



BUAP



SERVICIOS DE SALUD
IMSS-BIENESTAR

Facultad de Medicina

Hospital General de Puebla.
"Dr. Eduardo Vázquez Navarro"

**"Perfil Clínico-Epidemiológico del Binomio VIH-Criptococosis
Meníngea de Pacientes Atendidos en un Hospital General de enero de
2020 a septiembre de 2024"**

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Dr. Martín Nicolás Santiago

Asesor experto:

Dr. Christian Hernández León

Asesor Metodológico

Dra. María Del Rocío Hernández Morales



H. Puebla de Z. Febrero 2025.



BUAP



SERVICIOS DE SALUD
IMSS-BIENESTAR

Facultad de Medicina

Hospital General de Puebla.
"Dr. Eduardo Vázquez Navarro"

**"Perfil Clínico-Epidemiológico del Binomio VIH-Criptococosis
Meníngea de Pacientes Atendidos en un Hospital General de enero de
2020 a septiembre de 2024"**

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Dr. Martín Nicolás Santiago

Asesor experto:

Dr. Christian Hernández León

Asesor Metodológico

Dra. María Del Rocío Hernández Morales



H. Puebla de Z. Febrero 2025.

A mis padres, Martín y Enedina, por su apoyo incondicional en cada paso y en cada proyecto de mi vida. A mis hermanos Juan y Ángel que quiero y extraño mucho a pesar de la distancia física. A Alma Delfina por acompañarme, apoyarme, amarme y motivarme a ser mejor cada día. A tío Nico y en memoria de mis abuelos ausentes pero siempre presentes en mi corazón.

Dedico esta tesis con mucho amor y agradecimiento, recordando que los amo y son mi mayor motivación y alegría.

INDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. ANTECEDENTES.....	5
A. GENERALES.....	5
B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	23
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
5. OBJETIVOS.....	27
A. OBJETIVO GENERAL.....	27
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
6. MATERIAL Y METODOS.....	28
7. RESULTADOS.....	30
8. DISCUSIÓN.....	35
9. CONCLUSIONES.....	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es causada por un retrovirus perteneciente a la familiar de los lentivirus, posee un genoma ARN de cadena simple, que incluyen el tipo 1 (VIH-1) y el (VIH-2), genera un estado de inflamación crónica, inmunosupresión y disminución de células T que predispone a procesos neoplásicos e infección por oportunistas, como la criptococosis, la cual es producida por levaduras encapsuladas de las especies de *Cryptococcus*, principalmente *C. neoformans*, tienen una gran predilección por los pulmones y el sistema nervioso central (SNC). (1)

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron y obtuvieron variables de 23 expedientes de pacientes de pacientes mayores de 18 años con reporte de cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo a especies de *Cryptococcus* e infección por VIH en el periodo de enero de 2020 a septiembre de 2024, atendidos en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro.

RESULTADOS

El género masculino se presentó en un 87%, el promedio de edad fue de 34 años, el síntoma principal que fue la cefalea, seguida de la fiebre, a nivel de LCR predominó la hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia y la tinta china fue negativa en la mayoría de los casos. El conteo de CD4 se encontró debajo de 50cel/mm³ en 15 pacientes y la carga viral mayor a 100,000 copias en 11 pacientes, la mortalidad se observó en 21% de los casos y la estancia hospitalaria promedio fue de 29 días.

CONCLUSIONES

Se debe descartar criptococosis meníngea en todo paciente con infección por VIH que presenta cefalea, náusea, vómito y/o crisis motoras, un reporte de tinta china negativo no descarta esta patología y un diagnóstico temprano podría disminuir la mortalidad y la estancia hospitalaria prolongada.

Palabras clave: VIH, *C. neoformans*, *C. gattii*, criptococosis meníngea.

2. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un gran problema de salud pública a nivel local, nacional y mundial, a pesar de los programas de salud en prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento se observa una alta incidencia y prevalencia en nuestro medio. (2)

Es una patología que confiere una alteración sistémica que predispone a múltiples patologías, aumenta el riesgo cardiovascular, riesgo de enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica, cirrosis, hipertensión pulmonar, sin embargo, en pacientes con un estadio de la enfermedad avanzado predispone a múltiples infecciones oportunistas, bacterianas como las especies de micobacterias, virales como los diversos tipos de herpes, citomegalovirus y fúngicas principalmente de especies de *Candida* y especies de *Cryptococcus*. (1)

La criptococosis meníngea es causada por las especies de *Cryptococcus*, principalmente *C. neoformans*, tienen una gran predilección por los pulmones y el sistema nervioso central (SNC), presentando clínica de hipertensión intracraneal con cefalea, fiebre, náuseas, vómito, papiledema, crisis motoras, deterioro neurológico que puede requerir manejo avanzado de vía aérea. (3)

El diagnóstico se realiza mediante aislamiento de estos microorganismos en cultivos, pruebas moleculares, pruebas antigénicas, las cuales se encuentran de forma limitada en nuestro medio, por lo que la sospecha clínica cobra una gran relevancia en esta patología, siendo pruebas de imagen y de laboratorio sugestivas, las que apoyan la sospecha clínica, como la tinta china, citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR). (3)

El diagnóstico y tratamiento oportunos son puntos clave para disminuir la morbimortalidad y estancia hospitalarias prolongadas, siendo el tratamiento con amfotericina y fluconazol el utilizado en nuestro medio, el cual sugiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) en países donde no se cuenta con tratamiento de primera línea. (4)

El Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro cuenta con un servicio de CAPASITS y de hospitalización para pacientes con infección por VIH y sus complicaciones, como lo son las infecciones oportunistas, siendo estas, las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Se cuenta con un sistema de laboratorio de citológico y citoquímico de LCR, cultivo, tinte china, estudios de imagen como tomografía y resonancia magnética que ayudan a dirigir un diagnóstico y de esta manera proporcionar una terapia dirigida a diversas patologías infecciosas.

En nuestro hospital y en nuestro medio local no se cuenta con registros de características clínicas y epidemiológicas de pacientes con infección por VIH y criptococosis meníngea, por lo tanto, este estudio se enfoca en identificar datos y como estos influyen en la evolución de la enfermedad, lo cual es útil para los servicios de consulta externa, urgencias y medicina interna, para tener una sospecha clínica, buscar de manera intencionada esta infección oportunista, ofrecer manejo terapéutico temprano para disminuir la mortalidad y complicaciones relacionadas, disminuyendo los días de estancia hospitalaria y costos relacionados a la atención de estos pacientes, así mismo se podrá utilizar como base de datos para futuros estudios y/o tesis.

Este estudio describe los hallazgos clínicos de relevancia como la edad, el sexo y de laboratorios más relevantes, como la glucosa, proteínas, tinte china en LCR, la carga viral y conteo de CD4 en estos pacientes, así como la mortalidad, lo cual es similar a lo descrito en la literatura nacional e internacional. Cuenta con limitaciones como el número de pacientes, por lo que se deberían realizar estudios más grandes en nuestro medio.

3. ANTECEDENTES

A. GENERALES

INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue identificado por primera vez a principios de la década de 1980, siendo un reto diagnóstico y terapéutico desde sus inicios, se creía que estaba limitado a personas de grupos de riesgo específico, sin embargo, a medida que se iniciaron investigaciones sobre las características epidemiológicas de la transmisión del VIH, se observó que su transmisión es a través del contacto sexual, vía sanguínea y perinatal.(1)

Existen 2 tipos de virus de VIH, el tipo 1 (VIH-1) y el (VIH-2). El VIH-1 es más frecuente y patógeno que el VIH-2 y es el principal agente infeccioso a nivel mundial. (2)

La infección por VIH-2 es más frecuente en África occidental, aunque se han notificado pequeñas epidemias en Portugal, Francia, España y Brasil. La incidencia de la infección por el VIH-2 está disminuyendo, lo que podría reflejar las bajas tasas de transmisión asociadas con la baja carga viral. Se necesitan pruebas especializadas para diagnosticar y monitorear la infección por VIH-2, ya que los análisis estándar de VIH-1 han arrojado resultados atípicos o no han podido detectar ni cuantificar el ARN del VIH-2 y las pruebas para VIH-2 no están ampliamente disponibles en algunos países, principalmente en los que se encuentran en vías de desarrollo. (2) (5)

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el VIH ha infectado a más de 75 millones de personas, y se estima que actualmente 37 millones de personas se encuentran infectadas por el virus. La infección por el VIH se posiciona como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afectando principalmente a adultos en edad productiva y laboral, lo cual

repercute considerablemente en la economía de muchos países, debido a la alta tasa de complicaciones que presenta esta enfermedad. (6)

En México, los estudios reportan una mayor prevalencia en el género masculino, presentando una relación hombre-mujer de 4:1 y en 2021 se reportó una incidencia anual de 8.3/100,000 habitantes. De 1990 a 2015 se registraron 100 082 muertes a causa de la infección por VIH o sus complicaciones, representando el 1% de las muertes totales en México. Las entidades con mayores tasas de mortalidad anual por VIH, entre 2010 y 2015, fueron Tabasco (10.3 por 100 000 habitantes), Veracruz (8.5 por 100 000 habitantes), Quintana Roo (8.3 por 100 000 habitantes), Baja California y Campeche (ambas con 7.0 por 100 000 habitantes). En México, en 2003, se implementaron los Centros Ambulatorios para la Prevención y Atención en Sida e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITS), con su extensión a todo el país, en busca de atención y seguimiento a este grupo de pacientes, de esta manera se observó una disminución significativa de la mortalidad a partir de 2008. (5)

En el estado de Puebla, se notificaron 593 casos en 2021, posicionándolo como el 5º estado con mayores casos notificados. (7) (5) Siendo la vía de transmisión sexual la forma más frecuente de contagio, representando hasta el 95% de los casos. (7)

Se estima que aproximadamente una de cada siete personas con infección por VIH desconoce la infección y la transmisión de estas personas representa al menos un tercio de las nuevas infecciones anuales. (1)

DIAGNÓSTICO

Técnicas rápidas.

