

Artículo Original

## **Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020**

**Clinical characteristics of cerebral cryptococcosis in HIV-infected patients: Hospital Nacional de Paraguay years 2012 to 2020**

Alba Concepción Aveiro<sup>1</sup> 

Vanesa Aniana Fretes Lezcano<sup>2</sup> 

Raúl Emilio Real Delor<sup>1</sup> 

Martha Rosa Lourdes Marín Ricart<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna, Itauguá, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Itapúa, Posgrado de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

<sup>3</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Departamento de Laboratorio, Servicio Microbiología. Itauguá, Paraguay.


### **RESUMEN**

**Introducción:** el cuadro clínico de la infección por el VIH refleja la inmunodeficiencia progresiva desde fases iniciales a veces asintomáticas hasta las finales cuando clínicamente corresponde a estadios más avanzados de inmunosupresión, con linfocitos T CD4 < 100cel/μL, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en el que ya aparecen las enfermedades definitorias, una de ellas la criptococosis cerebral.

*Autor correspondiente:* Dra. Alba Concepción Aveiro. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna, Itauguá, Paraguay. Correo electrónico: [alba.aveiro@gmail.com](mailto:alba.aveiro@gmail.com)

*Artículo recibido:* 22 de marzo de 2021

*Artículo aprobado:* 12 de mayo de 2021

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

**Como citar este artículo:** Aveiro AC, Fretes Lezcano VA, Real Delor RE, Marín Ricart MR. Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020. Rev. Nac. (Itauguá). 2021;13(1):076-087.

**Objetivos:** describir las características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH internados en el servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional – Itauguá, Paraguay de 2012 a 2020.

**Metodología:** se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal, en pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.

**Resultados:** se estudiaron 35 pacientes, 69 % fueron varones, con mediana de edad 43 años. El 100 % se hallaba sin tratamiento antirretroviral al ingreso, 74 % no se conocían infectados por el VIH y el 26 % no tenía adherencia al tratamiento. El cuadro evolutivo en promedio fue de 20 días (2 a 90 días), el 91 % de los síntomas al ingreso fueron neurológicos, siendo el predominante la cefalea, que se presentó en forma aislada en el 28 % y el resto con otro síntoma neurológico. La carga viral promedio fue 867.464 copias/mL, la mediana del nivel CD4 34 células/mm<sup>3</sup> y el 100 % < 150 células/mm<sup>3</sup>. El promedio de los hallazgos del líquido cefalorraquídeo fueron glucorraquia 37 mg/dl, proteinorraquia 174 mg/dl, la celularidad 46 % ≤ 6 células/μl, 98 % con predominio mononuclear. Todos fueron tratados con anfotericina B y de mantenimiento con fluconazol. La mediana de los días de internación fue 30 días y la mortalidad de 26 %, siendo los factores de mal pronóstico: consulta tardía, no conocidos infectados por VIH y mayor carga viral.

**Conclusiones:** se pudo evidenciar mayoría de los casos en pacientes varones, adultos jóvenes, en estadio sida, 100 % sin tratamiento en antirretrovirales y como factores de mal pronóstico la consulta tardía y la alta carga viral. Es válida la sospecha de concomitancia criptococosis meníngea-VIH, en pacientes con cefalea crónica aun en pacientes no conocidos infectados con VIH.

**Palabras clave:** virus de la inmunodeficiencia humana, meningitis criptocócica, *Cryptococcus neoformans*

## ABSTRACT

**Introduction:** the clinical picture of HIV infection reflects the progressive immunodeficiency from the initial phases, sometimes asymptomatic to the final, when clinically it corresponds to more advanced stages of immunosuppression, with CD4 T lymphocytes <100cells / μL, the acquired immunodeficiency syndrome, in the one that already appears the defining diseases, one of them the cerebral cryptococcosis.

**Objectives:** to describe the clinical characteristics of cerebral cryptococcosis in HIV-infected patients admitted to the Medical Clinic Service of the Hospital Nacional - Itaiguá, Paraguay from 2012 to 2020.

**Methodology:** a descriptive, retrospective, cross-sectional observational study was carried out in patients of both sexes older than 18 years.

