10.67628/rceucs.v12i2.2381

Criptococosis en pacientes con diagnóstico nuevo de Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH: Serie de casos.

Cryptococcosis in patients with recent HIV diagnosis: Case Series

Ricardo Joel Chávez Erazo, Karen Sobeida Erazo Martinez**.*

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad oportunista que afecta a personas con infección avanzada por VIH. Su presentación más frecuente es la criptococosis meníngea (CM), la cual se asocia a una importante morbilidad y mortalidad. Suele presentarse en pacientes con recuentos bajos de CD4, especialmente menor de 100 células/µl. Las pruebas rápidas especialmente la "prueba de flujo lateral para el antígeno de criptococo" ha demostrado su utilidad. **Objetivo**: El presente trabajo se limita a la descripción de una serie de casos que pretende dejar evidenciado la utilidad de las pruebas rápidas de diagnóstico para criptococosis. Serie de casos: Se incluyeron 6 pacientes con diagnóstico nuevo de VIH positivo sin tratamiento antirretroviral (TAR), atendidos en el Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras, durante el primer semestre del año 2023. Se encontraron 4 masculinos con media de edad de 40 años. Todos los pacientes presentaron un recuento basal de CD4 menor a 200 células/µl, con antígeno de Criptococo en sangre positivo, a 5 se les realizó antígeno de Criptococo en líquido cefalorraquídeo resultando positivo en un paciente. el fluconazol fue la terapia de elección, un paciente falleció. **Conclusión**: En regiones como Honduras donde la prevalencia de VIH es alta y se continúan realizando diagnósticos tardíos, las pruebas rápidas de diagnóstico de Infecciones oportunistas previo al inicio del TAR son útiles, sobre todo para evitar el desarrollo de un Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

PALABRAS CLAVE

Confección, Criptococosis, VIH.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic disease that affects people with advanced HIV infection. Its most frequent presentation is meningeal cryptococcosis (MC), which is associated with significant morbidity and mortality. It usually occurs in patients with low CD4 counts, especially less than 100 cells/µl. Rapid tests, especially the lateral flow test for cryptococcal antigen, have proven useful. **Objective**: This work is limited to the description of a series of cases that aims to demonstrate the usefulness of rapid diagnostic tests for cryptococcosis. **Case series**: Six patients with new HIV positive diagnoses without antiretroviral treatment (ART) were included, treated at the Dr. Mario Catarino Rivas National Hospital, San Pedro Sula, Honduras, during the first half of 2023. All patients had a baseline CD4 count less

** Médico Interno de la carrera de Medicina. Tecnológico de Monterrey, Monterrey México*
https://orcid.org/0009-0003-7684-9529. ricardochavez266@gmail.com
*** Médico Interno de la carrera de Medicina. Tecnológico de Monterrey, Monterrey México*
https://orcid.org/0009-0001-8394-4204. franklin.argueta@outlook.com
Correo de Contacto: ricardochavez266@gmail.com
Recibido 18/05/2024 Aprobado: 20/12/2024

than 200 cells/µl, with positive Cryptococcus antigen in blood, 5 underwent Cryptococcus antigen in cerebrospinal fluid, resulting positive in one patient. Fluconazole was the therapy of choice. One patient died. **Conclusion**: In regions such as Honduras where HIV prevalence is high and late diagnoses continue to occur, rapid tests for the diagnosis of opportunistic infections prior to the start of ART are useful, especially to prevent the development of an Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.

KEYWORDS
Coinfection, Cryptococcosis, HIV

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección micótica causada por el patógeno Cryptococcus Neoformans (C. Neoformans) y con menor frecuencia por Cryptococcus Gatti, considerada como una de las infecciones oportunistas más comunes que afectan el sistema nervioso central en pacientes con VIH. [1]

Se estima que la criptococosis meníngea afecta al año a casi un millón de personas también infectadas por VIH en todo el mundo, representa entre el 13% y el 44% de las muertes entre pacientes que viven con el VIH en el África Subsahariana, [2,3] siendo estas las regiones más severamente afectadas, con un estimado de 720,000 casos, seguida del sudoeste de Asia con aproximadamente 120,000 casos. [4]