En algunas situaciones clínicas que requieren de un tamizaje urgente se requiere de reportes inmediatos y por ello se han desarrollado técnicas de ejecución rápida, que no necesitan equipo sofisticado y se pueden interpretar a simple vista. Estas técnicas se basan en la aglutinación de partículas sensibilizadas de látex, o eritrocitos, técnicas de inmunoensayo y de inmunocromatografía capilar. La sensibilidad oscila entre el 85-99% y la especificidad entre el 93-99%. (8)

Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA).

Se trata de un estudio que captura los anticuerpos específicos presentes en la muestra. Las técnicas de cuarta generación que permiten la detección simultánea de anticuerpos y antígeno P24, se aproxima casi a la detección de ARN-VIH. La especificidad se sitúa entre el 99,5% y 99,9%, se pueden producir falsos positivos como consecuencia de reconocimientos de sustancias antigénicas no específicas del suero de los pacientes. Presenta una sensibilidad de hasta un 99,9% lo que reduce la posibilidad de un resultado falsamente negativo, esto indica que en principio un resultado negativo no requiere confirmación ni seguimiento serológico, excepto en personas con alto riesgo de adquirir la infección. (2)

Ensayos confirmatorios.

Las técnicas confirmatorias que se utilizan más frecuentemente son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea, que tienen como mínimo la misma sensibilidad que ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico.(2)

El WB es una metodología en la cual las distintas proteínas víricas se separan en función de su peso molecular mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa sobre la que se añade e incuba el suero del paciente, la unión antígeno-anticuerpo se detecta mediante una técnica de ELISA. Si el suero posee anticuerpos frente a una proteína, se produce una banda coloreada que define la reactividad en WB. Detecta anticuerpos frente a las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, las codificadas por el gen GAG p55, p24 y p17 y las proteínas enzimáticas p66, p51 y p31. (2)

Detección de antígenos.

La detección de anticuerpos específicos, indican exposición al virus e infección, y la detección directa del antígeno viral p24 introduce un concepto dinámico en la serología, ya que al ser un índice de replicación viral, aporta información sobre el estado actual de la infección. Se detecta en estadios iniciales de infección, o en evolución a SIDA, y sirve

de apoyo al diagnóstico serológico en aquellas situaciones en las que la detección de anticuerpos no es concluyente. (2)

Determinación de la carga viral o viremia plasmática.

La carga viral del VIH se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma. Su determinación, junto con la cifra de linfocitos CD4 y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral (TAR). Es uno de los factores a valorar para decidir si se debe iniciar el tratamiento, si bien el principal indicador en estos casos es el recuento de linfocitos CD4. (2)

En la actualidad existen diversas técnicas para la cuantificación de la carga viral que tan solo difieren en sus formatos, tiempos y capacidad de procesamiento. Algunas permiten la detección hasta un nivel de 20 copias de ARN de VIH por mililitro de plasma, sin embargo, todavía se desconocen las implicaciones clínicas de una viremia entre 20 y 50 copias/ml. (2)

El diagnóstico precoz, la atención médica y el inicio de la TAR de manera oportuna y temprana permiten a las personas que viven con VIH para tener una vida útil normal y eliminar la transmisión del VIH a otras personas. (9)

FISIOPATOLOGÍA

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus, es capaz de integrarse en el genoma del huésped, por lo tanto, hace que el virus sea extremadamente difícil de erradicar con TAR. Después de ingresar a una célula, el ARN monocatenario del virus se transcribe de manera inversa, que luego se integra en el ADN del huésped. Usando la maquinaria celular y las enzimas del huésped, se transcribe el VIH, se producen y escinden proteínas y se liberan viriones maduros. (2)

El principal receptor del VIH-1 es el CD4, que es expresado en la superficie de linfocitos T (LT), monocitos, macrófagos y células dendríticas. El VIH también requiere un correceptor para entrar en la célula huésped, típicamente los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. (2)

Los LT son los más susceptibles a la infección que las células en reposo. Aunque las células dendríticas son difíciles de infectarse con el VIH-1, son capaces de "capturar" el virus y promover la infección de los LT vecinos. (2)

Además, el VIH causa fibrosis del tejido linfoide a través de varios mecanismos, incluida la regulación de las células T reguladoras y la liberación del factor de crecimiento transformante- β . Lo cual hace que traduzca en disminución de este tipo de células presentando un estado de inmunosupresión cualitativo y cuantitativo (2)

CUADRO CLÍNICO

El curso natural de la infección por VIH no tratada varía ampliamente respecto a una infección con tratamiento oportuno y adecuado. La última década ha visto un interés considerable en la identificación de subgrupos de personas VIH positivas que exhiben distintos patrones de progresión de la enfermedad. Los no progresores a largo plazo son individuos que permanecen asintomáticos durante un período prolongado sin TAR con un recuento elevado de células CD4, por lo que se busca identificar características de los mismos que puedan proporcionar información para el desarrollo de vacunas y nuevos enfoques terapéuticos. (9)

La primoinfección por VIH puede cursar con un síndrome retroviral que se presenta de 2 a 3 semanas posterior al contacto con el virus, que se presenta con síntomas similares a una infección viral, con astenia, adinamia, fiebre en rango de 38°–40°C sumado a linfadenopatías concomitantes. (8)

La infección crónica por VIH sin SIDA se caracteriza por presentar infecciones oportunistas como candidiasis vaginal, leucoplasia oral vellosa, infección de herpes, neuropatía periférica, angiomas bacilar, displasia cervical, carcinoma cervical in situ, síntomas constitucionales, púrpura trombocitopénica idiopática. (8)

La infección crónica por VIH con SIDA: se define como un recuento de células CD4 <200 células/microlitro o la presencia de cualquier afección que defina SIDA, independientemente del recuento de células CD4. Las condiciones que definen el SIDA se relacionan con aquellas enfermedades oportunistas y neoplasias malignas entre las que se encuentran infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, neumonía recurrente,

candidiasis, cáncer de cervicouterino invasivo, coccidioidomicosis, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica, enfermedad por citomegalovirus (distinta del hígado, el bazo o los ganglios), retinitis por citomegalovirus, encefalopatía relacionada con el VIH, herpes simple (úlceras crónicas), histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporiasis intestinal crónica, sarcoma de Kaposi, linfoma (de Burkitt, inmunoblástico o cerebral primario), Complejo Mycobacterium Avium (MAC) o Mycobacterium kansasii, diseminado o extrapulmonar, Mycobacterium tuberculosis de cualquier sitio, Pneumocystis jirovecii, leucoencefalopatía multifocal progresiva. (8)

TRATAMIENTO

Los antirretrovirales son medicamentos que se usan para tratar las infecciones por VIH/SIDA y se usan en varias combinaciones, lo que comúnmente se conoce como terapia retroviral de gran actividad (TARGA). Los agentes antirretrovirales incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos/nucleótidos (ITIN), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa e inhibidores de CCR5. Todos los pacientes con VIH, independientemente del nivel de CD4, deben comenzar con TARGA, que es un tratamiento de por vida. Se ha demostrado que esta terapia reduce la morbilidad y la mortalidad y reduce el riesgo de transmitir la infección a otras personas, siempre que tengan una carga viral baja o indetectable. (2) (10)

Existen diversos regímenes terapéuticos con combinación de diversos grupos farmacológicos, (10) por lo que se cuentan esquema de tratamiento de tableta única con mejor adherencia al tratamiento, entre los cuales se encuentran:

Bictegravir / Emtricitabina / Alafenamida de tenofovir es un comprimido de 50 mg/200 mg/25 mg, respectivamente. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Puede presentar diversos efectos secundarios, entre los que se encuentran la depresión, pesadillas, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, astenia, adinamia. (10)

Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo es un comprimido que comprende 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Puede causar alteraciones del sueño, astenia, mareo,

rash, náuseas, vómitos, diarrea, pesadillas, problemas de concentración, cefalea, ansiedad, depresión, niveles elevados de creatinina, hiperpigmentación de la piel, hipofosfatemia, dolor abdominal y edema. (2) (10)

Rilpivirina/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilato es un comprimido que comprende 25 mg de rilpivirina, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilato. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mareos, insomnio, cefalea, fatiga, debilidad, rash, dolor abdominal, alteración en la función renal, niveles elevados de creatinina, hipofosfatemia, hiperpigmentación y depresión. No hay en México. (2) (10)

Rilpivirina/ tenofovir alafenamida/ emtricitabina es un comprimido que comprende 25 mg de rilpivirina, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Puede causar leucopenia, anemia y trombocitopenia, dislipidemia, astenia, cefalea, mareos, insomnio, depresión, náuseas, dolor abdominal, vómitos, distensión abdominal, elevación de enzimas hepáticas, elevación de amilasa y bilirrubinas. No hay en México. (2) (10)

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida es un comprimido que contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Los efectos secundarios incluyen náuseas, pesadillas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, cefalea, mareos, rash y astenia. No hay en México. (2) (10)

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilato es un fármaco que comprende 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilato. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Puede provocar náuseas, cefalea, astenia, diarrea, mareos, insomnio, rash, distensión abdominal y somnolencia. No hay en México. (2) (10)

Dolutegravir/ abacavir/ lamivudina es un antirretroviral que comprende 50 mg de dolutegravir, 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina. Se indica una tableta vía oral cada 24 horas. Entre los efectos secundarios se incluyen insomnio, cefalea, diarrea, dolor

de abdominal, somnolencia, mareos, caída del cabello, náuseas, astenia, rash, vómitos, depresión, distensión abdominal y anorexia. (2) (10)

CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es una enfermedad producida por levaduras encapsuladas que afecta a humanos y animales, se adquiere por la inhalación de los propágulos infectantes de las especies de *Cryptococcus*, principalmente *C. neoformans* y con menor frecuencia *C. gattii*. De manera excepcional, también hay reportes de transmisión iatrogénica, zoonótica y traumática. En la actualidad estos dos agentes etiológicos se distinguen por sus características fenotípicas y genotípicas. En el estudio de LCR es necesario solicitar el cultivo para tipificar la especie de *Cryptococcus* con el color azul cobalto en agar canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB). (11) (3)