**Results:** 35 patients were studied, 69 % were male, with a median age of 43 years. 100 % were without antiretroviral treatment upon admission, 74 % were not known to be infected with HIV, and 26 % had no adherence to treatment. The evolutionary picture on average was 20 days (2 to 90 days), 91 % of the symptoms on admission were neurological, the predominant being headache, which occurred in isolation in 28% and the rest with another neurological symptom. The mean viral load was 867,464 copies / mL, the median CD4 level was 34 cells / mm<sup>3</sup> and 100 % <150 cells / mm<sup>3</sup>. The mean cerebrospinal fluid findings were glucorrhachia 37 mg / dl, protein sprain 174 mg / dl, cellularity 46 % ≤ 6 cells / μl, 98% predominantly mononuclear. All were treated with amphotericin B and maintenance with fluconazole. The median number of days of hospitalization was 30 days and mortality was 26 %, with poor prognosis factors being: late consultation, unknown HIV-infected patients, and higher viral load.

**Conclusions:** most of the cases could be evidenced in male patients, young adults, in the AIDS stage, 100 % without antiretroviral treatment, and late consultation and high viral load as poor prognostic factors. The suspicion of meningeal cryptococcosis-HIV concomitance is valid in patients with chronic headache even in unknown patients infected with HIV.

**Key words:** human immunodeficiency virus, cryptococcal meningitis, *Cryptococcus neoformans*

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conlleva la destrucción progresiva del sistema inmune siendo la disminución de los linfocitos T-CD4 un signo patognomónico<sup>(1)</sup>. El cuadro clínico de los pacientes infectados con el VIH va reflejando un continuo de la inmunodeficiencia progresiva causada, desde el periodo de latencia que puede pasar desapercibido clínicamente hasta los estadios más avanzados. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) ocurre con recuento de linfocitos T-CD4 < 100cel /μL y presenta las enfermedades más graves consideradas definitorias, como p.ej. las neoplásicas y las infecciones oportunistas que generalmente no producen enfermedad en una persona inmunocompetente, pero que pueden poner en peligro la vida en pacientes infectados con VIH<sup>(1-5)</sup>.

Como las infecciones oportunistas suelen resultar de la reactivación de infecciones latentes, su espectro regional está relacionado con infecciones endémicas regionales, lo que explica la notable diferencia entre países desarrollados y subdesarrollados, así como también en relación a la disponibilidad de tratamiento antirretroviral<sup>(1)</sup>.

Una de las infecciones micóticas oportunistas, la criptococosis, causada por un hongo saprofito del medio ambiente del complejo *Cryptococcus neoformans/ Cryptococcus gattii*, presentó un notable aumento en su incidencia a partir de la década de los 80 junto al aumento de la población inmunocomprometida con sida, trasplante de órganos y uso de inmunosupresores, entre otras <sup>(1, 6, 7, 8, 9, 10)</sup>.

*Cryptococcus* ingresa al organismo al inhalar las pequeñas levaduras. En los pulmones la primo infección es generalmente asintomática, pero en el huésped susceptible se puede diseminar. Dada su particular predilección por el cerebro se presenta con un cuadro de meningoencefalitis, con características clínicas particulares en pacientes con sida con CD4 < 100cel / $\mu$ L. A diferencia del cuadro clínico clásico, en estos pacientes es menos agudo, con cefalea, fiebre y un examen físico no muy característico<sup>(11)</sup>.

Ante la sospecha clínica, el diagnóstico se confirma con la presencia del germen en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Con preparaciones en fresco mediante montaje con tinta china se visualiza el hongo capsulado. La detección del antígeno, el cultivo en medios adecuados para el desarrollo de levaduras y un citoquímico sugerente con pleocitosis linfocitaria se confirma el diagnóstico<sup>(5)</sup>.

El curso clínico puede presentar complicaciones como la hidrocefalia por obstrucción fúngica de los canales de drenaje del LCR, ceguera, sordera, parálisis de pares craneales, disfunción cerebelosa entre otras. Anteriormente estaba asociado a elevada mortalidad, pero el tratamiento con anfotericina B (AMB) y con los antirretrovirales (TAR) ha mejorado el pronóstico. Sin embargo, aun con tratamiento adecuado, presenta alta tasa de recaídas en más del 80% de los casos. Por ello el diagnóstico precoz es decisivo para un tratamiento oportuno a fin de evitar el curso natural de la enfermedad con sus graves secuelas y mortalidad<sup>(1,5, 12, 13, 14)</sup>.

