

Criptococosis meníngea en personas que viven con VIH: serie de casos en un hospital regional argentino

Beloso Melina¹; Coduri Anthonioz Blanc¹, Joaquín Ignacio¹; Martínez Agustín¹; Sadonio María José¹; Castro, Maximiliano Gabriel^{1,2}

Resumen

La criptococosis meníngea es una infección oportunista que afecta a personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH) con alto nivel de inmunosupresión. La misma se asocia a una elevada morbimortalidad. Debido a la limitada disponibilidad de estudios regionales publicados, se propone describir las principales características clínico-bioquímicas, conducta terapéutica y evolución de una serie de PVVIH con criptococosis meníngea en un hospital de referencia para la región centro-norte de la provincia de Santa Fe (Argentina).

Se incluyeron 10 pacientes, con una edad de 44 (61-34) años y una mediana de 3 (30-0) años de evolución de la infección por VIH. Al realizar la primera consulta presentaban una mediana de 15 (40-2) días de evolución, siendo la fiebre el síntoma más común. Todos recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal por 26,5 (44-2) días. El cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) de control a los 14 días de iniciada la terapéutica fue positivo en 5 individuos. Cinco sujetos evolucionaron favorablemente con alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio, mientras que cinco requirieron atención en Unidad de Cuidados Intensivos para asistencia respiratoria mecánica. Por otra parte, Cinco de las PVVIH incluidas fallecieron.

Palabras clave

Cryptococcus, Meningitis Criptocócica, Criptococosis, Infecciones Oportunistas relacionadas con el Sida.

Abstract

Meningeal cryptococcosis is an opportunistic infection that affects people with human immunodeficiency virus (PLHIV) with a high level of immunosuppression. It is associated with high morbidity and mortality. Due to the lack of official epidemiological data in Argentina and a limited number of published regional studies, the present paper aims to describe the main clinical-biochemical characteristics, therapeutic management and evolution of a group of PLHIV with meningeal cryptococcosis in a referral hospital of the north-central region of the province of Santa Fe (Argentina). 10 patients were included, aged 44 (61-34) years and a mean of 3 (30-0) years of evolution of the HIV infection. When making the first consultation, they presented 15 (40-2) days of evolution, being fever the most common symptom. All of them received treatment with liposomal amphotericin B for 26.5 (44-2) days. Cerebrospinal fluid (CSF) culture control 14 days after starting therapy was positive in 5 individuals. Five subjects evolved favorably with hospital discharge and outpatient follow-up, while five required attention in the Intensive Care Unit for mechanical respiratory assistance. Five of the PLHIV included died.

Key words

Cryptococcus, Meningeal Cryptococcosis, Criptococosis, Opportunistic Infections related to Aids.

1 Servicio de Clínica Médica, Hospital J. B. Iturraspe.
2 Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Ciencias Médicas.

melinabeloso@gmail.com;
ORCID 0009-0000-2632-2735

joaquinoduri@gmail.com;
ORCID 000-0001-8139-76410

aguu.martinez.95@gmail.com;
ORCID 0009-0006-5791-4382

majosasadonio@gmail.com;
ORCID 0000-0003-1256-4754

mgabrielcastro@outlook.com;
ORCID 0000-0003-0112-8455



SigMe.
Revista de la Facultad de Ciencias Médicas,
número 1, 2023

Recepción: 20/12/2022
Aprobación: 28/07/2023

URL: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/sigme/article/view/13073>

DOI: 10.14409/sigme.2023.1.e0006



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Introducción

Las infecciones oportunistas en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH) son una consecuencia frecuente y grave de la inmunosupresión (Perfect y col., 2010). La criptococosis diseminada, en particular, se desarrolla predominantemente en aquellos con recuento de linfocitos CD4+ menor a 100 cél/mm³. Su presentación es subaguda, con primoinfección pulmonar, seguida por diseminación hematogena y afección de órganos a distancia, con preferencia por las meninges y el encéfalo (Williamson y col., 2017). La misma es causada por hongos del género *Cryptococcus*, principalmente *C. neoformans*, cuyo neurotropismo se relaciona con la producción de metaloproteinasas y ureasas específicas que afectan la barrera hematoencefálica.