Se ha demostrado que la infección por C. neoformans afecta mayoritariamente a pacientes inmunocomprometidos, principalmente a aquellos infectados por VIH con o sin tratamiento antirretroviral (TAR) y conteos bajos de CD4 (<100 células/µl) [5] también incluyendo a pacientes con tratamiento crónico de terapia inmunosupresora, neoplasias hematológicas, entre otras condiciones que depriman al sistema inmune. [2,6]

La infección inicial por C. neoformans se localiza en el pulmón, el cual sirve como sitio de entrada donde es capaz de diseminarse a otras partes del cuerpo, especialmente al sistema nervioso central. [2] La presentación más común de una infección invasiva por C. neoformans en pacientes con VIH es la meningitis o meningoencefalitis, cuyas manifestaciones clínicas son: cefalea, alteración del estado mental, deterioro cognitivo, fiebre, fotofobia, rigidez en el cuello u otros signos de irritación meníngea. [6,7]

Es necesario que los profesionales de la salud mantengan presente la sospecha de la meningitis criptocócica en personas con enfermedad avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los programas nacionales deben priorizar el acceso a pruebas rápidas para el diagnóstico mediante la detección del antígeno criptocócico (AgCr), en especial la prueba de flujo lateral que puede ser utilizada en líquido cefalorraquídeo (LCR), suero, plasma y sangre. Entre las ventajas de la prueba de flujo lateral sobre la prueba de aglutinación de látex se encuentran el tiempo de respuesta rápido (<10 minutos), el costo-eficacia, las exigencias mínimas de capacitación e infraestructura de laboratorio, que no requiere refrigeración y su mayor sensibilidad clínica y analítica. [8]

La OMS recomienda, previo al inicio del TAR, la detección del AgCr en sangre en pacientes con <100 CD4/µl y considerarla con <200 cel/µl. En aquellos cuyo resultado es positivo, la estrategia de terapia preventiva (Preemptive Therapy, PT) demostró disminuir la incidencia de Criptococosis Meníngea. [9] Esta estrategia está destinada a aquellos pacientes con AgCr positivo en sangre y sin evidencia de infección diseminada, principalmente meníngea, y consiste en administrar fluconazol 800 mg/día por 2 semanas seguido de 400 mg/día por 8 semanas, vía oral. Luego de este período se disminuye la dosis a 200 mg/día como profilaxis secundaria, hasta la recuperación inmunológica. [9,10]

El tratamiento consta de tres fases: inducción, mantenimiento y consolidación. En el 2022, la OMS organizó una reunión de elaboración de directrices con el fin de analizar la posibilidad de incluir el esquema de una dosis única alta de anfotericina B liposomal acompañado de 14 días de flucitosina y fluconazol como el esquema de elección para el tratamiento de la meningitis criptocócica. [8]

El tratamiento de inducción de elección para personas con meningitis criptocócica está basado de una dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día dividido en cuatro dosis al día) y de fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes), hasta un máximo de 800 mg/día. Si la flucitosina no está disponible se recomienda catorce días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg/día). [8]

Las recomendaciones de la OMS del 2018 para las fases de consolidación y mantenimiento del tratamiento de la criptococosis no han cambiado. El tratamiento de consolidación consiste en Fluconazol (800 mg diarios para adultos, 6-12 mg/kg/día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg diarios) se recomienda para la fase de consolidación (durante ocho semanas después de la fase de inducción) (recomendación fuerte, evidencia de certeza baja). [11] El tratamiento de mantenimiento consiste en Fluconazol (200 mg diarios para adultos, 6 mg/kg/día para adolescentes y niños) se recomienda para la fase de mantenimiento (recomendación fuerte, certeza alta evidencia). [11]

No se recomienda el inicio inmediato del TAR en adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH y que tienen meningitis criptocócica debido al riesgo desarrollar Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune con aumento de la mortalidad y se debe diferir de 4 a 6 semanas desde el inicio de tratamiento antifúngico. [8]

Se presenta esta serie de casos con el objetivo de dejar evidenciado la utilidad de las pruebas rápidas de diagnóstico para criptococosis.

REPORTE DE CASOS

A continuación se presentan 6 casos de pacientes con diagnóstico nuevo de VIH y que además presentaban criptococosis, atendidos en el Hospital Nacional Mario Catarino Rivas durante el primer semestre del año 2023, ver tabla No 1.