Debido a la escasa información sobre criptococosis cerebral en pacientes infectados con VIH en nuestro hospital, centro de referencia y parte del programa de VIH en el Paraguay, se decide realizar este trabajo de investigación con el objetivo de describir las características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH, internados en el servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional – Itaiguá, Paraguay, en el periodo octubre 2012 a octubre de 2020.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Se incluyeron varones y mujeres mayores de 18 años de edad, infectados por el VIH con meningitis a *Cryptococcus* que acudieron al Hospital Nacional desde octubre de 2012 hasta octubre del 2020. Fueron excluidos pacientes con criptococosis en otras localizaciones, fichas incompletas, tratados o trasladados de otro centro hospitalario.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, incluyendo todos los sujetos en el periodo de estudio indicado.

Se estudiaron las variables clínicas: cefalea, síndrome de hipertensión endocraneana, convulsiones, fiebre, alteraciones de la conciencia, síntomas neurológicos y no neurológicos, comorbilidades, Glasgow al ingreso, complicaciones neurológicas, infecciosas, falla renal durante el tratamiento, desenlace, episodios de la enfermedad, otras enfermedades marcadoras, inicio de los síntomas, estadio de la enfermedad, días de internación, adherencia al tratamiento, abandono de medicación. Además, las demográficas (edad, procedencia, escolaridad y ocupación) y clínicas (carga viral y CD4). Otras variables fueron los estudios microbiológicos del LCR: citoquímico, examen directo con tinta china y cultivo con desarrollo de levaduras que fueron identificadas fenotípicamente mediante el sistema automatizado VITEK® 2.

Para el análisis se introdujo la base de datos al programa EPI INFO 7<sup>©</sup> previamente cargadas al programa Microsoft 2014<sup>©</sup>. Se analizaron las variables mediante proporciones y medidas de tendencia central y de dispersión. Se elaboraron cuadros de frecuencia, tablas y gráficos para expresar los datos.

El trabajo de investigación no representó ninguna exposición que podría afectar a las personas quienes fueron incluidas en el estudio. Se realizó la recolección de datos de expedientes médicos. Se respetó el principio ético de confidencialidad conservando el anonimato de los pacientes.

El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay. Se solicitó autorización a los directivos del Hospital Nacional para la realización de este trabajo, posteriormente se recurrió a la ficha médica completa en la sala donde se encontraba internado el paciente o del archivo para recabar los datos necesarios. No existen conflictos de interés ni daño potencial al medio ambiente ni a generaciones futuras.

## RESULTADOS

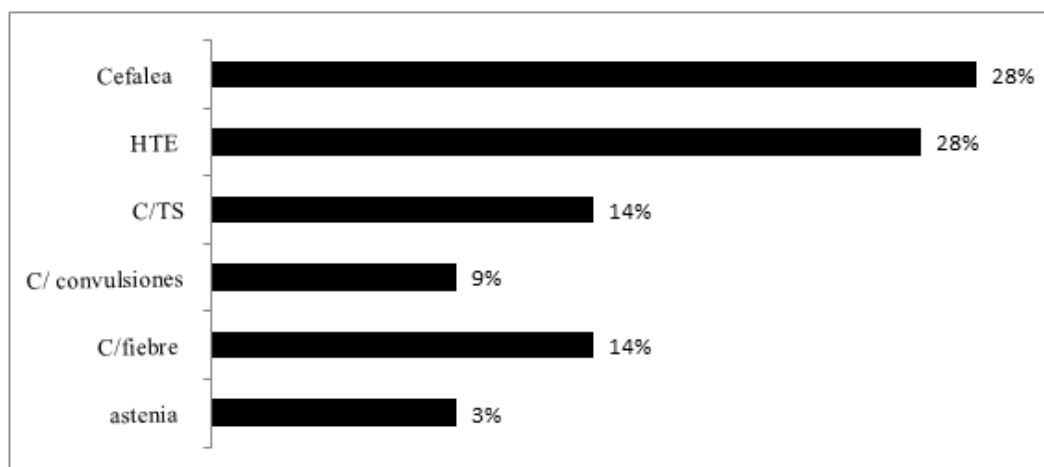
Durante el periodo de estudio se encontraron 35 pacientes con criptococosis cerebral en pacientes infectados con el VIH, 69 % eran del sexo masculino, mediana de edad 43 años (rango 21 y 62 años), 74 % provenían de zona urbana, la mayoría (63 %) tenía un nivel educativo primario y 43 % realizaba trabajo informal.

El 100 % de los sujetos no recibía tratamiento antirretroviral al momento del ingreso al hospital, pues la mayoría (74 %) no se conocían portadores de VIH y el resto (26 %) que se conocían infectados no tenían adherencia al tratamiento.

