímenes alternativos. La monoterapia con fluconazol, incluso a dosis altas, se asoció con alta mortalidad. Una combinación oral de fluconazol 1200 mg/día y flucitosina 25 mg/kg cuatro veces al día mostró mejores resultados. Agregar un ciclo corto de 5-7 días de anfotericina B a 1 mg/kg/día al fluconazol oral o a la combinación de fluconazol y flucitosina orales mostró tasas de eliminación de *Cryptococcus* similares a las de 14 días de anfotericina B⁵.

El ensayo ACTA de fase 3 en África encontró que 1 semana de anfotericina B 1 mg/kg/día más flucitosina, seguida de fluconazol 1200 mg/día en la segunda semana fue el mejor régimen de inducción, con 24% de mortalidad a 10 semanas¹⁴. Este régimen fue adoptado como preferido por la OMS y las directrices del sur de África.

Posteriormente, el estudio AMBITION-cm comparó una dosis única de 10 mg/kg de anfotericina B liposomal con 1200 mg de fluconazol oral al día más 25 mg/kg de flucitosina cuatro veces al día durante 2 semanas con el régimen OMS, encontrando que el nuevo régimen cumplía con los criterios de no inferioridad y era mejor tolerado¹⁵. Las directrices de la OMS ahora recomiendan el régimen AMBITION-cm como terapia antifúngica preferida.

Cabe destacar que en el Ecuador no están disponibles las primeras líneas de tratamiento, incluso en esta paciente el esquema que utilizamos fue la quinta opción en el orden de tratamientos alternativos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud en los pacientes coinfectados con VIH, debido a que no disponemos de amfotericina B liposomal ni flucitosina, lo que nos obligó a iniciar el tratamiento de última línea para criptococosis (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento de inducción recomendado por la Organización Panamericana de la Salud para personas con meningitis criptocócica viviendo con VIH. Se resalta con el rectángulo rojo el tratamiento disponible en Ecuador.

Tratamiento de inducción de personas adultas con meningitis criptocócica	
Esquema de elección	Dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día dividido en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día).
Si la amfotericina B liposomal no está disponible	Desoxicolato de amfotericina B (1 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis al día) por 7 días, seguido por 7 días de fluconazol (1200 mg/día).
Si ninguna presentación de amfotericina está disponible	Fluconazol (1200 mg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis al día) por 14 días.
Si la flucitosina no está disponible	Amfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día) por 14 días.
Si la amfotericina B liposomal y la flucitosina no están disponibles	Desoxicolato de amfotericina B (1 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día) por 14 días.

Fuente: Modificado de directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud. 2023⁶. Se resalta en el cuadro la estrategia utilizada en la paciente.

La aplicabilidad de los estudios ACTA y AMBITION-cm a entornos de altos ingresos y poblaciones sin VIH es un tema de debate. Pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/µL tienen mayor riesgo de complicaciones y necesidad de terapia de mantenimiento prolongada. La esterilidad del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), también conocida como éxito micológico, se ha asociado con mejores resultados y una reducción en las recaídas clínicas.⁵

En la paciente se realizaron punciones lumbares controles a las dos y tres semanas, logrando la erradicación micológica en los cultivos previo a pasar a la terapia de consolidación y a los 28 días se inició la terapia antirretroviral.

Se ha demostrado que la esterilidad del LCR antes de iniciar la terapia antirretroviral se relaciona con una menor incidencia de deterioro neurológico, recaída microbiológica y síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a criptococosis. Algunas guías de tratamiento recomiendan realizar una punción lumbar después de dos semanas de terapia de inducción (antes de pasar a la terapia de consolidación) para evaluar la esterilidad del cultivo de LCR, como un marcador de éxito de la inducción¹², tal como se actuó en este caso. Se debe destacar que los trabajos publicados sobre esta micosis invasiva son escasos en la última década.

No se han realizado ensayos sobre la terapia de consolidación y mantenimiento para la meningitis criptocócica en las últimas dos décadas. Con la acumulación de datos de seguridad sobre una dosis diaria de 800 mg de fluconazol durante 8 semanas posterior a la fase de inducción, además de evidencia de un efecto dosis-respuesta, se ha convertido en la dosis de consolidación preferida en entornos de bajos ingresos, donde se utilizan regímenes antifúngicos subóptimos^{11,12}. En el Ecuador, lo habitual es la presentación posológica de cápsulas de fluconazol de 150mg, por lo que las dosis de consolidación que se suelen prescribir son 900mg, como en el caso de esta paciente, el cual fue indicado por ocho semanas.

Por último, se ha demostrado que la terapia de mantenimiento con 200 mg de fluconazol al día es muy eficaz para prevenir las recaídas, siendo superior a las cápsulas semanales de anfotericina B e itraconazol¹⁶. La paciente recibió como terapia de mantenimiento cápsulas de 150 mg, única presentación disponible en el hospital, sin presentar recaídas o complicaciones. En particular, ninguno de los triazoles más nuevos (voriconazol, posaconazol o isavuconazol) han sido probados formalmente en criptococosis y ninguno es fácilmente disponible en entornos de bajos ingresos¹⁵.