C. neoformans afecta en especial a los pacientes inmunosuprimidos, mientras que el *C. gattii* lo hace más con los inmunocompetentes. (12) (13)

La habilidad del *C. gattii* de desarrollar la enfermedad en los individuos con sistemas inmunes completamente funcionales parece venir de su capacidad para una rápida replicación en los fagocitos, antes que la respuesta inmune adaptativa pueda ser activada. (12)

EPIDEMIOLOGIA

C. neoformans tiene una distribución global y *C. gattii* se encuentra en áreas tropicales o subtropicales, pero la emergencia de brotes por cepas virulentas en áreas templadas de Norteamérica y norte de Europa sugiere una distribución global. Este hongo se encuentra en forma abundante en la excreta de aves, en especial en los excrementos de las palomas salvajes, que puede ser la principal fuente de infección de las áreas urbanas densamente pobladas. Además, el *C. neoformans* y el *C. gattii* también pueden sobrevivir y replicarse en las amebas de vida libres y en los gusanos del suelo. (14) (3) (13)

La infección inicial se localiza en el pulmón y a partir de allí se disemina a otros órganos, con una especial preferencia por el cerebro. La infección ocurre ya sea por diseminación primaria o por reactivación de una infección latente en contexto de inmunosupresión. (15) (3) (13)

FISIOPATOLOGÍA

C. neoformans es un hongo basidiomiceto ubicuo que se puede aislar de fuentes aviares y no aviares. *C. gattii* ha sido aislada del suelo, aire, agua y varias especies de árboles, especialmente eucaliptos. *C. neoformans* infecta a individuos después de haber inhalado material de levaduras infecciosas llamadas basidiosporas. La respuesta inmune primaria que es iniciada en los pulmones puede eliminar con éxito los hongos. Cualquier hongo no eliminado se aísla y se contiene en granulomas, lo que establece una infección latente en huéspedes inmunocompetentes, la inmunosupresión conduce a la reactivación de la infección latente y a la diseminación hematológica a distancia. (12)

Respuesta inmune a la infección primaria.

Los macrófagos alveolares y las células dendríticas son las primeras células en responder a la infección por *C. neoformans*, el cual es reconocido por receptores de reconocimiento de patrones, como receptores de lectina tipo C, dectina 1, receptores de manosa y receptor tipo Toll 2 (TLR2) y receptor tipo Toll TLR4. Este reconocimiento del hongo, induce señales intracelulares que culmina en la fagocitosis del patógeno, la opsonización fúngica con anticuerpos y fragmentos C3b del complemento que facilita la fagocitosis. Posterior a la fagocitosis los macrófagos secretan citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleucina (IL) 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-12 y factor de crecimiento estimulante de colonias de monocitos- granulocitos (GM-CSF), así como la expresión de quimiocinas como CXCL1 y CXCL2. Este conjunto de citoquinas y quimiocinas atraen a células del sistema inmune innato (neutrófilos y monocitos) a nivel pulmonar. La respuesta de LT es necesaria para el aclaramiento de *C. neoformans*. Después de la fagocitosis las células dendríticas presentan los antígenos a las células T Naive y linfocitos B. Después de la fagocitosis, las células dendríticas maduras expresan moléculas coestimuladoras como CD80, CD86 y receptor de quimiocina CCR7, que dirige la migración de células dendríticas hacia los ganglios linfáticos locales secretores de CCL21. Las células inmunes innatas infectadas, incluidos los macrófagos, secretan IL-12, que polariza las células T CD4+ a un fenotipo de células T auxiliares 1 (TH1) pro inflamatorias. Las células CD4+ y TH1 a su vez secretan IFN γ , que potencia la capacidad de destrucción de las células fagocíticas. (12)

Factores del huésped para reactivación de la enfermedad.

La inmunidad mediada por células T es crucial para el control de la enfermedad por *C. neoformans*, cualquier alteración a este nivel predispone a diseminación de la enfermedad. (12)

Ejemplo de esto, son los pacientes que viven con VIH y recuentos bajos de células T CD4+ (generalmente <100 células/ul), trasplante de órganos sólidos, uso de fármacos inmunosupresores, como esteroides a dosis altas, azatioprina y ciclofosfamida, neoplasias malignas hematológicas y sólidas, linfopenia idiopática de CD4+, autoanticuerpos específicos de citoquinas y polimorfismos genéticos que alteran la función de las células inmunitarias. Con menos frecuencia, las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica y la enfermedad hepática alteran la función de las células T, confiriendo así, susceptibilidad a la reactivación de la infección criptocócica latente. (3)

Factores de virulencia y evasión inmune.

La cápsula de polisacárido de las especies de *Cryptococcus* es el principal factor de virulencia que protege al hongo de la fagocitosis, muerte intracelular y especies reactivas de oxígeno. (12)

El glucuronoxilomanano (GXM), el polisacárido capsular más abundante, que inhibe el tráfico de células inmunes y facilita diseminación fúngica. La quitina, un componente de la pared celular de los hongos, forma parte de la estructura capsular, e interviene en el tráfico de vesículas extracelulares y la protección del entorno circundante. Los hongos con niveles reducidos de quitosano (un derivado de la quitina) tienen "melanina permeable" y son más sensibles a los inhibidores de la pared celular y a las altas temperaturas. El término melanina permeable se refiere a la disminución de la capacidad de la pared celular criptocócica para retener melanina. La melanina funciona como eliminador de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno. La melanina también hace que la pared celular del hongo sea más gruesa y más resistente a la fagocitosis y la destrucción intracelular. (12)

Las enzimas criptocócicas que contribuyen a la evasión inmune son fenol oxidasa y lacasa, fosfolipasas y ureasas. La fenol oxidasa y la lacasa permiten que *C. neoformans* sintetice melanina, lo que permite la acumulación de melanina en la pared celular del hongo, este proceso es conocido como melanización. (12)

Las fosfolipasas involucradas en el metabolismo de los esfingolípidos promueven la supervivencia de *C. neoformans*, confieren resistencia a la fagocitosis mediada por anticuerpos y por complemento en el SNC. La actividad de la fosfolipasa promueve la adherencia de los hongos al epitelio pulmonar al alterar el surfactante y las membranas celulares de células inmunes a nivel pulmonar. (12)

Las ureasas promueven la adquisición de nitrógeno del medio ambiente, aumentan el pH en los fagolisosomas y complementa la melanización. (12)

Diseminación a sistema nervioso central.

La diseminación de los hongos desde los pulmones al SNC se produce a través del torrente sanguíneo y en este punto, los hongos son detectables en la sangre mediante pruebas de antígenos de *Cryptococcus* (CrAg) y cultivo de hongos. Las especies de *Cryptococcus* atraviesan la barrera hematoencefálica hacia el espacio subaracnoideo a través de mecanismos transcelulares, paracelulares o de "caballo de Troya". (12)

Respuesta inmune en sistema nervioso central.

La invasión del espacio subaracnoideo conduce al reclutamiento celular (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y microglia) a la zona de proceso infeccioso. Posteriormente, se liberan citoquinas y quimiocinas que aumentan la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales, como la L selectina, ICAM1, ICAM2 y moléculas de ICAM que se unen a la integrina de las células inmunes circulantes y promueven la extravasación de células inmunes al LCR. Lo que causa que al principio del curso de la enfermedad, pueda encontrarse pleocitosis neutrofílica en el LCR. (12)

La quimiocina CCL2 atrae monocitos y macrófagos al espacio subaracnoideo. Los macrófagos M1 protegen contra las infecciones por hongos y adquieren su fenotipo pro

inflamatorio en presencia de IFN γ , el cual es producido por células TH1, células Natural Killer (NK) y células T CD8+. (12)

La microglia muestra un aumento de la fagocitosis en presencia de anticuerpos que se unen específicamente a GXM de la cápsula criptocócica, inhibiendo así la actividad fúngica. Posterior a la fagocitosis, la microglia presenta antígenos fúngicos a las células T y secretan citoquinas inflamatorias que incluyen TNF, IL-1, IL-6 y IL-12. (12)

Se ha observado que no es suficiente la presencia única de células B, ya que los anticuerpos específicos de la cápsula no neutralizan a *C. neoformans* en ausencia de LT, y este fenómeno puede explicar la criptococosis recurrente en personas que viven con el VIH que no han iniciado el tratamiento, lo han interrumpido o no reciben atención médica. (12)

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

Ocurre cuando el sistema inmunológico comienza a recuperarse después tratamiento con ART. (12) (16)

El SIRI “desenmascarado” se caracteriza por síntomas clínicos evidentes de una infección subclínica no diagnosticada previamente poco después de iniciar el TAR. (16)

El SIRI “paradójico” se refiere al empeoramiento de una infección previamente diagnosticada y tratada después de iniciar el TAR. (16)

Existen diversos factores de riesgo que entre los cuales se encuentran los microbiológicos, inmunológicos y de tratamiento administrado. (16)

Los factores microbiológicos son una mayor carga fúngica o títulos altos de antígeno en el momento del diagnóstico, cultivo residual positivo al final de la terapia de inducción cuando se inicia la terapia de consolidación con fluconazol 400 mg, no se ha observado aumento de riesgo al usar fluconazol 800 mg para terapia de consolidación. (16)

Los factores de riesgo inmunológicos son conteo de CD4+ bajo previo al inicio de TAR, una respuesta inmunológica al TAR con el aumento de células T CD4+ más de cuatro veces el basal, valores elevados de proteína C reactiva en sangre, niveles bajos de IgM, IgM fijadora de laminarina, IgM específica de glucuronoxilomanano en el plasma en el

momento del diagnóstico, escasez de inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR), denotada por leucocitos (<25 células/ul) y proteínas totales (<50 mg/dl) en el LCR, presencia de monocitos inflamatorios, células T CD4+ activadas, NK en el compartimento del SNC, niveles bajos de interferón- γ , factor de necrosis tumoral, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-17 en el LCR. (16)