Caso 1: Paciente masculino de 28 años de edad procedente de San Manuel, Cortés, población general con diagnóstico nuevo de VIH Positivo (+). Historia de pérdida de peso de 6 meses de evolución acompañada de 1 mes de fiebre, diarrea, con CD4 basal de 38 células/ul, con antígeno de Criptococo (AgCr) en sangre positivo, AgCr en líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo, GenXpert para tuberculosis (TB) negativo y presentó además candidiasis oral. Recibió tratamiento con fluconazol, 450 mg/día por 10 semanas y profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol (TMS), isoniazida (INH) y azitromicina.

Caso 2: Paciente femenina de 53 años de edad procedente del barrio los Andes, San Pedro Sula, Cortés, población general con diagnóstico nuevo de VIH (+). Historia de 6 meses de pérdida de peso, 1 mes de evolución de vómitos, diarrea, tos, fiebre, y 15 días de cefalea holocraneana pulsátil. Presentó CD4 basal de 61 células/ul, AgCr en sangre positivo, AgCr en LCR negativo, anticuerpos para Clostridium difficile positivo, GenXpert para TB negativo y radiografía de tórax con patrón intersticial basal bilateral. Tratamiento con Fluconazol, 450 mg/ día por 10 semanas y vancomicina. Recibió profilaxis con TMS, INH y azitromicina.

Caso 3: Paciente masculino de 37 años de edad procedente del Barrio el Playón San Pedro Sula, población general con diagnóstico nuevo de VIH (+) realizado en México. Historia de: astenia, fiebre, adenomegalias y pérdida de peso de 4 meses de evolución. Presentó CD4 basal de 78 células/ul, AgCr en sangre positivo, AgCr en LCR no realizado, Baciloscopias de esputo positivo, VDRL no reactivo. Con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar realizado también en México al mismo tiempo. No logro iniciar tratamiento para ninguna de las 2 patologías, desarrolló trastorno hidroeléctrico tipo hiponatremia finalmente falleció.

Caso 4: Paciente masculino de 56 años de edad procedente de Cofradía, Cortés, población general, con diagnóstico nuevo de VIH (+). Historia de tos, fiebre y pérdida de peso de 2 meses de evolución. CD4 basal de 99 células/ul, AgCr en sangre positivo, AgCr en LCR Negativo, GenXpert para TB negativo, Baciloscopias negativas. Tratamiento con fluconazol 450 mg/día por 10 semanas y profilaxis con TMS y INH.

Caso 5: Paciente femenina de 29 años de edad procedente del departamento de Santa Bárbara, población general, con diagnóstico nuevo de VIH (+). Historia de más de un mes evolución de pérdida de peso, fiebre y cefalea holocraneana. CD4 basal de 20 células/ul, AgCr en sangre positivo, AgCr en LCR positivo, GenXpert para TB negativo, Antígeno de superficie para Virus de Hepatitis B negativo, Anticuerpos para virus de Hepatitis C negativos, con radiografía de tórax normal. Tratamiento con anfotericina liposomal más fluconazol por dos semanas y luego fluconazol 450 mg/día por 10 semanas y profilaxis con TMS, INH, y azitromicina.

Caso 6: Paciente masculino de 36 años de edad procedente de colonia Porvenir de Choloma, Cortés, población general, con diagnóstico de VIH (+). Historia de 3 meses de evolución con tos seca y pérdida de peso. Presenta CD4 basal de 186 células, AgCr en sangre positivo, AgCr en LCR negativo, GenXpert para TB negativo y radiografía de tórax normal. Tratamiento con fluconazol 450 mg/día por 10 semanas y profilaxis con TMS y

INH.

Tabla 1. Características Clínico –Epidemiológicas de pacientes con diagnóstico nuevo de VIH y Criptococosis

Número de caso	Sexo	Edad (años)	CD4 Basal (células/µl)	Tipo de Población	AgCr LCR	Condición Actual	Otras Coinfecciones
Caso 1	M	28	38	Población General	(-)	Vivo/Mejor	Candidiasis Oral
Caso 2	F	53	61	Población General	(-)	Vivo/Mejor	Infección por Clostridium Difficile
Caso 3	M	37	78	Población General	No se realizó	Fallecido	Tuberculosis Pulmonar
Caso 4	M	56	99	Población General	(-)	Vivo/ Mejor	NO
Caso 5	F	29	20	Población General	(+)	Viva	NO
Caso 6	M	36	186	Población General	(-)	Vivo/ Mejor	NO

Fuente autoría propia

Los pacientes que sobrevivieron, iniciaron su tratamiento antirretroviral después de concluir la fase de inducción del tratamiento para criptococosis.