CONCLUSIONES

Presentamos este caso de criptococosis diseminada en una paciente con VIH/SIDA, con clínica inespecífica debido a la casi ausencia de síntomas neurológicos, pero con crecimiento del hongo *Cryptococcus* tanto en líquido cefalorraquídeo como en sangre.

En primer lugar, se debe hacer énfasis en el diagnóstico temprano de la infección por VIH, sin importar grupo etáreo, género u orientación sexual. En el caso de la paciente, no se solicitó pruebas serológicas en primera instancia, a pesar de presentar síntomas sugestivos de fase avanzada de la enfermedad, al no considerarse que tenía factores de riesgo.

Por otro lado, los síntomas inespecíficos de la paciente inicialmente nos llevaron a considerar otros diagnósticos diferenciales más probables. La importancia de este diagnóstico en pacientes con VIH/SIDA no debe subestimarse. Esto se debió a una baja sospecha clínica de criptoccocemia y a la falta de realización sistemática de pruebas de detección de antígeno criptocócico en pacientes con VIH/SIDA por no estar disponible, a pesar de las recomendaciones internacionales de efectuar dicho tamizaje en todos los pacientes con recuentos de CD4+ por debajo de 100 células/mm³.

Se recomienda como política de salud pública disponer de pruebas de antígeno de *Cryptococcus* como parte del abordaje de rutina en este grupo de pacientes, a fin de permitir un inicio temprano del tratamiento preventivo y así evitar las devastadoras complicaciones y la elevada mortalidad asociada a la enfermedad diseminada. De igual manera asegurar el acceso al tratamiento antifúngico apropiado para lograr mejorar la alta carga de morbimortalidad asociada a este hongo.

En resumen, este caso destaca la necesidad de mantener un alto índice de sospecha de criptococosis, incluso sin signos neurológicos evidentes y la conveniencia de realizar pruebas de detección sistemática en pacientes con VIH/SIDA, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y el manejo oportuno de esta infección potencialmente mortal, que consideramos es subdiagnosticada en el país.

ABREVIATURAS

LCR: líquido cefalorraquídeo

TC: tomografía computarizada

RM: resonancia magnética

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JD: Concepción y diseño del trabajo, Análisis e interpretación de datos, Redacción y revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final, aporte de pacientes

GM y EC: Recolección de datos y obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción y revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Investigación y de Bioética del Hospital Pablo Arturo Suárez. Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 004 de 12 de julio de 2024.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2021 Jun;35(2):493–514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016288/>
2. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. Cryptococcus neoformans Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. Journal of Fungi. 2022 Oct 12;8(10):1069. DOI: 10.3390/jof8101069 . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294634/>
3. Zhao Y, Lin X. Cryptococcus neoformans: Sex, morphogenesis, and virulence. Infection, Genetics and Evolution. 2021 Apr;89:104731. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104731. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497839/>
4. Strickland AB, Shi M. Mechanisms of fungal dissemination. Cellular and Molecular Life Sciences. 2021 Apr 15;78(7):3219–38. DOI: 10.1007/s00018-020-03736-z . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449153/>
5. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis. 2024 Feb;. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38346436/>
6. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Washington, DC: OPS; 2023. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57718>
7. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018 Apr 5;113(7). DOI: 10.1590/0074-02760170554. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641639/>
8. Leimann BCQ, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. Cad Saude Pública. 2008 Nov;24(11):2582–92. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/VMLvYnQMKykCMMFnS5z4V-JR/?lang=en>
9. Angulo GB, Escorza CA, González NFM. Actualidades y tendencias en la etiología de las meningoencefalitis causadas por hongos y bacterias (1980-2004). Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2005;52(4):240-245. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:87429685>
10. Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón A, Bello S, et al. Cryptococcosis in Colombia: results of the national surveillance program for the years 2006-2010. Biomedica. 2012 Sep;32(3):386–98. DOI: 10.1590/S0120-41572012000300009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715187/>
11. Akintilo L, Femia A. Disseminated Cryptococcosis. New England Journal of Medicine. 2021 Oct 28;385(18):1699–1699. DOI: 10.1056/NEJMcm2109090. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706174/>
12. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, et al. Cryptococcal meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2023 Nov 9;9(1):62. DOI: 10.1038/s41572-023-00472-z . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945681/>

13. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 8 de abril de 2021;72(7):1268–78. DOI: doi: 10.1093/cid/ciaa1243. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829406/>
14. Govender NP, Meintjes G, Mangena P, Nel J, Potgieter S, Reddy D, et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. *South Afr J HIV Med.* 2019 Nov 8;20(1). DOI: 10.4102/sajhivmed.v20i1.1030. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081625/>
15. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine.* 2022 Mar 24;386(12):1109–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2111904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320642/>
16. Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, Castañón-Olivares LR, Chowdhary A, Cordoba S, et al. Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Nov;56(11):5898–906. DOI: 10.1128/AAC.01115-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486550/>