La mayoría (63 %) no tenía comorbilidades conocidas, 23 % eran hipertensos, 8 % diabéticos, una paciente padecía lupus eritematoso sistémico y uno portaba neoplasia de piel.

El cuadro clínico se presentó con un promedio de 20 días de evolución (rango 2 a 90 días). Entre los síntomas más frecuentes estaban los neurológicos (91 %), siendo la cefalea el síntoma predominante, la misma era aislada en 28 % aunque también se presentó junto a otros síntomas, según se describe en el **Gráfico 1**.

\*C (cefalea); HTE (Hipertensión endocraneana); TS (trastorno del sensorio)



**Gráfico 1:** presentación clínica de criptococosis meníngea en pacientes infectados por el VIH (n = 35)

El promedio de carga viral detectada fue 867.464 (rango 427 a 9.547.618) copias/mL y la mediana de CD4 fue 34 (rango 2 a 147) células/mm<sup>3</sup>.

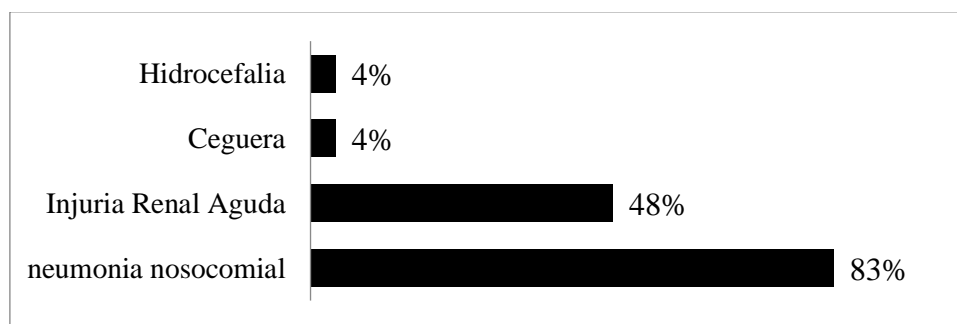
Se detectó que 54 % de los pacientes presentaban otras enfermedades marcadoras de sida: 34 % candidiasis orofaríngea, 9 % tuberculosis pulmonar, el resto sarcoma de Kaposi y verruga vulgar.

Se evidenció recaídas en 4 (11 %) de los pacientes con episodios previos de meningitis por *C. neoformans*.

Entre los hallazgos en el LCR se citan: 100 % de las muestras con aspecto cristal de roca, 20 (57 %) con hipogluorraquia con promedio de 37 mg/dL, 25 (71 %) hiperproteíorraquia con promedio de 174 mg/dL, 20 (57 %) de las muestras tenían celularidad > 6 cél/μl, 34 (98 %) con predominio mononuclear y 1 (2 %) polimorfonuclear.

En todos los pacientes se demostró la presencia de criptococo con tinción de tinta china y en todos los cultivos se identificaron compatibles fenotípicamente con *C. neoformans* según el equipo automatizado VITEK® 2.

Se presentaron varias complicaciones, siendo la neumonía nosocomial la de mayor frecuencia (Gráfico 2).



**Gráfico 2:** Complicaciones de pacientes con meningitis a *C. neoformans* (n = 35)

La mediana de días de internación fue 30 (rango 6 a 62) días. A todos se les trató con AMB y fluconazol como mantenimiento. Se detectó una mortalidad de 26 %. Se compararon los datos luego de agrupar a los sujetos en altas y óbitos (Tabla 1).

**Tabla 1:** Comparación de datos de pacientes portadores de VIH con criptococosis cerebral según estado al alta (n = 35)

| <b>Datos</b>                      | <b>Vivos<br/>(n = 26)</b> | <b>Óbitos<br/>(n = 9)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Edad media (años)                 | 44                        | 45                        |
| Femenino/masculino                | 7/19                      | 4/5                       |
| Días de síntomas                  | 14(±8)                    | 37(±31)                   |
| Cefalea (n = 32)                  | 25                        | 7                         |
| Hipertensión endocraneana (n = 9) | 8                         | 1                         |
| Alteración de conciencia (n = 5)  | 1                         | 4                         |
| Convulsión (n = 3)                | 2                         | 1                         |
| Fiebre (n = 5)                    | 5                         | 0                         |
| No conocidos portadores VIH       | 30%                       | 70%                       |
| Enfermedad marcadora (n = 19)     | 13                        | 6                         |
| Carga viral (media)               | 438.840                   | 2.105.511                 |
| CD4 (mediana)                     | 38                        | 45                        |
| Días de internación               | 33                        | 20                        |
| CN / CNN                          | 2/0                       | 0/9 (100%)                |

CN/CNN: complicaciones neurológicas/complicaciones no neurológicas

## DISCUSIÓN

En este breve reporte que incluyó a los 35 pacientes que fueron diagnosticados con criptococosis cerebral en el periodo de estudio, se pudo apreciar que la mediana de la edad fue de 43 años, con predominio de varones, adultos jóvenes, procedentes de zona urbana, hallazgo similares a estudios previos <sup>(5, 6, 15)</sup>.