En nuestro país, la criptococosis meníngea se encuentra junto con la tuberculosis pulmonar y/o diseminada, dentro de las principales causas de defunción por SIDA (Mouas y Rueda, 2016).

La incidencia anual global de criptococosis en 2008 se estimó en 957.900 casos por año, basados en cohortes de la época previa a la terapia antirretroviral de alta actividad. La mortalidad se estimó en un 40% en países subdesarrollados; reduciéndose un 45% posterior al inicio del tratamiento antirretroviral (Pasquier y col., 2018; Rajasingham y col., 2017).

La prevención de la mortalidad asociada, que se aproxima al 100% sin tratamiento, radica en el tratamiento antifúngico y antirretroviral (Rajasingham y col., 2017). Sin embargo, la incidencia y mortalidad en países en vía de desarrollo siguen siendo elevadas (Jarvis y col., 2014; Okongo y col., 1998). Mientras tanto, en países desarrollados, la prevalencia estimada es del 2% en PVVIH en estadio SIDA (McKenney y col., 2015). Estudios prospectivos desarrollados en África Subsahariana, en países con alta prevalencia de la PVVIH y criptococosis meníngea mostraron una mortalidad entre un 12 y 44%, con 5 años de seguimiento (Okongo y col., 1998).

En Argentina no se han realizado estudios de carácter epidemiológico para determinar prevalencia e incidencia de criptococosis meníngea. Más aún, sólo hay un estudio publicado que aborda las características clínicas, conductas terapéuticas y evolución de las personas con criptococosis meníngea. Si bien, éste incluye un número elevado de pacientes, responde a la experiencia de un único centro hospitalario de referencia en la República Argentina y localizado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Arechavala y col., 2018). Existe una heterogeneidad esperable, tanto en la práctica médica como en las características de presentación. Esto se debe, al menos en parte, al tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la consulta, es por ello que sus resultados no son necesariamente extrapolables a las personas con criptococosis meníngea en el resto de la República Argentina.

El objetivo de la presentación de esta serie de casos tiene como propósito describir las principales características clínico-bioquímicas, conducta terapéutica y evolución de una serie de PVVIH con criptococosis meníngea en un hospital de referencia para la región centro-norte de la provincia de Santa Fe (Argentina).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se incluyeron PVVIH mayores de 18 años, internados en el Hospital Dr. J.B. Iturraspe de la ciudad de Santa Fe, durante el periodo transcurrido entre el 14 de septiembre de 2019 y el 7 de noviembre de 2022, con diagnóstico de criptococosis meníngea, según criterio de micosis profunda probada de la EORTC-MSG 2019 (Donnelly y col., 2020; Bassetti y col., 2021). Los datos fueron obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas. Luego de extraídos, los mismos fueron anonimizados de tal manera que los mismos no fueran vinculables a la información identificatoria de los sujetos durante el análisis de datos, garantizando la confidencialidad. La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Docencia e Investigación de la institución. La base de datos y el análisis se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics 27.0. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas, las variables cuantitativas como media y desvío estándar, y como mediana y rango según características de parametricidad. La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Docencia e Investigación de la institución.

Resultados

Se analizaron 10 casos, de los cuales 4 eran mujeres, la edad media fue 46,3±9,1 años. Las principales características de los casos se exponen en la Tabla 1. Sólo dos presentaban comorbilidades significativas, dos tenían antecedentes de otra enfermedad oportunista.

Nota. F: femenino; M: masculino; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Ca: cáncer; TXC: toxoplasmosis cerebral; PCP: neumonía por Pneumocystis jirovecii; Histo: Histoplasmosis diseminada; CV: carga viral, TARV: terapia antirretroviral.

Tabla 1. Principales características de los PVVIH incluidos.