DISCUSIÓN

Se calcula que a finales de 2022 había 39,0 (de 33,1 a 45,7) millones de personas que vivían con el VIH, dos tercios de ellas (25,6 millones) en la región de África de la OMS, y ese mismo año fallecieron 630 000 (de 480 000 a 880 000) personas por causas relacionadas con el VIH y 1,3 (de 1,0 a 1,7) millones contrajeron el virus.[12] La OMS considera que la enfermedad por VIH está avanzada cuando se encuentra en el estadio 3 o 4 de la OMS o cuando el número de células CD4 es inferior a 200 por milímetro cubico (µl) en adultos y adolescentes. Clínicamente, un diagnóstico de VIH se considera tardío cuando la persona diagnosticada tiene un recuento de linfocitos (CD4) por debajo de 350 células/ml o si presenta un evento que define el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), or Pneumocystis jirovecii o toxoplasmosis, entre otras, independientemente del recuento de células CD4. [12]

Estudios realizados sobre diagnóstico tardío (DT) han demostrado porcentajes cercanos a 26%, principalmente en países de altos ingresos como Italia.[13] Sin embargo, los reportes latinoamericanos varían entre sí, respecto la prevalencia de DT en la región, habiéndose

encontrado 44% en Brasil [14] y 61% en México.[15] Aún más, Crabtree-Ramírez y cols., demostraron que alrededor de 76% de los pacientes iniciaban tardíamente la TAR en seis países de Latinoamérica y el Caribe (56% Argentina, 80% Chile, 76% Haití, 91% Honduras, 79% México y 86% Perú), de los cuales 55% tuvo un testeo tardío. [16] En esta serie de casos que se presenta los 6 pacientes fueron DT de infección por VIH con recuentos de CD4 por debajo de 200 células. En Honduras esta protocolizado la realización de tamizaje de infección por criptococos en todo paciente con diagnóstico nuevo de VIH que presente CD4 por debajo de 200 células. [17] siendo este el caso de los pacientes presentados tal como lo recomienda la OMS también. [9]

Hay dos sitios principales de infección por C. neoformans: el pulmón y el sistema nervioso central (SNC). En una revisión reciente de pacientes no infectados por el VIH, había 109 (36%) con afectación pulmonar únicamente y 157 (51%) con enfermedad del SNC y el resto en otros sitios o varios sitios a la vez. [4] Otros tres sitios de infección (la piel, la próstata y los ojos) tienen características clínicas particulares que requieren atención clínica específica. Sin embargo, cabe destacar que C. neoformans puede. infectar cualquier órgano.[18] La criptococosis es una enfermedad que muchas veces se diagnostica en su forma diseminada y además se presenten datos de meningitis hasta en el 60-70% de los pacientes. La meningitis se inicia insidiosamente; hay disminución de la audición, alteración de las funciones mentales superiores, cefalea, fatiga, mareo, irritabilidad y/o alteraciones en la coordinación de movimientos, (19) cabe mencionar que de los 6 pacientes presentados solo 2 de ellos, (caso 2 y 5) presentaron tamizaje clínico sugestivo de neuro infección (cefalea holocraneana), con resultado positivo del AgC en LCR solamente en un paciente (caso 5). Todos los pacientes presentaron historia de pérdida de peso. El AgC en el LCR suele ser positivo en pacientes con meningoencefalitis criptocócica; sin embargo, puede haber una meningitis temprana con estudios de LCR negativos y solo Ag Cr positivo en sangre. [20]

El tratamiento consta de 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La estrategia de terapia preventiva (Preemptive Therapy, PT) demostró disminuir la incidencia de Criptococosis Meníngea. (9) Esta estrategia está destinada a aquellos pacientes con AgCr positivo en sangre y sin evidencia de infección diseminada, principalmente meníngea, y consiste en administrar fluconazol 800 mg/día por 2 semanas seguido de 400 mg/día por 8 semanas, vía oral. Luego de este período se disminuye la dosis a 200 mg/día como profilaxis secundaria, hasta la recuperación inmunológica. [9,10]. Los pacientes presentados en esta serie de casos recibieron tratamiento con fluconazol por 10 semanas excepto el caso 5 que recibió la fase de inducción con anfotericina y fluconazol por 2 semanas y luego la fase de consolidación con fluconazol por 10 semanas, según la norma nacional. [17]