El inicio del TAR dentro de las 4 semanas posteriores al tratamiento para pacientes con meningitis criptocócica y VIH se ha asociado a un aumento de riesgo de SIRS. (16)

En personas con compromiso pulmonar primario, la infección suele ser asintomática o mínimamente sintomática, pero se puede establecer una infección latente con levaduras viables por varios años dentro de los fagolisosomas. La respuesta inmune a la infección por especies de *Cryptococcus* involucra principalmente a células T cooperadoras y citoquinas, el TNF, el interferón gamma y produce una inflamación granulomatosa. Las infecciones del sistema nervioso central por especies de *Cryptococcus* se presentan como meningoencefalitis y como lesiones granulomatosas llamadas criptococosis. (12)

Antes de la pandemia de VIH/SIDA, la criptococosis se consideraba una infección poco frecuente, pero en la década de 1970 esta micosis ya era reconocida por estar asociada con pacientes con neoplasias, trasplante de órganos, con algunos tratamientos inmunosupresores o con otras condiciones de inmunosupresión. (12)

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo, la criptococosis meníngea es muy frecuente y afecta en especial a los pacientes infectados por VIH con conteos bajos de CD4, así como a individuos sometidos a terapia inmunosupresora. Se estima que cada año se diagnostican en el mundo un millón de casos de criptococosis meníngea y es responsable de más de 600 000 muertes. El África subsahariana tiene la mayor prevalencia, con un estimado anual de 162 500 casos. Latinoamérica es la tercera región del mundo más afectada por esta entidad, con un estimado anual de 5300 casos. En el mundo, la criptococosis meníngea es responsable del 15 % de las muertes relacionadas con VIH/SIDA. (11) La comorbilidad de otras enfermedades confiere un aumento de la mortalidad en estos pacientes, por lo que es importante individualizar a cada paciente y descartar otras infecciones asociadas,

que pueden alterar el curso de la enfermedad y aumentar la mortalidad en estos pacientes. (17)

La mayoría de los estudios publicados sobre criptococosis meníngea son del África subsahariana, el sur y el sureste asiático, mientras que los datos de Latinoamérica y en México son escasos. (17)

La historia natural de la criptococosis no está completamente clara, pero numerosos estudios publicados señalan que existen diferencias entre las especies y las variedades de acuerdo con el tipo de hospedero y el daño orgánico resultante. En la mayoría de los pacientes con inmunocompromiso se debe a *C. neoformans*, mientras que *C. gattii* afecta principalmente a hospederos inmunocompetentes. (14)

El *C. neoformans* y el *C. gattii* tienen una gran predilección por los pulmones y el SNC, esta levadura se puede diseminar e infectar la mayoría de los órganos en los pacientes severamente inmunocomprometidos. Entre tales infecciones se encuentra la infección cutánea, que es la tercera manifestación más común. (14) (18) (15)

CUADRO CLINICO

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con criptococosis del SNC presentan: cefalea, alteración del estado mental, fiebre, náuseas, vómito, deterioro visual, deterioro auditivo, parálisis del sexto nervio craneal (con frecuencia por aumento de la presión de apertura de LCR) y signos de irritación meníngea. Los síntomas se desarrollan en un periodo de varias semanas, en algunas ocasiones los pacientes se presentan con síntomas más agudos, o bien sin síntomas característicos como la cefalea.(14) (18) (15)

DIAGNÓSTICO

La prueba de CrAg en LCR, suero, plasma o sangre completa, realizada mediante un ensayo de flujo lateral (EFL), un ensayo de aglutinación de látex o ELISA, es la piedra angular del diagnóstico rápido de especies de *Cryptococcus*. (16) (19)

La tomografía computarizada y la resonancia magnética cerebral son útiles para detectar complicaciones, como el criptococoma cerebral, que es una masa que ocupa espacio cargado con levaduras de *Cryptococcus*. El criptococoma es más frecuente encontrado en huéspedes inmunocompetentes. (19)

La prueba de CrAg positiva en LCR no puede distinguir entre meningitis criptocócica, recaída, SIRS paradójico o un nuevo diagnóstico del SNC no criptocócico, ya que el LCR sigue siendo positivo para CrAg durante meses o años después del diagnóstico inicial. (19)

El cultivo de especies de *Cryptococcus* en LCR es la única prueba diagnóstica definitiva para validar la infección recurrente, pero los resultados se obtienen entre 5 y 14 días más tarde, que es demasiado tarde para facilitar la toma de decisiones clínicas oportunas. (19)

En general, el análisis del LCR muestra elevación leve de las proteínas, las concentraciones de glucosa normales o bajas y pleocitosis de predominio linfocitaria. Algunos pacientes infectados por el VIH tendrán muy pocas células inflamatorias en el LCR. En la tinción de tinta china se pueden demostrar numerosas estructuras levaduriformes. La presión de apertura del LCR suele estar elevada, con presiones ≥ 25 cm H₂O en el 60-80 % de los pacientes. (19) (14)

El método más rápido para el diagnóstico de criptococosis meníngea es el examen microscópico directo con coloración de tinta china del LCR y observación de levaduras encapsuladas, cuya sensibilidad depende de la carga fúngica, la cual se reporta del 30-50 % en pacientes sin VIH/SIDA y del 60-80 % en aquellos casos relacionados con dicha infección. El cultivo se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis por especies de *Cryptococcus*, pero tiene varias desventajas, entre ellas el que los cultivos para los hongos requieren infraestructura de laboratorio y personal entrenado, todo lo cual puede no estar disponible en los lugares de bajos recursos. Los cultivos pueden tomar hasta siete días para crecer y necesitan ser incubados hasta por diez días para un conteo cuantitativo confiable. Por lo tanto, en la actualidad ante la sospecha de meningitis por especies de *Cryptococcus* en adultos, adolescentes y niños con VIH, se

debe realizar una punción lumbar con la medición de apertura de la presión intracraneal y un examen de detección rápida de CrAg. Hoy se dispone de tres técnicas de detección de antígeno: aglutinación en látex, con sensibilidad del 98,2 % y especificidad del 96,8 %; inmunoensayo enzimático, con sensibilidad del 100 % y especificidad del 98,3 %; y EFL, con sensibilidad del 94,0 y especificidad del 100 %. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar el EFL y la aglutinación en látex. El EFL tiene varias ventajas sobre la aglutinación en látex: que es más rápido, requiere poco entrenamiento para su uso e interpretación y se puede realizar con una mínima infraestructura de laboratorio y no requiere refrigeración. (19) (14)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la meningitis por especies de *Cryptococcus* se divide en tres fases: la inducción, la consolidación y el mantenimiento. (4) (12)

Fase de inducción.

El objetivo de la terapia de la inducción es la rápida negativización del hongo en el LCR. En las guías de manejo de la OMS de marzo del 2018 se recomienda como primera línea de tratamiento para la fase de inducción en pacientes con VIH 14 días de anfotericina B desoxicolato intravenosa (0,7-1,0 mg/kg/día), en combinación con flucitosina oral (100 mg/kg/día). Los estudios demuestran mayor sobrevida de los pacientes con este esquema de tratamiento. En aquellos pacientes con trasplante o en los países de altos ingresos, la primera línea para la inducción es 14 días de anfotericina B liposomal y flucitosina. La anfotericina B liposomal se asocia con menor toxicidad comparada con anfotericina B desoxicolato. (12) (20) (21)

En las guías más recientes, publicadas por la OMS en el 2018, las recomendaciones para la fase de inducción en pacientes con VIH son basadas en el estudio ACTA y el metaanálisis de la colaboración Cochrane, en los que se demuestra que una semana de anfotericina B desoxicolato más flucitosina fue la mejor opción para terapia de inducción en escenarios de recursos limitados. Por lo anterior, la OMS recomienda como primera línea para la terapia de inducción en adultos, adolescentes y niños un curso corto de una

semana con amfotericina B deoxicolato (1,0 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día dividido en cuatro dosis al día), seguido de una semana de fluconazol (1200 mg/día para adultos). (12)

Fases de consolidación y mantenimiento.

Se recomienda el uso de fluconazol 800 mg/día para adultos por ocho semanas posteriormente a la fase de inducción, después fluconazol 200 mg/día por un año, como mínimo, hasta lograr la reconstitución inmune. (12)

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Criptococosis Meníngea y VIH.

C. neoformans es la principal especie responsable de la criptococosis meníngea en paciente inmunodeprimidos, particularmente en pacientes con SIDA, se estima una incidencia de 223,100 casos de criptococosis meníngea y aproximadamente 181,100 muertes al año. (22) (23) Siendo el sistema nervioso central el sitio de infección más común (57%), el torrente sanguíneo (36%) seguido de infección a nivel pulmonar (14%). (24)

En pacientes con criptococosis meníngea y VIH con tratamiento antifúngico, el inicio temprano del TAR dentro de los primeros 7 días no ha demostrado una mejoría en la negativización de C. neoformans en LCR y se asocia con un aumento de riesgo de SIRS en comparación con el inicio de TAR a los 28 días. (25)

Se han realizado estudios con uso de dexametasona asociada al tratamiento antifúngico, sin embargo no se ha observado mejoría, no se observa disminución en la mortalidad y aumenta el riesgo de efectos adversos en comparación con el placebo. (26)

La amfotericina es el tratamiento de elección para micosis severas, se han desarrollado nuevas fórmulas, como la amfotericina nanocrystal lipídica oral, que se caracteriza por una menor tasa de toxicidad y efectos adversos, de manera experimental la dosis utilizada es de 1.8 g/día de amfotericina oral durante 2 semanas con 100 mg/kg/día de flucitosina, posteriormente 1.2 g/día de amfotericina oral durante 6 semanas, lo cual parece un tratamiento prometedor para el tratamiento de criptococosis meníngea, supervivencia similar y menor toxicidad que la amfotericina intravenosa. (27)