VARIABLE	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10
Sexo	F	M	M	F	M	M	M	M	F	F
Edad	49	52	47	41	38	60	40	34	61	41
Comorbilidades	No	HTA	No	No	No	HTA EPOC	No	No	No	No
Oportunista previa	No	No	No	Ca.cervix	No	No	Histo	Histo	No	No
Oportunista actual	TXC	No	No	TXC	TXC	PCP	No	No	TXC	Salmo. PCP
Años diagnóstico	12	1	19	1	1	30	1	5	0	10
CD4	14	36	36	38	13	136	13	15	42	13
CV	90000	71946	46500	1364876	600000	69000	607320	-	593000	485000
TARV	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Si
Adherencia	No	Si	No	No	Si	No	No	No	No	No
Internación (días)	28	19	25	68	154	45	33	24	75	14
Fiebre	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
Cefalea	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Vómitos	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si
Convulsión	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No
Síntomas (días)	2	30	3	5	21	15	15	15	40	30

Los sujetos presentaban una mediana de 3 (0-30) años desde el diagnóstico de infección por VIH. La mediana de recuento de linfocitos CD4+ fue de 25,5 (13-136) cél/mm³. Sólo dos presentaban adherencia al tratamiento antirretroviral.

Al realizar la primera consulta el cuadro presentaba una mediana de 15 (2-40) días de evolución. El síntoma más frecuente fue fiebre (n=9), seguido de cefalea (n=8), vómitos (n=7), alteración de la conciencia (n=2) y convulsiones (n=1). Las principales características de laboratorio se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales características de laboratorio y punción lumbar en PVVIH incluidos

VARIABLE	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10
Hemoglobina (g/dL)	11,0	11,4	10,9	9,8	9,3	13,5	7,6	14,0	8,6	7,9
Glóbulos blancos (cél/mm ³)	2250	4460	5030	2140	3820	11630	1800	5430	2960	4010
Linfocitos (cél/mm ³)	337	936	905	749	267	3023	144	651	260	104
Antigenemia	+	+	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hemocultivo	-	-	NR	+	+	-	-	-	+	+
Tinta china LCR	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Cultivo LCR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LCR Control (14 días)	+	+	-	-	+	+	NR	+	-	NR
Presión de apertura (mmHg)	20	27	26	19	27	-	-	42	42	34
Glucosa LCR (g/dL)	0,19	0,26	0,41	0,43	0,15	1	0,30	0,31	0,09	0,44
Proteínas LCR (g/L)	2,28	2,56	0,73	0,34	0,59	0,37	0,40	0,67	0,17	0,25
Leucocitos LCR (cél/mm ³)	200	146	4	0	0	0	7	9	5	2

Nota. NR: no realizado/a.
LCR: líquido cefalorraquídeo.

En todos los casos se realizó diagnóstico de criptococosis meníngea mediante punción lumbar, obteniéndose en la mayoría de los casos un líquido cefalorraquídeo (LCR) límpido, con una mediana de presión de apertura de 27 (19-42) mmHg, proteinorraquia de 0,73 (0,17-2,56), glucorraquia [0,3 (0,09-1,0) g/dL] y 4,5 (0-200) células/uL a predominio mononuclear (Tabla 2). Ocho presentaban tinta china positiva y en todos los casos se aisló *Cryptococcus neoformans* en el cultivo. Se realizaron hemocultivos a 9 sujetos, y se diagnosticaron cuatro casos de criptococcemia. A tres se les solicitó antigenorraquia/antigenemia siendo las mismas positivas.

Todos los sujetos recibieron tratamiento con anfotericina B, en su formulación desoxicolato o liposomal. La media del tratamiento fue de 26,3±13,4 días. Dos pacientes se retiraron de alta voluntaria a pocos días de iniciado el tratamiento. Seis de los sujetos presentaron efectos adversos del fármaco, 4 con falla renal y 3 con tubulopatía.

Se realizó cultivo de control de LCR a los 14 días a 8 sujetos, siendo positivos 5 de ellos; los dos a los que no se les realizó se habían retirado de alta voluntaria previo a cumplir la fecha.

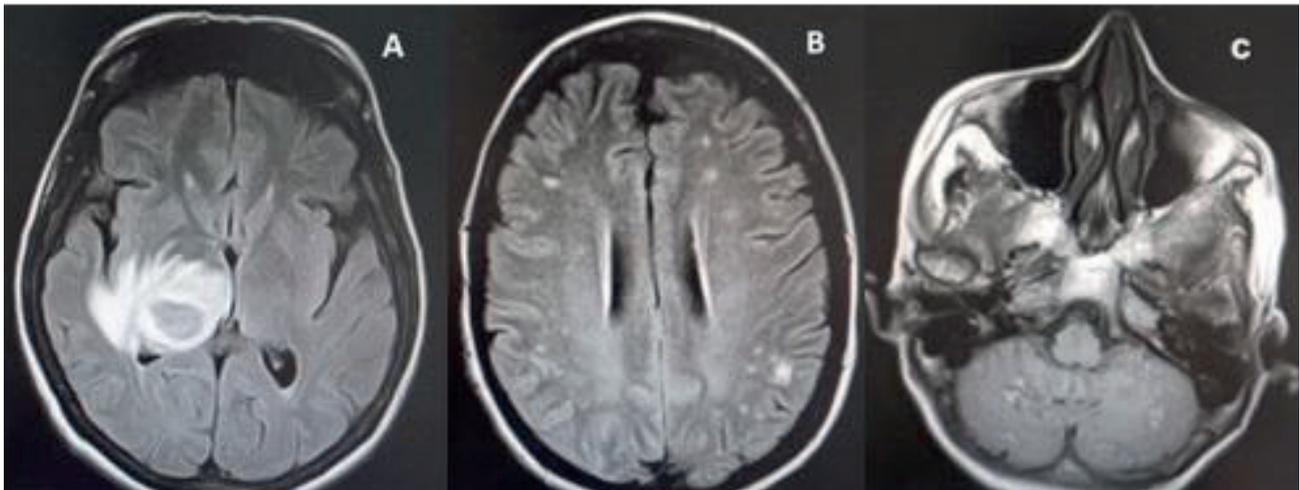


Figura 1. Hallazgos patológicos hallados en las imágenes de sistema nervioso central de 3 PVVIH e infección por *Cryptococcus neoformans*.

A. Caso 1. RMN de encéfalo en secuencia T1 presenta lesión hipointesa con hiperintensidad periférica compatible con edema, se interpretó como toxoplasmosis cerebral y cumplió tratamiento correspondiente.

B. Caso 4. RMN de encéfalo en secuencia T1 presenta múltiples lesiones hiperintensas pequeñas difusas. Se interpretaron como toxoplasmosis probable.

C. Caso 9. RMN de encéfalo en secuencia T2 presenta múltiples imágenes a predominio de fosa posterior, hiperintensas con leve realce periférico. Interpretados en primera instancia como toxoplasmosis cerebral versus criptococoma.

Se realizaron imágenes de sistema nervioso central en todos los casos, eligiendo el método según sospecha diagnóstica. Se presentaron hallazgos patológicos en tres casos (Tabla 1).

Se realizó diagnóstico de infecciones oportunistas comórbidas durante la hospitalización en 8 casos, siendo la más frecuente toxoplasmosis cerebral (n=4), seguida de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (n=2).

La duración de la internación tuvo una mediana de 30,5 (14-154) días.

Cinco sujetos evolucionaron favorablemente con alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio, otros cinco requirieron atención en Unidad de Cuidados Intensivos para asistencia respiratoria mecánica y cinco de las PVVIH incluidas fallecieron.

Discusión

Desde el comienzo de la epidemia de VIH, la criptococosis ha sido una de las infecciones oportunistas asociadas a esta condición, siendo la tercera micosis más frecuente después de la candidiasis orofaríngea y la neumocistosis pulmonar (McKenney y col., 2015).

En Latinoamérica, y particularmente en Argentina no hay datos oficiales sobre la incidencia de esta enfermedad, por lo que la misma se estima a partir de reportes de centros hospitalarios. En un estudio realizado en el Hospital Paroissien se reportó una incidencia de criptococosis meníngea del 8,5% (n= 106), en 1250 PVVIH que fueron atendidos en dicho centro (Mónaco y Tamayo, 2008).

Similar a lo descrito en la literatura, el síntoma más frecuente en esta serie fue la fiebre, seguido por la cefalea y los vómitos. El compromiso meningoencefálico de la criptococosis se presenta habitualmente de forma subaguda, siendo menos común el desarrollo de meningismo franco con fotofobia y rigidez de nuca. Se encuentra descrita una mediana de aparición de los síntomas después de la infección de dos semanas (Perfect, 2010; Williamson, 2016), lo que coincide con una mediana en nuestra serie de 15 días.

En el estudio realizado en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, citado previamente, la mediana de recuento de linfocitos CD4+ al diagnóstico fue de 35 células/mm³; en el 73,2% de los cuales se reali-

zó diagnóstico con tinta china y cultivo positivos en LCR (Arechavala y col., 2018), lo cual se refleja en la frecuencia de positividad de estas determinaciones tanto en esta serie como en la literatura internacional, donde se encuentra descrita una sensibilidad del 95% y entre el 60-80% para el cultivo y la tinta china, respectivamente (Perfect y col., 2010; Williamson y col., 2016). La sensibilidad de los cultivos de sangre periférica supera el 50%, lo cual explica que en esta serie se haya documentado la criptococcemia en 4/9 sujetos a los cuales se les tomaron hemocultivos (Perfect y col., 2010; Williamson y col., 2016; Arechavala y col., 2018).

Con respecto a la terapéutica, en el estudio ACTA realizado en África, se comparó la primera fase del tratamiento combinado con anfotericina B liposomal y flucitosina contra el tratamiento con fluconazol y flucitosina o anfotericina B liposomal y fluconazol, observándose una mayor mortalidad a las 10 semanas con el tercer esquema (Molloy y col., 2018).

En el ensayo multicéntrico realizado por Van der Horst y col., (1997), se comparó el tratamiento combinado con anfotericina y flucitosina contra anfotericina monoterapia para tratamiento de inducción de criptococosis meníngea. En el mismo, se encontró que el LCR había esterilizado a las dos semanas en el 60% de los que realizaron el primer esquema, en comparación con el 51% que realizó el segundo. En el análisis multivariado se identificaron como factores independientes de negativización del LCR, el uso de flucitosina al inicio (primeras dos semanas) y fluconazol durante la consolidación (ocho semanas).

En la última revisión sistemática y metaanálisis publicada en el año 2020 se compararon cuatro esquemas terapéuticos (tres recomendados por la organización mundial de la salud y uno que sólo incluye flucitosina). La conclusión de esta revisión fue que la mortalidad a las 2 y 10 semanas fue menor con el primer esquema de tratamiento combinado con anfotericina B liposomal y flucitosina durante una semana (Li y col., 2020).

En nuestra serie la mitad de los casos presentaron persistencia del cultivo de LCR positivo para *Cryptococcus neoformans* al momento de la reevaluación, lo cual implicó prolongar la fase de inducción del tratamiento antifúngico.

En una cohorte prospectiva, presentar un LCR sin características inflamatorias se asoció a peores resultados clínicos. El recuento de glóbulos blancos inicial del LCR <5 células/mL se asoció al fracaso de la esterilización del LCR y el nivel de proteinorraquia <35 mg/dL se asoció con una mayor mortalidad (Kambugu y col., 2008). De esta manera, en nuestra serie caracterizada por la elevada presión de apertura, la glucorraquia consumida, la hiperproteinorraquia y la tendencia a no desarrollar leucocitosis era esperable un alto riesgo de mala evolución.

Se estima una mortalidad del 70% por meningitis criptocócica en países de bajos recursos, 30% en Europa y 20% en Norteamérica (Rajasingham y col., 2017). En nuestra serie se produjeron 5 muertes de diez casos y 2 pacientes presentaron secuelas neurológicas.

Conclusiones

La criptococosis meníngea requiere un alto nivel de sospecha en PVVIH con bajo recuento de linfocitos CD4+, debido a ser una enfermedad insidiosa y subaguda, asociada a una alta morbimortalidad. El hecho de no contar con estadísticas oficiales en Argentina, al igual que sucede con otras micosis profundas, dificulta la estimación de la probabilidad de esta enfermedad en PVVIH, por lo que cobra aún más relevancia conocer en profundidad sus manifestaciones clínicas y la utilidad diferencial de las pruebas diagnósticas disponibles, con el objetivo de construir adecuada y oportunamente el diagnóstico. Sin embargo, podría ser esperable cierta heterogeneidad en los hallazgos cuando uno evalúa tanto la presentación clínica, la posibilidad de solicitar diferentes estudios complementarios y la evolución clínica entre centros, especialmente, de áreas geográficas diferentes. Esta serie intenta realizar un primer aporte en este sentido. En la misma, la presentación clínica fue similar a lo descrito en la literatura internacional y en la única publicación nacional disponible, al mismo tiempo que afortunadamente se dispuso de la totalidad de métodos diagnósticos utilizados con mayor frecuencia para esta patología. La baja adherencia al tratamiento antirretroviral y el diagnóstico tardío de la infección por VIH destacan como dos puntos de inflexión. Por esto, más allá de la terapéutica antifúngica, la única estrategia para erradicar la morbimortalidad asociada a la criptococosis meníngea es trabajar para lograr los objetivos 95-95-95 de la OMS para el 2030, y así finalizar la epidemia de VIH/SIDA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

Arechavala, A., Negroni, R., Messina, F., Romero, M., Marín, E., Depardo, R., Walker, L., Y Santiso, G. (2018). Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.04.003>.

Bassetti, M., Azoulay, E., Kullberg, B. J., Ruhnke, M., Shoham, S., Vazquez, J., Giacobbe, D. R., Y Calandra, T. (2021). EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(Suppl 2), S121–S127. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1751>.

Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Bretagne, S., Calandra, T., Pappas, P. G. (2020). Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>

Jarvis, J. N., y Harrison, T. S. (2007). HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*, 21(16), 2119–2129. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282a4a64d>.

Kambugu, A., Meya, D. B., Rhein, J., O'Brien, M., Janoff, E. N., Ronald, A. R., Kamya, M. R., Mayanja-Kizza, H., Sande, M. A., Bohjanen, P. R., & Boulware, D. R. (2008). Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(11), 1694–1701. <https://doi.org/10.1086/587667>.

Li, Y., Huang, X., Qin, Y., Wu, H., Yan, X. y Chen, Y. (2020). ¿Cuál es el régimen de inducción más adecuado para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al VIH cuando no se dispone del régimen recomendado? Evidencia de un meta-análisis en red. *Fronteras en farmacología*, 11, 963.

McKenney, J., Bauman, S., Neary, B., Detels, R., French, A., Margolick, J., Doherty, B., & Klausner, J. D. (2015). Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(6), 959–965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu937>.

Molloy, S. F., Kanyama, C., Heyderman, R. S., Loyse, A., Kouanfack, C., Chanda, D., Mfinanga, S., Temfack, E., Lakhi, S., Lesikari, S., Chan, A. K., Stone, N., Kalata, N., Karunaharan, N., Gaskell, K., Peirse, M., Ellis, J., Chawinga, C., Lontsi, S., Ndong, J. G., ... ACTA Trial Study Team (2018). Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *The New England journal of medicine*, 378(11), 1004–1017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710922>.

Mónaco, L. S., y Tamayo Antabak, N. (2008). Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. *Revista Argentina de Microbiología*, 40(4), 218-221.

Mouras, R., y Rueda H. J. (2016). Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre el manejo en infecciones oportunistas en pacientes con infección por HIV. Criptococosis diseminada. Comisión HIV y ETS. S.A.D.I. 168 pp.

Okongo, M., Morgan, D., Mayanja, B., Ross, A. y Whitworth, J. (1998). Causes of death in a rural, population-based human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) natural history cohort in Uganda. *International Journal of Epidemiology*, 27(4), 698–702. <https://doi.org/10.1093/ije/27.4.698>.

Pasquier, E., Kunda, J., De Beaudrap, P., Loyse, A., Temfack, E., Molloy, S. F., Harrison, T. S. y Lortholary, O. (2018). Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(7), 1122–1132. <https://doi.org/10.1093/cid/cix870>.

Perfect, J. R., Dismukes, W. E., Dromer, F., Goldman, D. L., Graybill, J. R., Hamill, R. J., Harrison, T. S., Larsen, R. A., Lortholary, O., Nguyen, M. H., Pappas, P. G., Powderly, W. G., Singh, N., Sobel, J. D. y Sorrell, T. C. (2010). Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(3), 291–322. <https://doi.org/10.1086/649858>

Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., Denning, D. W., Loyse, A. y Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873–881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8).

Van der Horst, C. M., Saag, M. S., Cloud, G. A., Hamill, R. J., Graybill, J. R., Sobel, J. D., Johnson, P. C., Tuazon, C. U., Kerkering, T., Moskovitz, B. L., Powderly, W. G., y Dismukes, W. E. (1997). Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *The New England journal of medicine*, 337(1), 15–21. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707033370103>

Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A y Harrison TS. (2016). Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 13(1):13-24. doi: 10.1038/nrneuro.2016.167. Epub 2016