La coinfección pulmonar por cryptococcus neoformans y Mycobacterium tuberculosis es poco frecuente en pacientes inmunosuprimidos. El primer reporte de infección concomitante entre tuberculosis y criptococosis fue descrito en el año 1961.[21] La alteración de la inmunidad celular es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades granulomatosas como la tuberculosis y la criptococosis. Varios estudios han demostrado que la infección por tuberculosis causa alteración en dicha inmunidad, resultando en un factor predisponente para el desarrollo de criptococosis. Por otro lado, la criptococosis inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa predisponiendo a la reactivación o infección tuberculosa. [22] En esta serie de caso hubo una coinfección de criptococosis y tuberculosis pulmonar, esta última patología diagnosticada con el VIH en México.

En países de altos ingresos, la mortalidad por criptococosis meníngea varía entre 9 % y 25 %,(23) la baja respuesta a la terapia antifúngica y el aumento de la presión intracraneal (PIC) son factores que contribuyen a la mortalidad. (24) Hay varios factores de riesgo para el fracaso del tratamiento y la mortalidad en la meningitis por criptococo asociada con SIDA. Los principales factores de riesgo de mortalidad incluyen: edad, carga fúngica, tasa de aclaramiento fúngico, alteración del estado de conciencia, escasa celularidad en el LCR, neuroimagen anormal, PIC inicial elevada, PIC persistentemente elevada, infección diseminada, bajo recuento de CD4, bajo peso y anemia. [25]

En Latinoamérica la mortalidad por criptococosis meníngea también es alta, los estudios hospitalarios retrospectivos en Brasil y Argentina encuentran una fatalidad que oscila entre el 30 % y el 63 %. En Honduras, en un estudio de 220 pacientes con VIH a quienes se les realizó Antígeno para criptococo en sangre, resultando positivo el 12.7%, los casos con antígeno criptocócico positivo tenían un riesgo de muerte significativamente mayor (índice de riesgo ajustado, 2,69; intervalo de confianza del 95 %, 1,07–6,84) en comparación con los participantes con CrAg negativo. [26] En esta serie de casos falleció un paciente, debido a la gravedad no fue posible realizar el estudio del LCR y fue el paciente que presentó además coinfección con tuberculosis.

CONCLUSIÓN

En la actualidad la epidemia del VIH sigue siendo un tema de salud pública vigente y los diagnósticos tardíos de la misma continúan siendo una realidad. La criptococosis constituye una infección oportunista frecuente en estos pacientes, por lo tanto, es imprescindible disponer de pruebas de diagnóstico rápidas que permitan la identificación oportuna y así garantizar el tratamiento necesario para cada caso. El tamizaje de la infección por VIH debe realizarse en toda persona con vida sexual activa, de manera que esta acción permita la realización de diagnósticos tempranos de Infección por VIH y así evitar la aparición de infecciones oportunistas

RECOMENDACIONES

Se recomienda al estado de Honduras la sostenibilidad en la adquisición de estas pruebas de diagnóstico temprano de infecciones oportunistas en pacientes con diagnóstico de VIH.

Conflicto de interés: Los autores del presente artículo declaramos que no existe ningún conflicto de interés con cualquier organización o institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS

1. Teekaput C, Yasri S, Chaiwarith R. Cryptococcal Meningitis: Differences between Patients with and without HIV-Infection. Pathogens [Internet]. 2023 Mar 8;12(3):427. Available from: https://doi.org/10.3390/pathogens12030427

2. Spec A, Powderly WG. Cryptococcal meningitis in AIDS. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier BV; 2018. p. 139–50. Available from: https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63849-6.00011-6

3. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. Infectio [Internet]. 2012 Dec 1; Available from: https://doi.org/10.1016/s0123-9392(12)70032-2

4. Williamson, P., Jarvis, J., Panackal, A. *et al.* Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* 13, 13–24 (2017). https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167

5. Park BJ, Wannemuehler K, Marston BJ, Govender NP, Pappas PG, Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS [Internet]. 2009 Feb 20;23(4):525–30. Available from: https://doi.org/10.1097/qad.0b013e328322ffac

6. García SAL, Cusgüen PQ. Criptococosis meníngea. Acta Neurológica Colombiana [Internet]. 2021 Mar 1;37(1 supl. 1):90–100. Available from: https://doi.org/10.22379/24224022339

7. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. Infectio [Internet]. 2012 Dec 1; 16:123–5. Available from: https://doi.org/10.1016/s0123-9392(12)70038-3

8. Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Organización Panamericana De La Salud [Internet]. 2022 Apr;19. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57718/9789275327067_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

9. WHO—World Health Organization. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease among adults, Adolescents and Children Living with HIV June 2022. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178 (accessed on 27 April 2023).