En el estudio AmBisome Therapy Induction Optimization (AMBITION-cm), se observó que el uso de amfotericina B liposomal a dosis altas (10 mg/kg) dosis única, con posterior uso de fluconazol y flucitosina no es inferior al tratamiento recomendado por la OMS de 7 días para paciente con infección por VIH asociado a criptococosis meníngea. (28) Así mismo en el caso de paciente sin infección por VIH, se deben considerar numerosas

variables y factores de forma dinámica para ofrecer el mejor tratamiento posible y controlar su respuesta a la terapia. Debido al alto costo y las toxicidades asociadas, se necesitan nuevas terapias y estudios asequibles entre pacientes inmunocomprometidos sin VIH, por lo que se podría considerar el esquema previamente comentado. (19) Se han observado múltiples efectos adversos relacionados al tratamiento con amfotericina B liposomal y flucitosina, siendo las citopenias la principal afección reportada. (29) (20) Así mismo, los recuentos elevados de neutrófilos en sangre en pacientes infectados por VIH con criptococosis meníngea se asocian directamente con la mortalidad. El papel de los neutrófilos requiere más investigación para determinar si pueden ser un mediador que contribuya directamente a la mortalidad o simplemente un marcador de patologías subyacentes que aumentan el riesgo de mortalidad. (30)

La presencia de CrAg en pacientes con infección por VIH presenta un alto riesgo de presentar criptococosis meníngea y de mortalidad, se han realizado estudios que sugieren tamizaje en pacientes con CD4+ menor de 100 copias. El tratamiento preventivo con fluconazol en pacientes asintomáticos pareció ser eficaz en pacientes con títulos de CrAg <1:160. Se requiere un enfoque más agresivo para las personas con CrAg \geq 1:160, ya que se observa una mortalidad 2.6 veces mayor en comparación con pacientes con títulos más bajos. (28)

Se han asociado otros medicamentos al tratamiento de base. La sertralina tiene actividad in vitro e in vivo en la presencia de CrAg asintomática. Se han realizado estudios agregando sertralina al tratamiento de base recomendado por la OMS, administrado en dosis crecientes de 100 mg/día cada semana hasta 400 mg/día durante 8 semanas y con reducción gradual progresiva, sin embargo, se observaron efectos adversos graves, como psicosis, llevando a la interrupción temprana de los estudios. (29) (21) (30) (31)

El agente anticancerígeno tamoxifeno tiene actividad contra especies de *Cryptococcus*, presentando sinergia con amfotericina in vitro, por lo que se han realizado estudios de este medicamento asociado a amfotericina y fluconazol, sin embargo, no se ha observado una mejoría en el aclaramiento de LCR de *C. neoformans*, por lo que se requiere de más estudios para valorar su eficacia y mejoría en estos pacientes. (32)

Los pacientes con neuroinfección presentan diversos síntomas clínicos, uno de ellos y de gran relevancia es la hipertensión intracraneal, por lo que dentro de las medidas se describen la punción lumbar y drenaje lumbar. La punción lumbar seriada aumenta las complicaciones relacionadas a procedimientos terapéuticos lumbares invasivos, pero no implica más riesgo de eventos de infección en el sitio de la punción, mientras que el drenaje lumbar puede acelerar la eliminación de *Cryptococcus* en el LCR, pero puede inducir una infección localizada más frecuente, por lo que se debe individualizar cada caso de acuerdo a la experiencia de los centros de tratamiento. (33)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VIH representa un problema de salud importante a nivel mundial, a nivel nacional y local, se ha observado una alta prevalencia de esta patología a pesar de los programas de prevención difundidos por parte de los servicios de salud.

Los pacientes que viven con VIH presentan alto riesgo de comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, obesidad, alto riesgo de neoplasias que aumentan significativamente la morbilidad y mortalidad. Así mismo se observa una alta prevalencia de coinfecciones como tuberculosis pulmonar, neumocistosis, infecciones fúngicas principalmente por especies de *Candida* y *Cryptococcus*, estos últimos presentan alta mortalidad tanto en personas inmunodeprimidas e inmunocompetentes. En nuestro medio se observa una alta tasa de hospitalizaciones por complicaciones relacionadas a infecciones oportunistas, lo cual genera estancias hospitalarias prolongadas y discapacidad funcional importante a pesar del tratamiento disponible.

En nuestro medio no se cuenta con una epidemiología bien descrita por lo que es importante describir características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas, que nos permitan identificar de forma temprana y dar tratamiento oportuno para proponer medidas de prevención en este grupo de pacientes, en busca de disminuir las complicaciones relacionadas a este tipo de infecciones oportunistas.

¿Cuál es el perfil Clínico-Epidemiológico del Binomio VIH-Criptococosis Meníngea en Expedientes de Pacientes Atendidos en un Hospital General de enero de 2020 a septiembre de 2024?

5. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

- Describir el Perfil Clínico-Epidemiológico del Binomio VIH-Criptococosis Meníngea de Expedientes de Pacientes Atendidos en un Hospital General de enero de 2020 a septiembre de 2024.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar las características clínicas y de laboratorio del Binomio VIH-Criptococosis Meníngea de expedientes de pacientes atendidos en un Hospital General.
- Identificar el conteo de CD4 y carga viral mediante la revisión de expedientes de pacientes con VIH-Criptococosis Meníngea.
- Determinar la mortalidad mediante el motivo de egreso descrito en los expedientes de pacientes con VIH-Criptococosis Meníngea.

6. MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se incluyeron 23 pacientes con infección por especies de *Cryptococcus* al SNC e infección por VIH en el periodo comprendido de enero de 2020 a septiembre de 2024, atendidos en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro, a partir del protocolo aprobado por el comité de ética de esta unidad con Número de Registro HGSP-005-2024. Se analizaron expedientes de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, que fueron hombres y mujeres mayores de 18 años, que contaran con cultivo de LCR positivo a especies de *Cryptococcus* que se obtuvieron del Laboratorio Estatal de Puebla y diagnóstico de infección por VIH previo a su hospitalización o con diagnóstico reciente mediante prueba rápida o prueba confirmatoria.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtuvieron las variables mediante la búsqueda de las mismas en los expedientes físicos de la unidad de CAPASITS y Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro de pacientes atendidos el periodo previamente comentado, se excluyeron los pacientes que no contaban con conteo de CD4 y carga viral, que el cultivo a especies de *Cryptococcus* fueran diferente a LCR y que no contaran con expediente clínico o que estuviera incompleto. Figura 1.

Se recolectaron los datos clínicos a partir de la revisión de expedientes como los síntomas más relevantes, la presencia de comorbilidades, si contaban con tratamiento antirretroviral, si recibieron tratamiento antifúngico, el desenlace clínico, los días de estancia hospitalaria y la mortalidad; datos epidemiológicos como el sexo, lugar de origen, estado civil, religión; de laboratorio como el conteo de neutrófilos y linfocitos, carga viral, conteo de CD4, las características del citológico y citoquímico de LCR.

Se realizó una base de datos en el programa Excel, posteriormente las variables se analizaron en el procesador SPSS para la recolección de datos estadísticos. Se usó estadística descriptiva, se utilizaron medidas de tendencia central, desviación estándar, medias, medianas, promedios.

Se crearon tablas y gráficas para la presentación de los resultados y con el análisis de los mismos se realizó la discusión y conclusiones.

Se mantuvo la privacidad de la información de los pacientes, sin hacer uso de información relacionada con la identidad de los mismos para otros fines que no sean educativos y de enseñanzas de acuerdo a lo apegado a la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki para los principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificable.

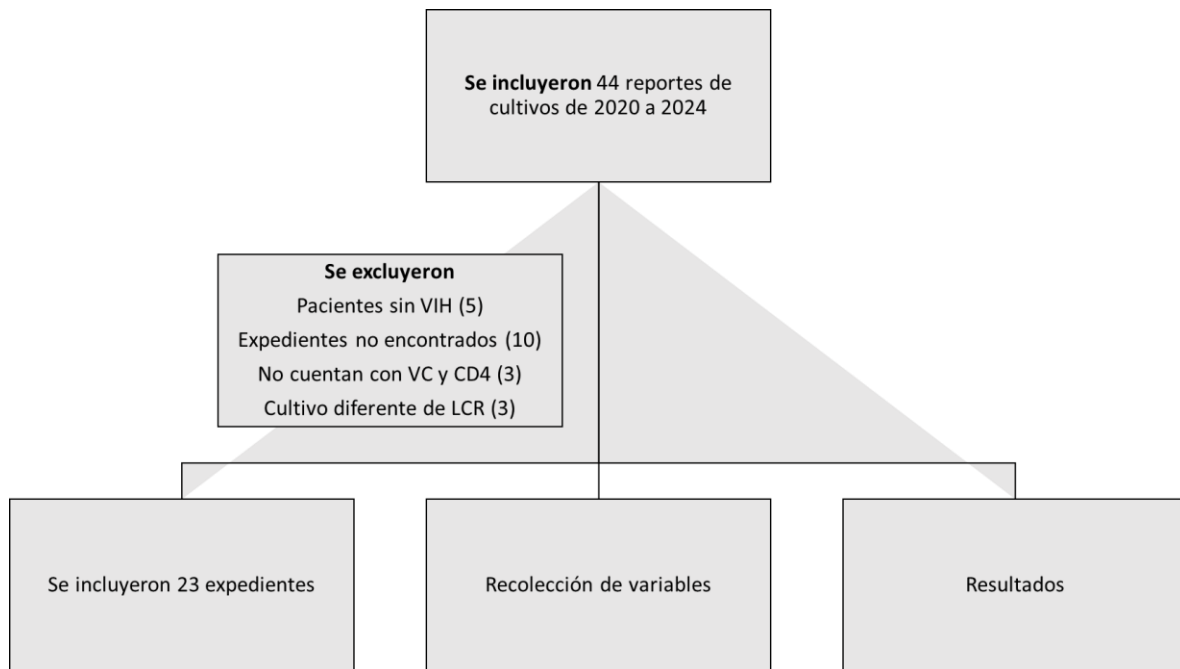


FIGURA 1. Diagrama de recolección de datos.

7. RESULTADOS

De los 23 pacientes incluidos en este estudio, el género masculino se presentó en un 87%, el promedio de edad fue de 34 años (rango de 20-59 años), 52% eran originarios de la ciudad de Puebla, Puebla, 73% eran solteros (as), 82% se declararon profesar la religión católica, 78% tenían toxicomanías positivas y 2 pacientes contaban con exposición a biomasa positiva. En 12 pacientes ya se conocía el diagnóstico de infección por VIH, 5 contaban con antecedente de abandono del mismo y 5 se encontraban con tratamiento antirretroviral al momento de la hospitalización, de los cuales 4 tenían un conteo de CD4 menor a 50 cel/mm² y solo un paciente tenía carga viral menor de 50 copias como lo muestra la tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA Y VIH CON TRATAMIENTO ARV AL MOMENTO DE LA HOSPITALIZACIÓN			
Paciente	Carga viral (copias)	Conteo de CD4 (cel/mm³)	Diagnóstico de infección por VIH
1	107	588	Previo
2	39	30	Previo
3	270,969	21	Previo
4	73	29	Reciente
5	14,760	4	Previo

Tabla 1. Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a comorbilidades, 1 paciente tenía diabetes, 4 tenían neoplasias (2 sarcoma de Kaposi, 1 cáncer cervicouterino y 1 cáncer de colon no especificado), 1 hepatitis autoinmune, 1 presentaba coinfección por VHC, 1 presentaba infección concomitante por tuberculosis meníngea (Genexpert de LCR positivo a tuberculosis) y 5 pacientes tenían antecedente de criptococosis previa.

El síntoma principal que fue referido por los pacientes fue la cefalea, seguido de fiebre, así mismo, la presencia de crisis motoras y el vómito se presentaron en 11 pacientes. Gráfico 1.

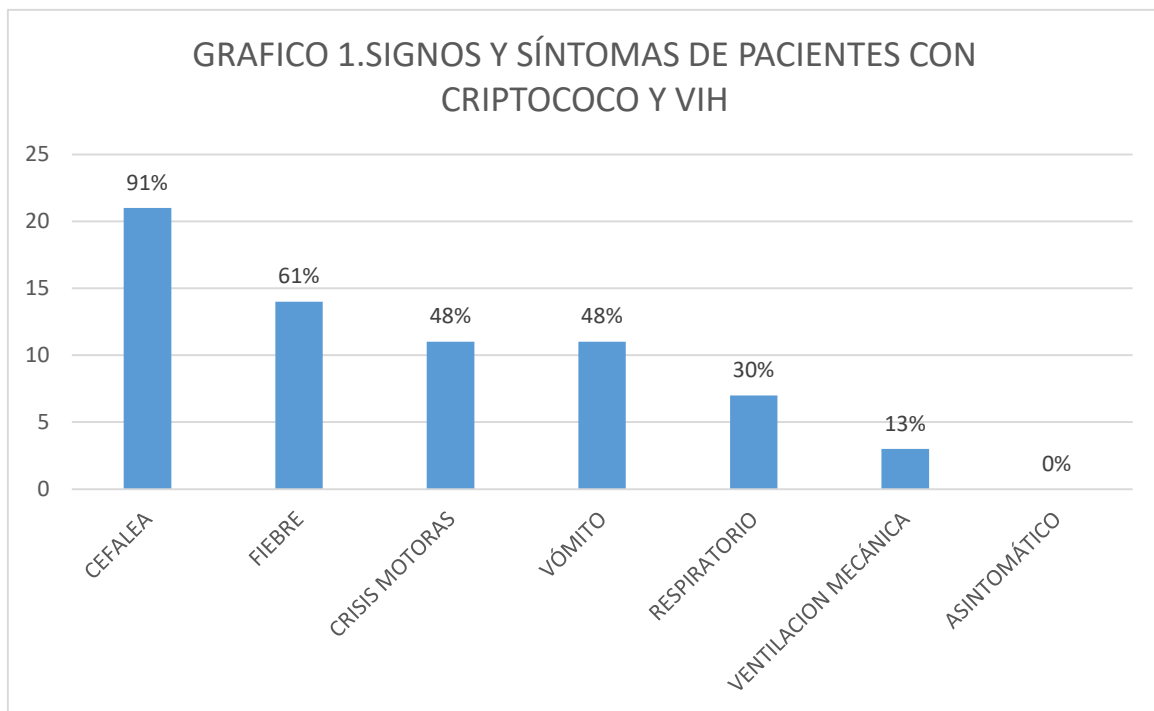


Gráfico 1. Datos obtenidos por el investigador.

Los resultados de laboratorios a nivel del LCR se caracterizaron principalmente por presencia de hipoglucorraquia e hiperproteorraquia, la celularidad no presentó alteraciones relevantes y la tinta china fue negativa en la mayoría de los casos. Tabla 2.

En la citometría hemática se observó neutropenia y linfopenia en rangos muy variables. Tabla 2.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LCR Y SÉRICAS DE PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA Y VIH	
Líquido cefalorraquídeo (promedio)	
Glucosa (mg/dl)	31.2 (2-81)
Proteínas (mg/dl)	164.9 (0.3-2175)
Celularidad (No Cel/dL)	2.04 (0-10)
Tinta China (+/-) N° pacientes	3/23
Citometría hemática (promedio)	
Neutrófilos (cel/mm ³)	3433 (200-9560)
Linfocitos (cel/mm ³)	735 (180-2600)

Tabla 2. Datos obtenidos por el investigador.

El conteo de CD4 en promedio fue de 68 cel/mm³, en la mayoría de los pacientes se encontró debajo de 50 cel/mm³, donde se observa un mayor riesgo para infecciones oportunistas y la carga viral mayor a 100,000 copias, definida como carga viral alta, se observó en 11 pacientes. Gráfico 2 y 3.

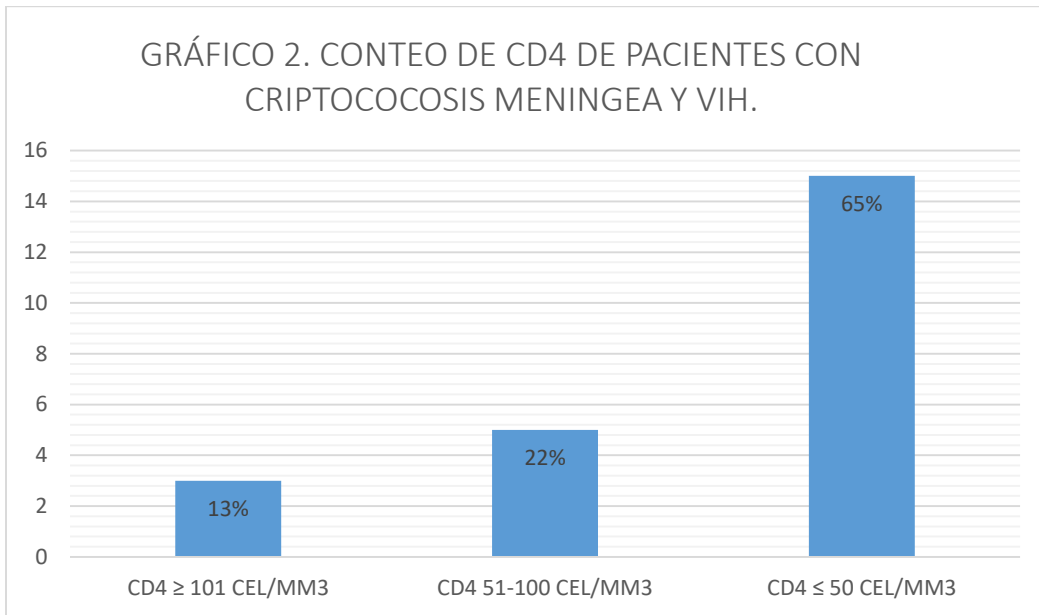


Gráfico 2. Datos obtenidos por el investigador.

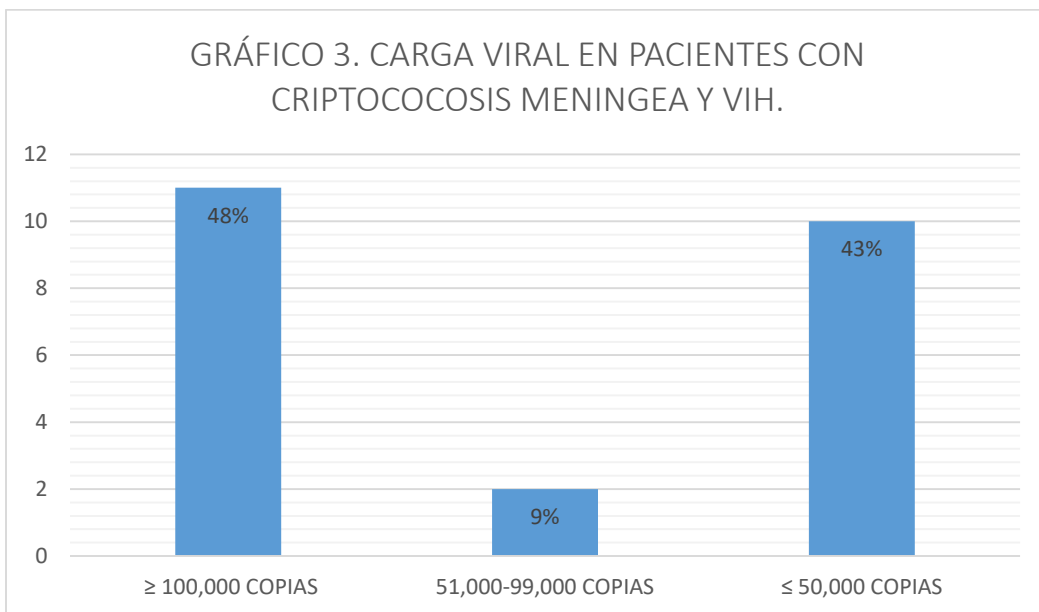


Gráfico 3. Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a la evolución de los pacientes durante la hospitalización por infección por criptococosis meníngea y VIH, 22 de ellos recibieron tratamiento con Amfotericina liposomal (3-5mg/kg/día) o desoxicolato (0.7-1mg/kg/día) de acuerdo a disponibilidad hospitalaria y fluconazol 1200mg/día para la fase de inducción, seguido de fluconazol 400-800mg/día para la fase de consolidación durante 10 semanas y posteriormente fluconazol 200mg/día para profilaxis secundaria de acuerdo a evolución y valoración en consulta externa, 3 pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva y 5 pacientes fallecieron, lo cual resultó en una mortalidad del 21%, tabla 3. Los días de estancia hospitalaria fueron muy variables con un promedio de 29 días (3-95 días).

TABLA 3. MOTIVO DE EGRESO DE PACIENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA Y VIH		
Tipo de egreso	%	N° pacientes
Mejoría	78.2%	18
Defunción	21.7%	5

Tabla 3. Datos obtenido por el investigador.

8. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de 23 pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y VIH en el periodo comprendido entre enero de 2020 y septiembre de 2024, donde se observó que predominó el género masculino, similar a los estudios de L.B. da Silva y Cols., (34), realizado en Brasil en 2020 en un periodo de 6 años, donde se incluyeron 70 pacientes con infección por VIH e infección por especies de *Cryptococcus*, donde se observó una prevalencia del género masculino de 74%. En otro estudio realizado por Fatma Ben Abid y Cols., (24) en 2020, donde se incluyeron pacientes con infección por VIH y sin infección por VIH, también se observó un mayor predominio en hombres en un 92%. En pacientes con infección por VIH se ha observado una prevalencia de aproximadamente 80% en el género masculino mayores de 20 años contra un 20% de mujeres de este grupo mismo grupo etario en México (35), lo cual justificaría estos resultados en el presente estudio.

Se identificó el origen de los pacientes, sin embargo, se observó una frecuencia mayor de pacientes de la ciudad de Puebla, misma en la que se encuentra esta unidad hospitalaria, que así mismo cuenta con una densidad de población más elevada que otros municipios cercanos. Siendo que nuestra unidad hospitalaria cuenta con una unidad de CAPASITS, hospitalización para pacientes con VIH y sus complicaciones, recibiendo a pacientes de diversas partes del estado de Puebla e inclusive otros estados.

Promedio de edad 34 años, similar a lo reportado por Fatma Ben Abid y Cols., (24) y L.B. da Silva y Cols., (34) donde el promedio de edad fue de 39 y 38 años respectivamente. Esto difiere en un estudio realizado en China en 2021 por Handan Zhao y Cols., (14) en el que compararon características clínicas de pacientes con y sin infección por VIH, donde se observó que los pacientes con infección por VIH tenían un promedio de edad mayor al observado nuestro estudio, el cual fue de 52.4 ± 17.1 años y en los pacientes VIH negativos de 37.4 ± 11.6 años.

Aproximadamente la mitad (12 pacientes) tenían el diagnóstico previo de infección por VIH, 5 se encontraban con tratamiento antirretroviral al momento de la hospitalización, de los cuales 2 pacientes tenían el antecedente de hospitalización previa por criptococosis meníngea, solo un paciente presentaba carga viral indetectable, definida como menor a 50 copias, así mismo, 4 de estos pacientes presentó un conteo de CD4 menor de 50cel/mm³, lo cual confiere un alto riesgo para infecciones oportunistas como CMV, Mycobacterias, toxoplasma, especies de Cryptococcus, entre otros microorganismos e incluso alto riesgo de neoplasias, similar a lo reportado por Marla Jalene Alves y Cols, donde observaron un conteo de CD4 menor a 50cel/mm³ en 28 de 55 pacientes con diagnóstico de infección por VIH y criptococosis. (22)

De los 23 pacientes se observó que 11 pacientes eran de reciente diagnóstico de infección por VIH y 12 ya se conocían con el diagnóstico, de los cuales 5 estaban en tratamiento antirretroviral, 2 nunca iniciaron tratamiento y 5 pacientes contaban con antecedente de abandono de tratamiento. Existen múltiples factores de riesgo para el abandono de tratamiento antirretroviral, entre los cuales se encuentran la falta de educación, pobre acceso a los servicios de salud, el acceso geográfico, la distancia y el desplazamiento desde la residencia del paciente hasta el servicio de salud, la presencia de adicciones, una pobre red de apoyo familiar e inclusive la edad menor a 22 años, siendo a esta edad una transición de la madurez cognitiva, sexual, psicológica y física que puede influir en este proceso de abandono de tratamiento, como lo reporta el estudio realizado por Camila Morales Garollo Piran y Cols. (36).

Las comorbilidades no se observaron relevantes, ya que solo se presentó en un paciente diferente cada comorbilidad como diabetes, hepatitis autoinmune, coinfección por VHC, infección concomitante por tuberculosis meníngea y en neoplasias, el sarcoma de Kaposi se observó en 2 pacientes, lo cual difiere a la población sin infección por VIH con infección por especies de Cryptococcus, como lo observado en el estudio de Erika Nascimento y Cols., (37) donde se observó la presencia de comorbilidades en un 58 a 79% de los pacientes analizados dependiendo del sitio de infección por este microorganismo.

La cefalea se observó como el principal síntoma referido por los pacientes en un 91% de ellos, en un siendo esta un signo cardinal para múltiples patologías tanto infecciosas como no infecciosas, superior a lo reportado por L.B. da Silva y Cols., (34) donde se reportó como síntoma predominante la cefalea en un 68% de los pacientes con criptococosis meníngea, diferente a lo observado en estudio de Fatma Ben Abid y Cols., (24) donde la cefalea se presentó en un 43% y Handan Zhao y Cols., (14) donde la cefalea se presentó en 52 % de los pacientes, sin embargo es un síntoma inespecífico, ya que se puede observar infecciones como toxoplasmosis, encefalitis virales, tuberculosis meníngea, neoplasias, siendo en este grupo de pacientes considerada como un dato de alarma.

En el presente estudio, la fiebre se observó en un 60% de los pacientes, contrario a lo observado en el estudio de Fernando Messina y Cols., (38) realizado en 2022 en Argentina, donde el compromiso al sistema nervioso central por especies de *Cryptococcus* e infección por VIH, la fiebre se presentó en un 100% de los pacientes, y en pacientes sin compromiso meníngeo en un 96%.

El vómito, náusea y crisis motoras se observó como síntoma seguido de la cefalea y la fiebre, similar a los resultados obtenidos por Fernando Messina y Cols. (38). El requerimiento de manejo avanzado de vía aérea en nuestro estudio se presentó en un 13% de los pacientes, diferente al estudio de Fernando Messina y Cols. (38) y de L.B. da Silva y Cols., (34) donde se observó un compromiso respiratorio de 44% y de 39%, respectivamente, en pacientes con compromiso meníngeo e infección por VIH.

La hipoglucorraquia tuvo un promedio de 31.2 mg/dl (2-81) similar a lo observado por Luis Trombetta y Cols., (39) que reportaron un promedio de 38 mg/dL (12-75) y la hiperproteíorraquia con un promedio de 164.9 mg/dl (0.3-2175), contrario a lo observado en el estudio de Luis Trombetta y Cols., (39) donde la proteíorraquia fue más marcada con un promedio de 700 mg/L (100-3500) y en el estudio realizado por Joseph N. Jarvis y Cols., (16) realizado en 2015, donde se analizaron citoquinas inflamatorias en pacientes con SIFI, infección por VIH y criptococosis meníngea, el promedio de proteínas en LCR fue 970 mg/dl (550–1,540). La celularidad del LCR no se observó aumentada en el presente estudio, contrario a lo reportado por Joseph N.

Jarvis y Cols., (16) donde se obtuvo un promedio de linfocitos aumentado de 14 cel/mm³ (0–72) en LCR, tomando en cuenta valores normales de entre 0-5 cel/mm³.

La tinta china se observó solo en 13% de los pacientes diferente a lo observado en otros estudios como el de Luis Trombetta y Cols., (39) donde se reportó tinta china fue positiva en 90.5% en pacientes con criptococosis asociada al SIDA, lo cual es una difiere de forma significativa con nuestro estudio, así mismo comparado con otros estudios donde la sensibilidad se acerca al 80% y valor predictivo negativo 98% como el realizado por Valeria, Barcia-Castilla y Cols., (40) donde consideran la tinta china una prueba de tamizaje buena, más no excelente, sin embargo en nuestro medio no son reproducibles estos resultados, por la cantidad muy baja de resultados positivos observados en nuestro estudio.

La citometría hemática reportó principalmente un conteo de neutrófilos de 3433 cel/mm³ (200-9560) y linfopenia de 735 cel/mm³ (180-2600) en contraste a lo reportado por Abdu Kisekka Musubire y Cols., (41) en 2018, donde el recuento absoluto de neutrófilos inicial medio fue de 2100 cel/mm³ (1400 a 3300 cel/mm³), en el cual observó que el recuento de neutrófilos en sangre elevado en pacientes con infección por VIH y criptococosis meníngea se asocia con aumento en la mortalidad, sin embargo, se requiere de más investigaciones para determinar si pueden ser un factor contribuya directamente a la mortalidad.

La media de conteo de CD4 fue de 68 cel/mm³ y en 65% de los pacientes se observó un conteo de CD4 menor a 50cel/dl, lo cual está descrito como un factor de riesgo importante para infecciones oportunistas, entre ellas por infección por especies de *Cryptococcus* con afectación al sistema nervioso central como a otros órganos. En el estudio realizado por Fernando Messina y Cols., (38) se observó un promedio menor al obtenido en nuestro estudio, siendo de 43 cel/mm³. En cambio Marla Jalene Alves y Cols., (22) obtuvieron un promedio de conteo de CD4 de 87.1 cel/mm³ y en 49% de los pacientes se observó un conteo < 50 cel/mm³, en contraste a lo obtenido por L.B. da Silva y Cols., (34) donde un 66% de los pacientes con criptococosis meníngea y VIH tenían un conteo de CD4 < 50 cel/mm³.

La carga viral elevada es definida como mayor de 100,000 copias, es importante para valorar el tipo de antirretroviral a iniciar y tener un basal del número de copias del virus para seguimiento del tratamiento. En el presente estudio se observó una carga viral elevada en 47.8% de los pacientes, a diferencia del estudio realizado por L.B. da Silva y Cols., (34) donde la carga viral del VIH de más de 50.000 copias/mm³ se observó en el 75% de los casos.

La mortalidad reportada de a nivel mundial es muy variable de aproximadamente 19% (13% a 24%) de la mortalidad relacionada con el SIDA (13) , la mortalidad observada en el presente estudio es de 21%, sin embargo en países en vías de desarrollo la mortalidad puede ser mayor como lo reportado por Marla Jalene Alves y Cols., (22) donde observaron una muerte hospitalaria en el 38,1% en su estudio realizado en Brasil en 2022, sin embargo no se descarta la posibilidad de haberse modificado por diversos factores como la pérdida de expedientes clínicos físicos de pacientes con defunción en el periodo de COVID19, así mismo el subdiagnóstico de pacientes que ingresan al servicio de urgencias y fallecen sin un diagnóstico establecido, que no se realiza protocolo completo, pacientes que no son referidos a tiempo y fallecen en sus unidades hospitalarias o en su domicilio.

El 95% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, lo cual confiere una alta sospecha clínica de esta enfermedad por parte del servicio de infectología de esta unidad, similar a lo reportado por L.B. da Silva y Cols., (34) donde más del 90% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento antifúngico.

9. CONCLUSIONES

El presente estudio es el primero realizado en nuestro medio, que muestra las características clínicas y epidemiológicas de nuestra población, lo cual no difiere mucho de los estudios observados en otros países. Se observan características importantes como el abandono a la terapia antirretroviral, la positividad de tinta china muy baja en comparación con otros estudios, lo que indica que un reporte de tinta china negativo no descarta esta patología, lo cual ayuda a abrir otras líneas de investigación hacia este tipo de temas.

Se observa como fortaleza una alta sospecha diagnóstica y de tratamiento por parte del servicio de infectología, sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria no contamos con métodos de diagnóstico rápidos como las pruebas de AgCr en LCR, lo cual ayudaría mucho a dirigir la terapia o retirarla en caso de ser negativa, ya que el cultivo puede tardar en reportarse hasta 21 días.

La estancia hospitalaria es muy variable, ya que no se tomaron en cuenta otros factores como la infección por SARSCOV2, procesos infecciosos agregados durante la estancia hospitalaria, lo cual hace que se prolonguen los días de hospitalización.

El número de pacientes es muy reducido en el presente estudio, ya que al no contar con un expediente electrónico, se descartaron un gran número de pacientes por no contar con el expediente físico, lo cual podría modificar los datos obtenidos como la mortalidad y los días de estancia hospitalaria.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Saag MS. HIV Infection — Screening, Diagnosis, and Treatment. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2131–43.
2. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(October).
3. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):493–514.
4. Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(4):278–85.
5. Bravo-García E, Magis-Rodríguez C, Palacios-Martínez M, Guarneros-Soto N, Uribe-Zúñiga P. La mortalidad por VIH en las jurisdicciones sanitarias de México de 1990 a 2015. *Salud Publica Mex.* 2019;61(5, sep-oct):563.
6. Saha M, Bhattacharya S. A Brief Overview on HIV Infection, Diagnosis and Treatment. *Curr Top Med Chem.* 2020;19(30):2739–41.
7. DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. Sistema De Vigilancia Epidemiológica De Vihinforme Histórico De Vih3Ertrimestre 2021Dirección De Vigilancia Epidemiológica De Enfermedades Transmisibles. 2021; Available from: www.gob.mx/salud
8. Bekker L, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2023;0123456789:1–21.
9. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013;8(4):311–7.
10. Conway B. Treatment of primary HIV infection: new data for a new era. *AIDS.* 2020;34(12):1855–6.
11. Akhtar S, Aggarwal N, Demkowicz R, Andreatos N, Gupta M. Cryptococcus and HIV. *Qjm.* 2020;113(5):347–8.

12. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, et al. Cryptococcal meningitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2023;9(1).
13. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(12):1748–55.
14. Zhao H, Zhou M, Zheng Q, Zhu M, Yang Z, Hu C, et al. Clinical features and Outcomes of Cryptococchemia patients with and without HIV infection. *Mycoses.* 2021;64(6):656–67.
15. Wu HH, Chen YX, Fang SY. Clinicopathological features of isolated pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. *J Int Med Res.* 2020;48(6).
16. Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, et al. Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles Predict Risk of Early Mortality and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *PLoS Pathog.* 2015;11(4):1–17.
17. Messina FA, Benchetrit A, Bocassi A, de las Mercedes Romero M, Bauer S, Marín E, et al. Meningeal cryptococcosis and SARS-CoV-2 infection in people living with HIV/AIDS. *Biomedica.* 2023;43:206–15.
18. Shi J, Chen J, Hu L, Ma AHY, Hu H, Wang C, et al. Retrospective analysis of pulmonary cryptococcosis and extrapulmonary cryptococcosis in a chinese tertiary hospital. *BMC Pulm Med [Internet].* 2023;23(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02578-2>
19. Macrae C, Ellis J, Keddie SH, Falconer J, Bradley J, Keogh R, et al. Diagnostic performance of the IMMY cryptococcal antigen lateral flow assay on serum and cerebrospinal fluid for diagnosis of cryptococcosis in HIV-negative patients: a systematic review. *BMC Infect Dis [Internet].* 2023;23(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08135-w>
20. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. N

Engl J Med. 2018;378(11):1004–17.

21. Katende A, Mbwanji G, Faini D, Nyuri A, Kalinjuma AV, Mnzava D, et al. Short-course amphotericin B in addition to sertraline and fluconazole for treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in rural Tanzania. *Mycoses*. 2019;62(12):1127–32.
22. Alves MJ, do Nascimento IS, Cruz KS, Menescal VVF, Menescal LSF, Silva LSC, et al. Cryptococcosis in HIV/AIDS patients in northern Brazil: Clinical aspects, molecular types and isolation of agents from environmental samples associated with patients. *Trop Med Int Heal*. 2022;27(4):387–96.
23. Corrêa Pinheiro M, dos Reis DST, de Brito MTFM, Simões Quaresma JA. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. *Acta Trop* [Internet]. 2019;197(May):105023. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.05.014>
24. Ben Abid F, Abdel Rahman S, Al Soub H, Al Maslamani M, Ibrahim WH, Ghazouani H, Al-Khal A, et al. Incidence and clinical outcome of Cryptococcosis in a nation with advanced HIV surveillance program. *Aging Male* [Internet]. 2021;23(5):1125–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1692198>
25. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and Cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1165–73.
26. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Europe PMC Funders Group Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. 2016;374(6):542–54.
27. Boulware DR, Atukunda M, Kagimu E, Musubire AK, Akampurira A, Tugume L, et al. Oral Lipid Nanocrystal Amphotericin B for Cryptococcal Meningitis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023;77(12):1659–67. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad440>

28. Meya DB, Kiragga AN, Nalintya E, ... Reflexive laboratory-based cryptococcal antigen screening and preemptive fluconazole therapy for cryptococcal antigenemia in HIV-infected individuals with *J Acquir ...* [Internet]. 2019;80(2):182–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339522/>
29. Boulware DR, Nalintya E, Rajasingham R, Kirumira P, Naluyima R, Turya F, et al. Adjunctive sertraline for asymptomatic cryptococcal antigenemia: A randomized clinical trial. *Med Mycol.* 2020;58(8):1037–43.
30. Rhein J, Huppler Hullsiek K, Tugume L, Nuwagira E, Mpoza E, Evans EE, et al. Adjunctive sertraline for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):843–51.
31. Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, Nabeta HW, Kiggundu R, Tugume L, et al. Associated Cryptococcal Meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis.* 2017;16(7):809–18.
32. Ngan NTT, Le NTH, Vi Vi NN, Thanh Van NT, Mai NTH, Van Anh D, et al. An open label randomized controlled trial of tamoxifen combined with amphotericin B and Fluconazole for cryptococcal meningitis. *Elife.* 2021;10:1–39.
33. Xu X lei, Zhao T, Huang Y qun, Lu Y qiu, He X jiao, Wu Y shan, et al. Therapeutic lumbar puncture and lumbar drainage: which is more effective for the management of intracranial hypertension in HIV patients with cryptococcal meningitis? Results of a prospective non-randomized interventional study in China. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(5):803–10.
34. da Silva LB, Bock D, Klafke GB, Sanchotene KO, Basso RP, Benelli JL, et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. *J Mycol Med* [Internet]. 2020;30(4):101044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101044>
35. Valdespino JL, García-García MDL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G,

- Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia de infección por VIH en la población adulta en México: Una epidemia en ascenso y expansión. *Salud Publica Mex.* 2007;49(SUPPL. 3).
36. Piran CMG, Cargin AVE, Shibukawa BMC, Oliveira NN de, Silva M da, Furtado MD. Abandono de la terapia antirretroviral entre adolescentes y jóvenes con VIH/SIDA durante el COVID-19: un estudio de casos y controles. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2023;31:e3947.
 37. Nascimento E, Barião PHG, Kress MR von Z, Vilar FC, Santana R de C, Gaspar GG, et al. Cryptococcosis by *Cryptococcus neoformans/cryptococcus gattii* species complexes in non-hiv-infected patients in southeastern brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54(April):1–7.
 38. Messina F, Romero M, Marin E, Benchetrit A, Arechavala A, Depardo R, et al. Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH. *Actual en Sida e Infectología.* 2022;30(109):40–9.
 39. Trombetta L, Poustis G, Bocassi A, Bava AJ. Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada al SIDA. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2008;42(1):61–4.
 40. Barcia V, Sánchez S. Utilidad de la Prueba de Tinta China como tamizaje para meningitis por *Cryptococcus* spp. *Rev Cienc UNEMI.* 2016;9(20):63–7.
 41. Musubire AK, Meya DB, Rhein J, Meintjes G, Bohjanen PR, Nuwagira E, et al. Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: Association with mortality. *PLoS One.* 2018;13(12):1–15.