Ninguno de los pacientes se encontraba recibiendo terapia antirretroviral, la mayoría porque no se conocía portador de VIH y los que sí conocían no cumplían con el tratamiento por falta de adherencia y/o por dificultad en el acceso la medicación. Todos estos hallazgos fueron descritos ampliamente en la literatura, pues el tratamiento regular con los antirretrovirales disminuye la incidencia de este cuadro infeccioso, y marca la notable diferencia de su mayor frecuencia en países desarrollados que en países subdesarrollados donde es más difícil el acceso a la medicación y tal vez al cumplimiento y constancia al tratamiento <sup>(5, 14, 16, 17)</sup>. Sin embargo, esta asociación amerita otro estudio con un enfoque diferente.

El curso de la enfermedad promedio de 20 días y como síntoma predominante la cefalea en 91 % y como único síntoma en 28 % o junto a otras manifestaciones neurológicas como



hipertensión endocraneana, trastornos del sensorio en 14 %, convulsiones y fiebre con menor frecuencia, todos ya reportados en otros estudios (5, 14, 18, 19).

Los hallazgos en el LCR, con hipoglucorraquia, hiperproteorraquia y baja celularidad con leucocitos con predominio de mononucleares, coinciden con la literatura, donde se describe el LCR con pleocitosis linfocítica y bajo recuento de células, es decir, con poca reacción inflamatoria (5, 8, 14). En todos los pacientes la tinción con tinta china fue positiva y el cultivo positivo a *C. neoformans*, con una frecuencia similar a los datos reportados en el Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina (14).

La droga utilizada en todos los pacientes fue de inducción con AMB y de mantenimiento fluconazol, coincidiendo con la mayoría de los países de Latinoamérica en donde no se dispone de 5-fluocitosina (12). No se estableció en los expedientes datos sobre síndrome de reconstitución inmune (SIRI).

Las complicaciones detectadas fueron en su mayoría infecciosas, neumonía nosocomial en 83 %, seguidas de falla renal 48 %, hidrocefalia 4 % y ceguera 4 % estas últimas en relación a la criptococosis se detectó con frecuencia menor a lo que se describe en la literatura y más común con *C. gattii* que con *C. neoformans* (20).

La mediana de días de internación fue de 30 días (6 a 62 días) similar al estudio realizado por Cangelosi *et al.* el cual fue de 29,6 días (21). Esta estadía prolongada podría deberse a la necesidad de tratamiento antimicótico vía endovenosa, en dosis acumulables, aunque no se descarta la asociación a complicaciones nosocomiales.

Se detectó mortalidad del 26 %, similar a datos reportados por Fátima Concha *et al.* en 215 pacientes en un centro de atención terciaria de Lima, Perú (22). No se pudo establecer la causa final de la defunción de esta muestra.

A pesar del pequeño número de casos, al comparar grupos que sobrevivieron y los que no, se pudo evidenciar como elementos que empeoran el pronóstico a la consulta tardía, no ser conocidos portadores de VIH, la falta de tratamiento con TAR y alta carga viral. El menor tiempo de internación en este grupo se podría asociar a la gravedad desde el ingreso (22).

Las limitaciones de este estudio son su carácter monocéntrico, el pequeño tamaño de muestra y su diseño retrospectivo. Pero como fortaleza se trata de una actualización de datos, de esta infección asociada con VIH, en un centro de referencia de la salud pública del país.

## CONCLUSIÓN

En este estudio se pudo evidenciar el mayor número de casos en varones adultos jóvenes, todos en avanzado estado de inmunosupresión, en estadio sida sin tratamiento con TAR.

Como factores de mal pronóstico se hallaron el retraso para la internación, el avanzado estado de inmunosupresión reflejado en la alta carga viral y bajo recuento de linfocitos CD4, y la complicación infecciosa: neumonía nosocomial

Estos hallazgos nos demuestran que es válida la sospecha de concomitancia criptococosis meníngea-VIH, en un paciente con cefalea arrastrada sin importar la alteración del estado de conciencia y que puede no ser conocido infectado con VIH, población prevalente en nuestro estudio.

Con la sospecha clínica y la confirmación laboratorial, se recomienda la instauración precoz del tratamiento. Se sugiere seguir con investigaciones con el fin de mejorar aspectos preventivos.

### Declaración de contribución de autores:

Aveiro Figueredo AC: participó en el diseño del artículo, interpretación de los datos, aplicación de técnicas estadísticas, redacción del artículo y supervisión de la ejecución de la investigación.  
Fretes Lezcano VA: participó en la recolección, análisis de datos, y redacción del manuscrito.  
Real Delor RE.: curación de contenidos, análisis de datos y aplicación de técnicas estadísticas.  
Marín Ricart MRL.: participó en la adquisición de datos, redacción del manuscrito

Todos los autores están en pleno conocimiento e hicieron revisión crítica del manuscrito y tienen la capacidad de responder todos los aspectos del artículo y autorizan su publicación en la revista del Nacional (Itauguá).

## REFERENCIAS

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas: principios y prácticas. 8a. ed. Vol. 2. Elsevier: Barcelona. p. 3101-3105.
2. Sardiñas Ponce R. Actualización sobre el virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. 2010;8(3):33-39. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v8n3/v8n3a790.pdf>
3. Tobón Pereira JC, Toro Montoya AI. Estudio del paciente con infección por VIH. Med Lab. 2008;14(01-02):11-42
4. Cachay ER. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). 2019. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-de->

inmunodeficiencia-humana-hiv/infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-inmunodeficiencia-humana-hiv.

5. Ramírez Sergio, Roa Luis, Triana Javier, Marín Jorge, Clavijo-Prado Carlos, Cárdenas Karem et al . Criptococosis cerebral: descripción de una serie de casos con presentaciones típicas y atípicas en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2015 Apr [cited 2021 Apr 11] ; 31( 2 ): 158-166. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-)
6. Danger H, Salinas R. Infecciones del sistema nervioso central en pacientes con SIDA. Hospital Distrital " Pholosong ". Johannesburgo . Sudáfrica . 2018. Disponible en: <file:///C:/Users/EMIBAU~1/AppData/Local/Temp/2128-4755-1-PB.pdf>
7. Díaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Emerging *Cryptococcus gattii* Complex Infections Wilderness & Environ Med. 2020;31(1): 101-109. doi: 10.1016/j.wem.2019.10.004.
8. Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007;27(1):94.
9. Duque Díaz H. Criptococosis meníngea y pulmonar por *C. Gattii* en un paciente inmunocompetente. *Rev ArgMed*. 2020;8(2): 138-141. <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/430>
10. Makadzange AT, McHugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. *Semin Neurol*. 2014;34(1):47-60. doi: 10.1055/s-0034-1372342. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24715488.
11. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 2007; 18;21(16):2119-29. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282a4a64d.
12. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı MT, Castañeda E, Arechavala A, Córdoba S, et al. The status of cryptococcosis in latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(7):1–23.
13. Messina FA, Maiolo E, Negroni R, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. actualizaciones en sida e infectología. *Buenos Aires*. 2015;23(88):25–32.
14. Sicer M. Criptococosis meningea en pacientes infectados por el VIH. *Clinica-UnrComAr* [Internet]. 2012; Disponible en: [http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/maxi\\_sicer.pdf](http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/maxi_sicer.pdf)
15. Sierra Saldívar A. Meningitis criptocócica Cryptococcal meningitis. *Rev Nac*. 2013;5(1):34–43.

16. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis A protocol for the study and management of patients with cryptococcosis Infectio Asociación Colombiana de Infectología. *Infectio*. 2012;16(3):123–5.
17. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: Epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol*. 2014;6(1):169–82.
18. Gómez Árias B, Zarco Montero LA. Meningeal cryptococcosis: clinical and laboratory characteristics. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(1):9–27.
19. Patel AK, Patel KK, Ranjan R, Shah S, Patel JK. Management of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: Experience from western India. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):22–6.
20. Sloan DJ, Parris V. Meningitis criptocócica: epidemiología y opciones terapéuticas, *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 169-182. doi: 10.2147 / CLEP.S38850.
21. Cangelosi D, De Carolis L, Trombetta L, Wainstein C. Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz. *Rev Asoc Med Argent*. 2009;122(3):25–30.
22. Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS One*. 2017;12(3):1–12.