10. CRIPTOCOCOSIS EN INFECCIÓN AVANZADA POR VIH: EVALUACIÓN DE LA PREEMPTIVE THERAPY. XIX CONGRESO SADI 2019 https://infectologia.info/abstracts/criptococosis-en-infeccion-avanzada-por-vih-evaluacion-de-la-preemptive-therapy/

11. Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en niños, adolescentes y adultos con infección por el VIH. Sinopsis de política. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52783/opswcdeht200036_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

12. VIH y sida. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras, abril 2023. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

13. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, et al. Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. J Acquir Inmune Defic Syndr 2004; 36 (4): 951-9. https://journals.lww.com/jaids/abstract/2004/08010/delayed_presentation_and_late_testing_for_hiv_.9.aspx

14. Grangeiro, A., Escuder, M.M.L. & Pereira, J.C.R. Late entry into HIV care: lessons from Brazil, 2003 to 2006. BMC Infect Dis 12, 99 (2012). https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-99

15. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio F, Sierra-Madero J. High prevalence of late diagnosis of HIV in Mexico during the HAART era. Salud Pública Mex 2012; 54: 506-14. https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7165/9299

16. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Wehbe F, Cesar C, Cortés C, et al. Cross-Sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: Late testers and Late Presenters. PLoS ONE [Internet]. 2011 May 26;6(5):e20272. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020272

17. Manual de atención integral al adulto y adolescente con VIH. Secretaria de Salud. Honduras. Noviembre 2020

18. Perfect J, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. [Internet] 2002 [Citado el 15 de mayo de 2016]; 16(4): [Aprox. 10p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512184

19. Zamora Bastidas TO, Agredo Reyes DK, Agredo Salazar JS.Criptococosis cerebral: Análisis de 12 casos y revisión de la literatura. Medicina Ac Col. [Internet] 2013 [Citado el 15 de mayo de 2016]; 35(2): [Aprox. 18p.]. Disponible en: http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/revistamedicina/article/view/35

20. William G. Powderly, Gretchen A. Cloud, William E. Dismukes, Michael S. Saag, Measurement of Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid: Value in the Management of AIDS-Associated Cryptococcal Meningitis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 18, Issue 5, May 1994, Pages 789–792, https://doi.org/10.1093/clinids/18.5.789

21. Chomicki J. Coexistence of pulmonary tuberculosis with pulmonary and meningeal cryptococcosis. Report of a case. Dis Chest. 1966; 50:214-6. https://doi.org/10.1378/chest.50.2.214

22. Kakeya H, Izumikawa K, Yamada K, et al. Three cases of concurrent infection with Mycobacterium tuberculosis and Criptococcus neoformans. Intern Med. 2014; 53: 1685-92. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1281

23. Hurtado Garcia Steven, Quintero Patricia. Criptococosis meníngea. Acta Neurologica Colombiana . . 2021; 37(1): Supl. 1: 90-100 http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v37n1s1/2422-4022-anco-37-01-s1-90.pdf

24. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurot-sakur D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with crypto-coccal meningitis undergoing serial lumbar punctures. AIDS. 2009;23(6):701-6. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832605fe

25. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O, Achard J, Chabasse D, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D study. PLoS Med. 2007;4(2): 297-308. doi: 10.1371/journal.pmed.0040021.https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040021

26. Julio C Zuniga-Moya, Luis Enrique Romero-Reyes, Emilio Barrueto Saavedra, Sandra Montoya, Diana Varela, Mitchel Borjas, Alicia Cerna, Suyapa Bejarano, Paola Martinez, Karen Lujan, Karen Erazo, Isis Lainez, Luisamaria Pineda, David Yanes, Jane A O'Halloran, Andrej Spec. Prevalence of cryptococcal antigen and outcomes in people with human immunodeficiency virus in Honduras: A Cohort Study Open Forum Infectious Diseases 2021;8 (1):557. Available from: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa557