



Cryptococcus en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y su relación con la carga viral en el hospital de infectología durante el 2023

Cryptococcus in patients with human immunodeficiency virus and its relationship with viral load in the infectious disease hospital during 2023

Criptococose em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e sua relação com a carga viral no hospital de doenças infecciosas em 2023

John Javier Haramuniz-Paz ^I

haramuniz-john9266@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0004-3406-2602>

José Clímaco Cañarte-Vélez ^{II}

jose.canarte@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3843-1143>

Correspondencia: haramuniz-john9266@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de mayo de 2025 * **Aceptado:** 01 de junio de 2025 * **Publicado:** 31 de julio de 2025

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

La micosis sistémica causada por *Cryptococcus neoformans*, afecta a individuos inmunodeprimidos, especialmente pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana. La carga viral en estos pacientes es un indicador clave para evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral y el riesgo de infecciones oportunistas, aunque la relación no es absoluta y puede depender de otros factores. Este estudio, realizado en el Hospital de Infectología durante 2023, tuvo como objetivo analizar la relación entre *Cryptococcus* y la carga viral en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana. Se llevó a cabo una investigación observacional, transversal, retrospectiva y analítica, utilizando 271 registros de pacientes como muestra representativa. Los resultados mostraron una prevalencia de *Cryptococcus* del 14,0% en los pacientes evaluados. La carga viral fue detectable en diversos niveles, el 52,7% de los casos presentaron valores superiores a 10.000 copias/mL ($p < 0,0001$), y no detectable sólo en el 1,6% de éstos. Se identificó una asociación significativa ($p < 0,0001$) entre la presencia de *Cryptococcus* y la carga viral, ya que el 98,4% de los pacientes con carga detectable también tenían infección por *Cryptococcus*. Se concluye que la prevalencia observada en Ecuador es comparable a la de países con alta incidencia de Virus de Inmunodeficiencia Humana a nivel mundial. La asociación encontrada entre la carga viral y la presencia de criptococosis resaltan la importancia de optimizar el diagnóstico temprano en poblaciones vulnerables, especialmente en provincias con alta casuística como la de este estudio, para mejorar el manejo de la criptococosis en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Palabras clave: Criptococosis; cultivo micológico; diagnóstico molecular; infecciones oportunistas; Síndrome de Inmunodeficiencia Humana.

Abstract

Systemic mycosis caused by *Cryptococcus neoformans* affects immunosuppressed individuals, especially patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV). Viral load in these patients is a key indicator for assessing the efficacy of antiretroviral treatment and the risk of opportunistic infections, although the relationship is not absolute and may depend on other factors. This study, conducted at the Hospital de Infectología in 2023, aimed to analyze the relationship between *Cryptococcus* and viral load in patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV). An

observational, cross-sectional, retrospective, and analytical study was conducted, using 271 patient records as a representative sample. The results showed a prevalence of Cryptococcus of 14.0% in the patients evaluated. Viral load was detectable at various levels, with 52.7% of cases presenting values greater than 10,000 copies/mL ($p < 0.0001$), and undetectable in only 1.6% of these. A significant association ($p < 0.0001$) was identified between the presence of Cryptococcus and viral load, as 98.4% of patients with a detectable load also had Cryptococcus infection. It is concluded that the prevalence observed in Ecuador is comparable to that of countries with a high incidence of Human Immunodeficiency Virus worldwide. The association found between viral load and the presence of cryptococcosis highlights the importance of optimizing early diagnosis in vulnerable populations, especially in provinces with high caseloads like the one in this study, to improve the management of cryptococcosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection.

Keywords: Cryptococcosis; mycological culture; molecular diagnosis; opportunistic infections; Human Immunodeficiency Syndrome.

Resumo

Micose sistêmica causada por *Cryptococcus neoformans* afeta indivíduos imunossuprimidos, especialmente pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A carga viral nesses pacientes é um indicador-chave para avaliar a eficácia do tratamento antirretroviral e o risco de infecções oportunistas, embora a relação não seja absoluta e possa depender de outros fatores. Este estudo, realizado no Hospital de Infectologia em 2023, teve como objetivo analisar a relação entre *Cryptococcus* e carga viral em pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo e analítico, utilizando 271 prontuários de pacientes como amostra representativa. Os resultados mostraram uma prevalência de *Cryptococcus* de 14,0% nos pacientes avaliados. A carga viral foi detectável em vários níveis, com 52,7% dos casos apresentando valores superiores a 10.000 cópias/mL ($p < 0,0001$), e indetectável em apenas 1,6% destes. Foi identificada uma associação significativa ($p < 0,0001$) entre a presença de *Cryptococcus* e a carga viral, visto que 98,4% dos pacientes com carga detectável também apresentavam infecção por *Cryptococcus*. Conclui-se que a prevalência observada no Equador é comparável à de países com alta incidência do Vírus da Imunodeficiência Humana em todo o mundo. A associação encontrada entre a carga viral e a presença de criptococose destaca a importância de otimizar o diagnóstico precoce em populações vulneráveis, especialmente

em províncias com alto número de casos, como a deste estudo, para aprimorar o manejo da criptococose em pacientes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

Palavras-chave: Criptococose; cultura micológica; diagnóstico molecular; infecções oportunistas; Síndrome da Imunodeficiência Humana.

Introducción

- El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus que compromete el sistema inmunológico, debilitando las defensas naturales del organismo contra infecciones y ciertos tipos de cáncer. A medida que el virus destruye progresivamente las células inmunitarias y altera su funcionamiento, la persona afectada desarrolla un estado de inmunodeficiencia, en el que células como las dendríticas, macrófagos y T CD4+ desempeñan un papel clave. Esta inmunodeficiencia incrementa la vulnerabilidad a diversas complicaciones y enfermedades como algunos tipos de cánceres e infecciones oportunistas (IO) como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) y criptococosis (*Cryptococcus spp.*) (1).
- En el año 2023, aproximadamente 39,9 millones de personas vivían con el VIH (PVVIH) en todo el mundo y 630. 000 fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En América había 4 millones de PVVIH, y de éstas, 2.7 millones de América Latina. Se estima que el número de nuevas infecciones por el VIH ha aumentado un 9% desde 2010 al 2023 (2). La criptococosis es una infección cada vez más frecuente debido a la creciente población inmunodeprimida en todo el mundo. *Cryptococcus neoformans* y *gattii* son las especies de levaduras que causan IO en huéspedes inmunodeprimidos y son una de las principales causas de mortalidad relacionada con el VIH en todo el mundo (3).
- Temfack y col. (4), en su estudio de revisión sistemática y metanálisis, describen que la prevalencia de criptococosis para el año 2020 a nivel mundial, osciló entre el 6% y el 63%, especialmente en pacientes con VIH; destacando, que las estimaciones de la carga nacional, regional y mundial de meningitis criptocócica son esenciales para orientar las estrategias de prevención. Asimismo, Rajasingham y col. (5), estimaron para ese mismo

año, que hubo 4,3 millones de adultos con VIH con recuentos de linfocitos TCD4+ de menos de 200 células/ μL y cargas virales mayores a 100.000 copias/mL a nivel mundial.

Tatli y col. (6) evidenciaron en Turquía coinfección de fungemia por *Cryptococcus* y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con infección por VIH con una carga viral de 5.670 copias/mL. También, en Rumania, en un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH se encontraron diferentes IO, entre ellas criptococosis en el 1,6% de los pacientes con cargas virales muy altas, dado que en su mayoría eran PVVIH sin terapia antirretroviral (TAR) (7). En la República Democrática del Congo, con altas tasas de incidencia de VIH, encontraron 18% de positividad al antígeno criptocócico (CrAg) y alta carga viral en pacientes asintomáticos con enfermedad avanzada por VIH (EAV). Además, recientemente en Etiopía, Woldegeorgis y col. (8) demostraron una incidencia de mortalidad de 4,25 por cada 100 personas/año en pacientes adultos infectados por el VIH que recibían TAR y los principales predictores encontrados fueron contajes de células TCD4+ < 200 células/ mm^3 , anemia, estadios clínicos III y IV del VIH, carga viral alta (>500.000 copias /mL) e IO.

En Paraguay un estudio llevado a cabo por Aveiro y col. (9) demostraron una carga viral promedio de 867.464 copias/mL y un nivel de TCD4+ < 150 cel./ mm^3 en el 100% de PVVIH e IO causada por *Cryptococcus*. Por su parte, Morán (10), encontró en Honduras, una prevalencia de IO del 28,2% en PVVIH sin tratamiento, siendo en su mayoría criptococosis (29,0%) con una carga viral >100.000 copias/mL y un recuento de células TCD4+ <200 células/ mm^3 . Mientras que, Velastegui y col. (11), en Ecuador, encontraron en 1837 PVVIH, una prevalencia de *Cryptococcus* de 4,25%. Los contajes de las células TCD4+ fueron bajos en el 99% de los casos y la carga viral de VIH muy alta (>10.000 copias/mL).

La carga viral elevada y un recuento bajo de células TCD4+ aumentan el riesgo de criptococosis, la cual se presenta especialmente en aquellos PVVIH con recuentos de TCD4+ inferiores a 100 células/ μL y carga viral alta superior a 10.000 copias/mL. La detección temprana y el tratamiento adecuado son esenciales para prevenir complicaciones graves y mejorar el pronóstico de estos pacientes (12). En este contexto, son necesarias más investigaciones para determinar si existe un riesgo modificable que contribuye a la infección criptocócica asociada al VIH o es un biomarcador de disfunción inmunitaria. De allí la importancia de la presente propuesta, aunado a la escasa literatura disponible, por lo tanto, en la presente investigación retrospectiva se planteó relacionar *Cryptococcus* con la carga viral en pacientes con VIH del servicio de salud en el Hospital de

Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña durante el año 2023, donde además se estableció la prevalencia de *Cryptococcus*, se evaluó la carga viral en los pacientes con criptococosis y se analizó la asociación estadística entre estas variables.

Planteamiento del problema de investigación

En Ecuador, desde el año 1984, los casos nuevos anuales de VIH/SIDA se han incrementado considerablemente. Entre el año 2021 y 2022 existió un incremento considerable del 30% de casos nuevos anuales, de 3.960 a 5.142, y la tasa anual de VIH/SIDA pasó de 22,31 por cada 100.000 habitantes en el año 2021 a 28,58 en el 2022. Asimismo, el promedio de muertes anuales hasta el 2020 fue de 762 muertes y se redujo a un promedio de 591 muertes para el 2022; sin embargo, para efectos de eliminación del SIDA como problema de salud pública en el país, el número de hospitalizaciones y muertes sigue siendo muy alto (13).

Una medida crucial para evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) y el estado de la infección, es la carga viral del VIH, que se refiere a la cantidad de virus presente en un mililitro de sangre de los pacientes. Se determina mediante técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), que permite cuantificar el ARN del VIH en la sangre (14).

Está descrito que las personas con meningitis criptocócica asociada al VIH, aumentan el riesgo de otras IO en la medida que aumenta la carga viral. Aunque una carga viral alta y un recuento bajo de células TCD4⁺ son factores de riesgo importantes para la criptococosis en PVVIH, la relación no es absoluta y puede estar influenciada por varios otros factores. Es el caso de las infecciones causadas por Citomegalovirus, que además se asocia con un aumento de la mortalidad en PVVIH (15).

Con 40 millones de PVVIH y más de 1,3 millones de nuevas infecciones cada año, el acceso y la adherencia a la terapia antirretroviral (TAR) son problemas importantes, que necesitan avances en nuevos enfoques terapéuticos para bloquear la transmisión, prevenir los descensos de células TCD4⁺ y se requiere una mejor comprensión de los eventos que sustentan las diferentes etapas de la infección desde la transmisión hasta la persistencia y la ocurrencia de IO; estas últimas relacionadas a la carga viral de la infección (16).

Con los avances en la TAR, los pacientes con VIH pueden vivir una vida útil esperada sin progresión al SIDA y sus complicaciones relacionadas. Sin embargo, esto no es suficiente para evitar las IO. En la lucha contra la pandemia del VIH/SIDA, el inicio temprano y la adherencia

mejorada a la TAR son esenciales para reducir la progresión del virus a través de la supresión de la carga viral y el aumento del nivel de recuento de células CD4+. Cuando la carga viral se suprime adecuadamente (<1000 copias/mL), se reducirá el daño al sistema inmunológico, disminuirá la aparición de IO que conducen a morbilidad y mortalidad, y también disminuye el riesgo de transmisión del VIH. Este enfoque mejora la supervivencia de los pacientes y la calidad de vida relacionada con la salud y aumenta la productividad (17). Por lo tanto, es importante el seguimiento constante de la carga viral y el reconocimiento temprano del VIH de nueva aparición y las complicaciones asociadas, base fundamental de la presente propuesta de investigación.

Un estudio realizado en Colombia encontró que la proporción de fracaso virológico al no disminuir la carga viral fue del 16,7% en una cohorte de pacientes con VIH que recibían TAR (18). No existen cifras de fracaso virológico en Ecuador, y las estimaciones disponibles corresponden a pacientes con riesgo a padecer IO como la toxoplasmosis cerebral, cuyo riesgo es de 7 a 40%. Según cifras oficiales en las PVVIH que se encuentran en tratamiento antirretroviral se demostró un 64% de desempeño, que se podría deber a varias causas, entre ellas la baja adherencia a tratamientos antirretrovirales, carencias en pruebas de seguimiento como es la carga viral y la tasa de detección tardía (19).

La meningitis criptocócica, que es la principal presentación de la criptococosis, sigue siendo una carga significativa en adultos de muchas regiones del mundo donde hay una alta seroprevalencia del VIH. A pesar de grandes mejoras en la TAR, la criptococosis todavía está asociada con alta morbilidad y mortalidad. En América Latina, 3,7 millones de personas viven con VIH, de las cuales ~40% no tiene acceso a la TAR. Aunque hay pocos reportes sobre la incidencia y prevalencia de criptococosis en la región, estudios de Brasil y Colombia han reportado una incidencia anual promedio de 2.4 a 4.5 casos de criptococosis meníngea por millón de habitantes, en la población general, y de 3000 a 3300 casos por millón de PVVIH (20).

En reportes de Argentina, Colombia, Guatemala, México y Venezuela, la criptococosis ha tenido una prevalencia de 10 a 76% entre las micosis más frecuentes (21). Además, la mortalidad oscila entre 30 y 60% de los casos, aunque, en Brasil, se ha reportado que puede ser tan alta como 73% (22). En conjunto, estos datos muestran que la criptococosis sigue siendo una amenaza importante para la salud en América Latina.

Se necesitan estudios sobre la incidencia actual de la enfermedad criptocócica para cuantificar las pruebas, los productos de tratamiento necesarios y las vidas que podrían salvarse con la

implementación de estrategias de prevención y tratamiento mejoradas. Además, se están evaluando nuevas estrategias terapéuticas para reducir la alta carga de mortalidad asociada con la meningitis criptocócica. Ante esta situación, en el 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS), presentó una lista de patógenos fúngicos prioritarios para orientar las investigaciones y el diseño e implementación de acciones en la salud pública, siendo *Cryptococcus neoformans* el hongo crítico más importante, en especial porque un estudio retrospectivo reciente en países desarrollados mostró que el 90% de los casos de criptococosis correspondían a pacientes sin VIH e individuos inmunocompetentes (23).

La criptococosis es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en países con alta prevalencia de VIH/SIDA como Ecuador. Además, las condiciones climáticas y del suelo en las regiones costeras, junto con diversos factores geográficos, crean entornos favorables para el crecimiento y la reproducción de hongos (24). Es una micosis sistémica que afecta predominantemente a pacientes inmunocomprometidos, con una incidencia del 80% en esta población. Factores ambientales favorables facilitan la proliferación de los microorganismos responsables de la infección, aumentando el riesgo de desarrollo de la enfermedad. En individuos con menos de 30 células/mL de linfocitos T CD4+, la criptococosis es particularmente frecuente, contribuyendo al deterioro progresivo de la calidad de vida y aumenta la morbimortalidad en estos pacientes (25).

La tasa de detección tardía de pacientes con VIH/SIDA en el país es generalmente alta y el cumplimiento del tratamiento es a menudo deficiente, generándose un número relativamente alto de IO como las causadas por *Cryptococcus neoformans*, lo que impone una carga sustancial al sistema de salud pública (2). Por lo tanto, es esencial realizar investigaciones, como el presente estudio que permitan comprender la epidemiología y los factores de riesgo asociados, no solo al VIH sino a las infecciones criptocócicas, como medidas fundamentales para diseñar estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento eficaz en esta población particularmente vulnerable. Quienes, además, serían los principales beneficiarios de los resultados que pudiesen generarse en esta investigación.

Es importante destacar que el Centro de salud donde se realiza la investigación está ubicado en una de las provincias con mayor casuística registrada de VIH/SIDA en el país; dado que de los 5.142 casos nuevos de VIH/SIDA, notificados en el año 2022, cerca del 75% se concentran en 6 provincias, siendo Guayas (32,01%) la que mayor población concentra, seguida de las provincias

de Pichincha (19,56%), Manabí (8,46%), Esmeraldas (4,86%), El Oro (4,45%) y los Ríos (4,36%). Entre las provincias de Pichincha y Guayas acumulan más del 50% de casos (13); de allí el aporte al demostrar la relación entre las infecciones por *Cryptococcus* y la carga viral de los pacientes con VIH que son atendidos en un hospital de referencia.

En la presente investigación, al evidenciar la prevalencia anual de *Cryptococcus* en este grupo de pacientes con VIH, se podrán optimizar los recursos disponibles en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña", de donde se recolectarán los registros de esta investigación retrospectiva. Esto podría conllevar a una asignación adecuada de medicamentos antifúngicos, pruebas de diagnóstico y atención médica especializada, ya que a menudo se observa un mal pronóstico y una alta tasa de mortalidad en ausencia de un tratamiento óptimo o en casos de detección tardía de la infección por *Cryptococcus neoformans*, particularmente entre pacientes inmunodeprimidos (26).

Aunque existen datos epidemiológicos a nivel global, la investigación local es crucial para comprender las particularidades de la enfermedad en la población nativa. Los resultados de este estudio podrían proporcionar datos específicos que orienten las políticas de salud y las prácticas clínicas en el ámbito local y nacional; además, en la actualidad se hace énfasis en el cuidado de los PVVIH, esto incluye identificar la eficacia de la TAR, el seguimiento de la carga viral, la problemática de las infecciones oportunistas, la adherencia al tratamiento y cualquier otro factor que disminuya la calidad de vida de estos pacientes. Esto evidencia la relevancia científica y social de esta investigación, donde se plantea la valoración y el análisis de muchos de estos aspectos identificados como necesarios para aumentar el conocimiento y mejore la mortalidad en estos pacientes.

Esta investigación tiene el potencial de fortalecer el Plan Estratégico Nacional Multisectorial para la Respuesta al VIH/SIDA, ITS y hepatitis-virales 2023-2025 (PENM), que ha propuesto el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (27), en concordancia con lo dispuesto en su Constitución, formulando políticas públicas con el objetivo de asegurar a toda la población ecuatoriana el acceso a la salud, al bienestar y a una vida plena, y en el marco de su compromiso global y regional en la lucha contra el VIH, sumándose a acuerdos internacionales y se ha propuesto cumplir con los objetivos establecidos por la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA a nivel mundial (28).

En Ecuador, la prevalencia de esta enfermedad ha sido documentada en estudios previos, destacando su impacto en la morbilidad y mortalidad de pacientes con VIH/SIDA. A pesar de los avances en el tratamiento antirretroviral, la criptococosis sigue representando un desafío clínico debido a su asociación con cargas virales altas y bajos contajes de células TCD4+, lo que complica el pronóstico de los pacientes. En este contexto, este estudio busca visibilizar la realidad de los pacientes que enfrentan esta coinfección en el país. Por lo tanto, en la presente investigación se analizó la prevalencia y la relación entre *Cryptococcus* con la carga viral en PVVIH que fueron asistidos en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el año 2023.

Antecedentes

Velastegui y col. (11) publicaron en el año 2020 el estudio sobre el análisis de la experiencia en el uso de monoterapia y terapia combinada para la criptococosis en pacientes con VIH, en Ecuador. Describen la morbilidad por *Cryptococcus neoformans* en PVVIH, mediante un estudio descriptivo, de serie de casos, basado en fuentes secundarias y casos clínicos de los egresos del Hospital de Infectología de Guayaquil, en el periodo 2017-2018. En 1.837 PVVIH encontraron una prevalencia de criptococosis de 4,25%; de éstos, el 1% desarrolló criptococosis meníngea y 1,6% complicaciones. Los contajes de TCD4⁺ fueron bajos en el 99% de los casos y la carga viral muy alta (>10.000 copias/mL). Concluyen que los resultados evidencian la necesidad de analizar los esquemas de monoterapia y terapia combinada de anfotericina B y valorar la disminución en la morbimortalidad.

Aveiro y col. (9) en el año 2021 publicaron el estudio sobre características clínicas de la criptococosis meníngea en pacientes con VIH del Hospital Nacional de Paraguay. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal, en 35 pacientes mayores de 18 años. El 100% estaba sin TAR al ingreso, 74% desconocían su infección y 26% sin adherencia al tratamiento. La carga viral promedio fue 867.464 copias/mL, y el nivel TCD4⁺ fue < 150 cel./mm³ en el 100%. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B y de mantenimiento con fluconazol. La mortalidad fue de 26%. Concluyen que la mayoría fueron pacientes masculinos, adultos jóvenes, en estadio SIDA, sin TAR y como factores de mal pronóstico la consulta tardía, desconocimiento de la infección, mayor carga viral y la sospecha de criptococosis meníngea.

Moreno y col. (29) en el año 2022 publicaron el estudio sobre factores de riesgo de criptococosis en paciente inmunodeprimidos con VIH en Ecuador. Se realizó un estudio descriptivo con

información de los pacientes del Hospital de Infectología “José Rodríguez Maridueña” en el período 2016-2017. Se demostró que la criptococosis meníngea fue la forma clínica de mayor frecuencia (53%). El sexo masculino fue mayoría (71%); el grupo etario más vulnerable fueron pacientes entre 36 a 50 años. 50% de los pacientes VIH positivo con criptococosis, no había recibido medicación y fue la razón que se enteraran del VIH-SIDA. Concluyen que en Ecuador la criptococosis alcanza prevalencias muy altas, con complicaciones como demencia e hidrocefalia, causando la muerte de enfermos con SIDA, que en este grupo fue en el 16% de los casos analizados.

Baron Ramos y col. (30) en el estudio documental publicado en el 2022 sobre complicaciones infecciosas en los pacientes con infección por el VIH en España, después de una búsqueda exhaustiva y actualizada en bases de datos científicas, describen que aunque la introducción y mejora del TAR contra la infección por el VIH han sido clave para el control y disminución de la incidencia de las IO en estos pacientes, la aparición de éstas sigue ocurriendo en una proporción relativamente alta de individuos, ya que, a día de hoy, aún son muy numerosos los diagnósticos tardíos de infección por el VIH. Concluyen que, en España, el 45,9% de los diagnósticos nuevos de VIH se realizan de forma tardía (cuando los TCD4+ son < 350 cel/mL y la carga viral alta). De allí la importancia de conocer las principales IO, el cuadro clínico, tratamiento y prevención.

Tatli y col. (6) en el año 2023 publicaron el informe de un caso sobre la coexistencia de fungemia criptocócica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente masculino con infección por VIH en Turquía. Fue un paciente de 26 años de edad, con tos y expectoración, de aspecto caquético, con debilidad, disnea y pérdida de peso de 15 kg en los últimos meses. Fue diagnosticado tres años antes, no acudió a controles y no tomó tratamiento. El recuento de células TCD4+ fue de $7/\text{mm}^3$ (3,4%) y la carga viral del VIH fue de 5.670 copias/mL. El cuarto día de hospitalización se realizó la prueba de PCR múltiple para la identificación rápida de *Cryptococcus neoformans* a partir de hemocultivos. Concluyen que, este caso fue un paciente caquético que, a pesar del tratamiento temprano y eficaz, la evolución fue fatal.

Loghin y col. (31) en el año 2023 publicaron el estudio sobre perfil de los pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH en el noreste de Rumanía. Revisaron la frecuencia y las comorbilidades asociadas. De todos los casos de VIH recién diagnosticados (167 casos-74 casos en 2021 y 98 casos en 2022), 49,7% fueron diagnosticados con VIH y el 50,3% con SIDA. Según el sexo los más afectados fueron los varones, con un nivel bajo de TCD4+. La carga viral media

fue de 944.689,55 copias/mL. Las coinfecciones más frecuentes fueron candidiasis oral (34,73%), hepatitis B (17,37%), hepatitis C (6,39%), tuberculosis (TB), sífilis, toxoplasmosis, criptococosis e infección por Citomegalovirus. Concluyen que hubo un aumento preocupante del VIH y la inmunodeficiencia e IO caracterizan a los pacientes con VIH recién diagnosticados.

Acharya y col. (7) publicaron en el año 2023 el estudio sobre la implementación de pruebas en el punto de atención y prevalencia del antígeno criptocócico en pacientes con enfermedad avanzada por VIH (EAV) en Mumbai, India. Se realizó la prueba de detección de CrAg sérico a un total de 2715 pacientes adolescentes y adultos con EAV, independientemente de los síntomas de meningitis criptocócica. De éstos, 0,9% fueron positivos y solo uno presentó síntomas. La positividad de CrAg sérica fue del 3,6% y del 1,6% entre los que presentaban $CD4 < 100$ células/mm³ en el grupo sin y con tratamiento previo, respectivamente. El recuento de $CD4 < 100$ células/mm³, sin tratamiento y alta carga viral, se asociaron significativamente con CrAg sérico positivo. Concluyen que el inicio de la terapia preventiva y el manejo del antígeno criptocócica son factibles.

Morán (10) en la investigación observacional retrospectiva publicada en el año 2024 sobre prevalencia de IO en pacientes VIH sin tratamiento previo en un centro de atención en Honduras, recopilaron datos de 110 pacientes (demografía e IO diagnosticadas de forma clínica o en laboratorio). La prevalencia general de IO fue de 28,2%, con criptococosis en 29,0%, candidiasis (25,8%), tuberculosis (19,4%), toxoplasmosis (12,9%), *Pneumocystis* (9,7%) e histoplasmosis (6,5%). La mayoría de los pacientes con al menos una IO, tenían una carga viral > 100.000 copias/mL y un recuento de células TCD4+ < 200 células/mm³. Concluyen que ha habido un aumento en la prevalencia de IO fúngicas en pacientes VIH sin tratamiento en Honduras. Los recursos para el diagnóstico y tratamiento de éstos en el sistema de salud del país son de suma importancia.

Zono y col. (32) publicaron en el año 2024 el estudio transversal sobre detección del antígeno criptocócico (CrAg) y la criptococosis meníngea en pacientes asintomáticos con enfermedad avanzada por VIH (EAV) en la República Democrática del Congo. En 262 pacientes con CrAg sérico positivo, se identificaron aislados de *Cryptococcus spp.* en el líquido cefalorraquídeo, caracterizándolos por tipificación por PCR, y secuenciación multilocus (MLST). El 18% de los pacientes con EAV, resultaron positivos para CrAg y con altas cargas virales. La prevalencia de meningitis criptocócica asintomática fue del 50%. Cuatro identificados como *Cryptococcus neoformans*, tipo VNI y con secuencias ST93 (3/4) y ST63 (1/4). Concluyen que son necesarios

más estudios para extraer conclusiones definitivas sobre las cepas involucradas en pacientes asintomáticos.

Wang y col. (24) en el año 2024 publicaron el estudio transversal sobre epidemiología molecular y distribución de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con VIH en China. Se incluyó un análisis retrospectivo de 64 cepas clínicas de *Cryptococcus* aisladas de enero de 2018 a abril de 2023 en varias regiones del país. Se recopiló información en hospitales ubicados en 19 ciudades del país. Se empleó un espectrómetro de masas VITEK MS para la identificación de las cepas. La amplificación se hizo por PCR y la tipificación por MLST. El estudio identificó una edad media de los PVVIH de 38,5 años con una carga viral >10.000 copias/mL. 79,69% de las cepas se aislaron del líquido cefalorraquídeo, todas del tipo Aα, VN I. Se concluye que, en el periodo, el genotipo VN I de *Cryptococcus neoformans* predominaron.

Woldegeorgis y col. (8) publicaron en el año 2024 la investigación documental y metanálisis sobre tasas de incidencia de mortalidad y los predictores entre PVVIH que reciben tratamiento en Etiopía. Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus, Google Scholar, African Journals y Web of Science. Se analizaron datos de 35 estudios cuantitativos que incluyeron un total de 39.988 PVVIH. La incidencia de la mortalidad fue de 4,25 por cada 100 personas/año. Los predictores fueron pacientes ≥ 45 años, ser mujer, antecedentes de consumo de sustancias, células TCD4+ < 200 células/mm³, carga viral alta, anemia, estadios clínicos III y IV del VIH, desnutrición, diagnóstico de IO, tuberculosis como coinfección, mala adherencia al tratamiento y toxicidad por TAR. Concluyen que, a pesar de la introducción temprana de la TAR, la tasa de mortalidad se ha mantenido alta.

Song y col. (33) publicaron en el año 2025 el estudio sobre análisis de lesiones intracraneales en pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH en China. Se recopilaron datos clínicos de 211 PVVIH con altas cargas virales, para identificar factores de riesgo asociados con el desarrollo de lesiones. 64,5% presentó lesiones intracraneales durante el tratamiento y el seguimiento. 60% tenía lesiones antes del tratamiento y a lo largo del tratamiento, el 32,7% desarrolló lesiones nuevas o empeoraron. Las tasas de mortalidad a las 2, 8 semanas y 2 años para aquellos con lesiones detectadas fueron del 3%, 7,6% y 13,2%, respectivamente. Concluyen que las lesiones fueron causadas principalmente por *Cryptococcus* (70,5%) y aparecen como infartos lacunares, posiblemente debido a las citocinas presentes.

Vo y col. (34) en el estudio transversal prospectivo publicado en el año 2025 sobre características clínicas y resultados del tratamiento de IO en pacientes con enfermedad avanzada por VIH entre

hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Vietnam, recopilaron los datos de 121 participantes, mediante entrevistas y registros médicos. Se evaluaron los factores asociados con la hospitalización. 61,3% de los pacientes tenían edad entre 25-34 años y un 42,2% clasificado como bajo peso. Un total de 41,3% de los pacientes tenía al menos una IO (46,3% por *Mycobacterium tuberculosis* y 19% por *Cryptococcus neoformans*). Los factores identificados fueron bajo peso, criptococosis, alta carga viral y sepsis. Concluyen que existe una alta tasa de mortalidad hospitalaria entre los HSH con infección avanzada por VIH, incluso entre jóvenes.

Muhie y col. (35) publicaron en el año 2025, el estudio de cohorte retrospectivo sobre tasas de incidencia y de supervivencia, y predictores de fracaso virológico entre pacientes adultos en Etiopía, coinfectados con tuberculosis y VIH. Se extrajeron fuentes de datos secundarios en función de los criterios de inclusión. La tasa de incidencia general del fracaso virológico fue de 9,23 por 1000 personas-mes. De 148 pacientes coinfectados, 24,3% tuvo fracaso virológico. 52,7% y 54,1% con recuento de células TCD4+ $\geq 200/\text{mm}^3$ y un peso < 50 kg, respectivamente, estadio clínico IV, con IO y carga viral inicial < 1000 copias/mL, fueron predictores significativos. Concluyen que la incidencia y la tasa de supervivencia del fracaso virológico fueron altas. Por lo tanto, las organizaciones deben brindar atención según estos predictores en pacientes coinfectados.

Tayong y col. (36) en el año 2025 publicaron el estudio analítico transversal comparativo con análisis secundario de la base de datos del laboratorio de carga viral, sobre las tasas de supresión de la carga viral del VIH entre adultos y niños que viven con el VIH en la región noroeste de Camerún. El análisis reveló que de las 23.814 PVVIH, 17.364 (73%) eran mujeres y 1.436 (6%) eran niños. El nivel de supresión viral del VIH (carga viral < 1000 copias/ml) en los niños fue menor en comparación con el de los adultos (80% vs 95%; $p < 0,001$). Las mujeres tuvieron una supresión viral menor que los hombres (94% vs 91%; $p < 0,001$). Concluyen que es necesario tomar medidas para abordar todos los factores conocidos que contribuyen a la falta de supresión viral en los niños con VIH y para ayudar a lograr una tasa de supresión viral del 95% en PVVIH de esta región.

Metodología

Diseño y tipo del estudio

El diseño fue observacional, de tipo transversal, retrospectivo y analítico. Los estudios observacionales analíticos buscan describir características de fenómenos o poblaciones, sin modificar las variables, estableciendo asociaciones entre estas, sin determinar causalidad. Son

transversales porque la recopilación de datos se hace en un único punto en el tiempo y retrospectivo porque se analizan datos existentes y eventos que ya han ocurrido, revisando registros o resultados pasados (37), a partir de un grupo de pacientes con diagnósticos de infección por VIH.

Población y Muestra

La población de estudio estuvo constituida por 921 registros digitales de pacientes adultos que fueron atendidos durante el año 2023 en el Laboratorio del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” del Cantón Guayaquil en la provincia del Guayas en Ecuador, que cumplieron con los criterios de selección del estudio. Se utilizó un muestreo sistemático o probabilístico, y el cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando un nivel de confianza del 95%, un margen de error máximo aceptable del 5% y una probabilidad de ocurrencia del 50%, utilizando la fórmula para poblaciones finitas, lo cual permitió determinar una muestra de 271 registros de pacientes, garantizando de esa manera la representatividad de la muestra (38); según lo siguiente:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N - 1)) + k^2 * p * q}$$
$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 1 - 0.5 * 921}{(5.0^2 * (921 - 1)) + 1.96^2 * 0.50 * 1}$$
$$n = 271$$

n= Numero de la muestra
N= Tamaño del universo
k= Nivel de confianza
e= Error de muestra deseado
p= 0.5
q= 1-p

Criterios de selección

Estos pacientes fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Fueron seleccionados adultos, con diagnóstico confirmado de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), hospitalizados, con o sin síntomas clínicos de infección compatibles con criptococosis (meningitis criptocócica, neumonía criptocócica o infecciones cutáneas), que han recibido o están recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR), cuyos registros

digitales se encuentren completos con los datos de las variables de interés del estudio (Carga viral y pruebas diagnósticas de *Cryptococcus*).

Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con otras infecciones fúngicas, pacientes que en su registro tuviesen declaradas intervenciones quirúrgicas invasivas al momento de la detección de los parámetros que se evalúan, o con sus registros incompletos.

Consideraciones éticas

Durante la fase preanalítica, se gestionaron las autorizaciones y aprobaciones necesarias ante las instancias correspondientes, garantizando el cumplimiento de lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (39). Asimismo, el protocolo de investigación fue presentado para evaluación ante el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo, (ITSUP), autorizado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, siguiendo las pautas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos (40). La aprobación consta en la carta de aprobación definitiva con código asignado 1741963077, de fecha 12 de abril de 2025.

El presente estudio se considera desde el punto de vista ético y según el artículo 44 del ACUERDO N° 00005 - 2022 del Ministerio de Salud Pública de Ecuador (41), esta investigación se considera investigación de riesgo mínimo: “Investigaciones que se realizan con datos de salud o muestras biológicas almacenados en servicios de salud de manera tal que no se pueda determinar la identidad de los titulares (revisión de historias clínicas cuyos datos de identificación fueron anonimizados, análisis de muestras biológicas humanas anónimas o anonimizadas). Siempre y cuando el establecimiento o institución pública o privada cuente con un proceso estandarizado de anonimización o seudonimización, conforme lo determina la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales”.

Procedimientos y métodos de la fase analítica

Instrumento de recolección de datos

Se llevó a cabo la recolección de datos de los pacientes tras su selección conforme a los criterios del estudio, basándose en los registros del software operativo del laboratorio clínico del hospital. La información recopilada se consolidó en una base de datos estructurada en una hoja de cálculo de Excel, codificada mediante una numeración consecutiva seguida del año de la toma de muestra (1-2023). Este método garantizó el anonimato de los datos, evitando cualquier referencia a

información personal para preservar la confidencialidad y asegurar su anonimización. En la matriz final se incluyeron los resultados de las pruebas de carga viral y de *Cryptococcus*.

Todos los pacientes fueron atendidos y diagnosticados con VIH, por lo que se procedió a la recolección de muestras de sangre venosa. Este procedimiento fue realizado por personal calificado y autorizado del laboratorio del hospital, asegurando el cumplimiento de las normas y protocolos establecidos para la venopunción. Las muestras fueron recolectadas en tubos estériles y procesadas mediante técnicas moleculares para la detección de patógenos.

Prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-rt) para la detección de la carga viral.

La PCR en tiempo real o PCR-rt es una técnica de biología molecular que permite la amplificación y cuantificación de secuencias de ADN en tiempo real. A diferencia de la PCR convencional, que solo permite la detección del ADN amplificado al final del proceso, la PCR en tiempo real monitorea la amplificación del ADN durante cada ciclo de la reacción utilizando un analizador GeneXpert Dx automatizado (HIV-1 Viral Load – Cepheid®, Estados Unidos de América).

El principio fundamental de esta técnica incluye una vez que el ARN viral se extrae de la sangre, una fase de amplificación del ADN viral, similar a la PCR convencional, la PCR-rt utiliza una ADN polimerasa termoestable, cebadores específicos y nucleótidos para amplificar la secuencia de ADN objetivo. Una fase de detección de fluorescencia, dado que se utilizan fluoróforos que emiten fluorescencia cuando se unen o conjugan al ADN amplificado. La cantidad de fluorescencia es proporcional a la cantidad de ADN presente en cada ciclo de la reacción. La siguiente fase es la de cuantificación precisa de la cantidad de ADN en la muestra inicial (42). Los resultados son expresados e interpretados según los siguientes valores referenciales:

Carga viral indetectable: <15,3 copias/mL.

Carga viral detectable: 40 – 10.000.000 copias/mL.

Diagnóstico de *Cryptococcus*

La infección por *Cryptococcus* se realiza por cultivo e identificación bioquímica y o simultáneamente, por el método de tinta china, que es una técnica de laboratorio utilizada para visualizar directamente las células del hongo en muestras clínicas, como el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este método es rápido y sencillo, y es especialmente útil para el diagnóstico de meningitis criptocócica, ya que permite la detección directa del hongo en el LCR. Una vez obtenida la muestra de LCR mediante una punción lumbar (por médicos especialistas). También se pueden utilizar otras

muestras clínicas, como esputo o exudados. La muestra se coloca en un portaobjetos de microscopio y se le adiciona una gota de tinta china (tinta de India) la cual es una suspensión de partículas de carbono en agua. A la muestra se le coloca un cubreobjetos para extender uniformemente la muestra y se procede a su observación microscópica.

Interpretación:

Positividad: Las células de *Cryptococcus* aparecen como estructuras redondas u ovaladas rodeadas por un halo claro, que es la cápsula del hongo. La tinta china no penetra en la cápsula, lo que permite visualizar el halo característico alrededor de las células criptocócicas.

Negatividad: Ausencia del halo característico de *Cryptococcus*, indicando ausencia del hongo.

Según el protocolo institucional por método de cultivo para *Cryptococcus* implica varios pasos para aislar e identificar el hongo en muestras clínicas. Una vez obtenida la muestra clínica (LCR, sangre, esputo, orina u otras muestras relevantes), se inocula en medios de cultivo agar Sabouraud, que es un medio comúnmente utilizado para el crecimiento de hongos. Otros medios de cultivo que pueden utilizarse incluyen agar sangre, agar chocolate y medios selectivos. Las placas de cultivo se incuban a temperaturas adecuadas, generalmente entre 28°C y 37°C, durante un período de tiempo que puede variar de 48 a 72 horas o más, dependiendo del medio y la muestra.

Después de la incubación, se observan las colonias que crecen en los medios de cultivo. Las colonias de *Cryptococcus* suelen ser lisas, mucosas y de color crema. Con el tiempo, pueden volverse más oscuras debido a la producción de melanina. Para confirmar la identificación de *Cryptococcus*, se pueden realizar pruebas adicionales, como la prueba de ureasa (que es positiva en *Cryptococcus*), la prueba de producción de melanina en medios con L-Dopa.

Cálculo de la prevalencia

Para dar cumplimiento al primer objetivo se determinará la prevalencia de *Cryptococcus* en el grupo de pacientes seleccionados en el estudio, se calculó la prevalencia a través de la fórmula:

Prevalencia: Número de casos presentes de criptococosis/Total de la población estudiada durante el año 2023 (periodo de tiempo del estudio) x 100. Se reportó en porcentajes.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados, se empleó estadística descriptiva para expresar los porcentajes de frecuencias y la prevalencia calculada. Estos valores fueron ordenados en tablas y procesados utilizando el programa Graph Pad Prism 8.0®. En el análisis de la asociación entre las variables,

se aplicó estadística inferencial, utilizando la prueba de Chi-cuadrado, por ser variables cualitativas. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Resultados

Para cumplir con el primer objetivo específico se determinó la prevalencia de *Cryptococcus*, en el grupo de 271 pacientes del Hospital de Infectología seleccionados con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en el año 2023, partiendo de una población de 921 registros, el cálculo se realizó aplicando la siguiente fórmula:

Prevalencia: Número de casos de infecciones por *Cryptococcus* en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana / Total de pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana atendidos durante el año 2023 (periodo de tiempo del estudio) x 100; al sustituir en la fórmula:

Prevalencia: $129/921 \times 100 = 0,140 \times 100 = 14,0\%$

Tabla 1. Prevalencia de *Cryptococcus* en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana atendidos en el Hospital de Infectología en el año 2023

Periodo del estudio	Casos de <i>Cryptococcus</i>		
	n	%	N
2023	129	14,0	921

Interpretación: La prevalencia de *Cryptococcus* en el año 2023 fue del 14,0% en los pacientes con infección por el VIH seleccionados en este estudio (Tabla 1).

En el segundo objetivo específico cumplido, se evaluó la carga viral en pacientes con diagnóstico de *Cryptococcus* e infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Tabla 2. Carga Viral del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con pruebas diagnósticas de *Cryptococcus* atendidos en el Hospital de Infectología. Año 2023

Carga viral (copias/mL)	Positivas <i>Cryptococcus</i>		Negativas <i>Cryptococcus</i>		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Indetectable (<15,3)	2	1,6	132*	93,0	134	49,4

Detectable						
40-49	14	10,8	10	7,0	24	8,9
<1000	29	22,5	0	-	29	10,7
1000-10.000	16	12,4	0	-	16	5,9
>10.000	68*	52,7	0	-	68	25,1
TOTAL	129	47,6	142	52,4	271	100,0

*p<0,0001 al comparar con el resto de los pacientes del mismo grupo

Interpretación: Al determinar la cantidad de ARN viral o partículas virales del VIH presentes en la sangre de los pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *Cryptococcus*, se encontró que el 98,4% de los pacientes tenían la carga viral detectable en un rango que varió desde 40 a >10.000 copias/mL. El 52,7% de los pacientes con VIH e infección por *Cryptococcus* tenían una carga viral significativamente alta (>10.000 copias/mL) al comparar con el resto de los pacientes de ese grupo (p<0,0001); mientras que en el 1,6% de éstos, no fue detectable su carga viral. En los PVVIH seleccionados con pruebas diagnósticas negativas para *Cryptococcus*, se observó que la frecuencia de la carga viral indetectable estuvo significativamente incrementada (p<0,0001) en el 93% de los pacientes del estudio, al comparar con el resto de los pacientes de ese grupo (Tabla 2).

Tabla 3. Asociación estadística entre *Cryptococcus* y la carga viral en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del Hospital de Infectología

Carga viral (copias/mL)	<i>Cryptococcus</i>		χ^2
	n	%	p
Indetectable (<15.3)	2	1,6	<0,999
Detectable (40- >10.000)	127*	98,4	<0,0001
TOTAL	129	100,0	

Interpretación: Al determinar la asociación entre *Cryptococcus* y la carga viral en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana en el grupo de pacientes seleccionados, se evidenció que en

el 98,4% de los pacientes con una carga viral detectable de VIH, también presentaron infección por *Cryptococcus*, encontrándose una asociación muy alta ($p < 0,0001$) entre estas variables (Tabla 3).

Discusión

Para las personas con VIH/SIDA en entornos de bajos recursos, como los países de africanos y los latinoamericanos, incluido Ecuador, las infecciones por *Cryptococcus*, contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad. A pesar de los avances en la TAR, que han mejorado notablemente el tratamiento y el manejo del VIH, estas infecciones oportunistas (IO) siguen siendo un desafío considerable. Existe una correlación histórica entre la creciente prevalencia del VIH y la mayor incidencia de infecciones por *Cryptococcus neoformans*, por lo que comprender la diversidad epidemiológica y los factores de virulencia de estos patógenos en cada grupo poblacional es esencial (43).

De allí que, en este contexto, en el presente estudio retrospectivo se planteó relacionar *Cryptococcus* con la carga viral en un grupo de casos de infección por VIH manejados en el hospital de referencia en infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” durante el año 2023, donde además se estableció la prevalencia de *Cryptococcus*, se evaluó la carga viral en estos pacientes y se analizó la asociación estadística entre estas variables.

Con respecto a la prevalencia de *Cryptococcus* del 14,0% encontrada en el año 2023 en los pacientes con infección por el VIH seleccionados en este estudio, este dato refleja la persistencia de la criptococosis como una IO relevante en poblaciones inmunocomprometidas, y aunque el país ha avanzado en el manejo del VIH, la criptococosis sigue siendo un desafío clínico por resolver. Comparado con otras regiones, Ecuador presenta una prevalencia intermedia, sin embargo, este resultado resalta la importancia de fortalecer estrategias de prevención y diagnóstico temprano de la criptococosis en el país.

Al contrastar la prevalencia observada con la encontrada en otros países como Nigeria, donde es endémica y muy alta la incidencia de infección por VIH (Ocupa los cinco primeros lugares a nivel mundial), Shuaib y col. (44) al evaluar la seroprevalencia del antígeno criptocócico (CrAg), encontraron que ésta fue del 10,04% en 229 PVVIH, menor a la observada en esta cohorte ecuatoriana. Asimismo, en el Congo, Zono y col. (32) evaluaron la prevalencia de criptococosis sérica y meníngea en pacientes ambulatorios con enfermedad avanzada por VIH ($\text{TCD4}^+ < 200$ células/ mm^3), encontrando en 262 individuos incluidos, un 18% de positividad para CrAg sérico y

de éstos un 50% de prevalencia de meningitis criptocócica. Una prevalencia considerada muy alta al comparar con el resto de los países.

El estudio en Brasil llevado a cabo por Negri y col. (45) estimó la prevalencia de la antigenemia criptocócica en pacientes con VIH/SIDA y su precisión en el diagnóstico de criptococosis, demostraron una prevalencia desde marzo de 2015 a julio de 2017 del 13,0%, entre 230 pacientes evaluados; hallazgo muy similar al del presente estudio. Los factores asociados con la antigenemia criptocócica incluyeron fiebre, vómitos, convulsiones y falta de TAR. En el presente estudio no se valoraron los factores predisponentes a la confirmación de infección por *Cryptococcus*, lo que podría representar una limitación para el entendimiento de las causas secundarias a la positividad de esta infección, asumiendo como primaria la infección por VIH *per se*, por lo que se recomienda incluirlos en estudios futuros.

La epidemiología y prevalencia de la criptococosis varían según la ubicación geográfica, el acceso a los servicios de salud y la disponibilidad de TAR. En este estudio al contrastar la prevalencia encontrada, queda claro la variabilidad observada en los diferentes países en especial en regiones con altas tasas de VIH, donde la criptococosis del sistema nervioso central es una complicación frecuente y potencialmente fatal de la infección por VIH, mientras que la criptococosis pulmonar es una micosis oportunista agresiva en pacientes inmunodeprimidos, pero se observa cada vez con mayor frecuencia en pacientes inmunocompetentes, tal como lo mencionan Hsiao y col. (46) al comparar el diagnóstico de laboratorio, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la criptococosis pulmonar y del sistema nervioso.

Los estudios epidemiológicos indican que esta enfermedad es más común en áreas con recursos limitados y elevada prevalencia de VIH. En países de ingresos bajos y medianos, como aquellos en África subsahariana y algunas partes de Asia, donde la incidencia de criptococosis es considerablemente mayor que en países desarrollados. Esto se debe a factores como la limitada accesibilidad a la atención médica, la vulnerabilidad inmunológica de los pacientes y las condiciones ambientales propicias para la proliferación de *Cryptococcus neoformans* (47). Al determinar la cantidad de partículas virales del VIH presentes en la sangre de los pacientes con infección por *Cryptococcus* se encontró que el 98,4% de los pacientes tenían la carga viral detectable en un rango variable y 52,7% de éstos tenían una carga viral significativamente alta (>10.000 copias/mL); mientras que en el 1,6% de éstos, no fue detectable su carga viral. Estos hallazgos sugieren que los pacientes pudieran tener un acceso con cobertura limitada al tratamiento

antirretroviral o tienen muy poca adherencia al tratamiento, lo que constituye en muchos países, uno de los principales factores de riesgo para que la criptococosis siga siendo una causa importante de morbi-mortalidad (48).

En los PVVIH seleccionados con pruebas diagnósticas negativas para *Cryptococcus*, se observó que la frecuencia de la carga viral fue indetectable en el 93% de los pacientes del estudio, sugiriendo un control de la infección por VIH probablemente por la TAR; no obstante, en este estudio no se evaluó el tratamiento ni la adherencia a la TAR y podría recomendarse incluir este dato en estudios posteriores. Lo que queda demostrado y corrobora lo encontrado en estos pacientes que presentaron positividad para la infección por *Cryptococcus*, es que son PVVIH, con cargas virales muy altas, confirmando lo que establecen estudios previos, como el realizado por López-Mora y col. (49) al analizar el tratamiento de la infección por *Cryptococcus spp*, como una medida clave para mantener el control del VIH y mejore el recuento de linfocitos TCD4+.

Asimismo, en Argentina, un estudio observacional de Lamberto y col. (50) en un grupo 154 PVVIH adultos, admitidos en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de criptococosis meníngea demostró que los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron fueron comparables en edad y sexo y la falta de tratamiento antirretroviral previo (TAR), TCD4+ <100 células/ μ l, carga viral muy alta y un *score* pronóstico de PVVIH ≥ 8 puntos, requerir ventilación mecánica (VM), sufrir insuficiencia respiratoria, renal, disfunción neurológica o sepsis, podrían estar asociados estuvieron asociados con un mayor riesgo de mortalidad.

La criptococosis se reconoce cada vez más entre las personas, independientemente de si tienen o no VIH. Este cambio en la epidemiología se ha registrado en los últimos años, lo que ha impulsado un estudio más profundo y una comprensión más amplia de las manifestaciones de la enfermedad y los factores de riesgo. En este estudio se encontró que el 1,6% de los pacientes con infección por *Cryptococcus* tenían carga viral no detectable, hallazgo que llama la atención, sin embargo, aunque es menos común, los PVVIH y carga viral indetectable aún pueden desarrollar infección por *Cryptococcus*, especialmente si tienen la inmunidad comprometida con bajos contajes de células TCD4+ o alguna otra condición que afecte su inmunidad celular, tal como lo demostraron Rodríguez y col. (51) en pacientes de Cuba.

Se recomienda a partir de este hallazgo, incluir en investigaciones posteriores el estado inmunitario o el contaje de células TCD4+ de estos pacientes a fin de hacer una correcta interpretación de estos hallazgos y un seguimiento exhaustivo del paciente, lo que además aportaría a la epidemiología

local de la criptococosis en Ecuador. También, Shi y col. (52) refieren que se ha demostrado que la disponibilidad de pruebas de detección rápida influye en la identificación y manejo oportuno de IO en los pacientes con VIH, así como las condiciones socioeconómicas, factores como pobreza y acceso a servicios de salud, impactan la incidencia de infecciones oportunistas en individuos con carga viral alta, tal como se evidenció en el presente estudio, donde el 98,4% de los pacientes con *Cryptococcus* tenían carga viral de VIH detectable y significativamente alta.

A pesar de la accesibilidad de ensayos rápidos para el diagnóstico de VIH y el progreso sustancial en la eficacia y disponibilidad del TAR, la enfermedad avanzada por VIH (EAV) con altas cargas virales sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. En Argentina, se estima que hay 140.000 PVVIH, y aproximadamente el 13% desconoce su estado serológico. Además, en la provincia de Buenos Aires, el 35% de las PVVIH recién diagnosticadas se identifican durante una etapa avanzada de la enfermedad (53).

Según las definiciones de la OMS, la EAV se define como tener un recuento de células TCD4+ por debajo de 200 células/ μ L o con estadios clínicos III/IV. Debido a la inmunosupresión grave, las personas con EAV tienen el mayor riesgo de desarrollar IO, incluidas la criptococosis, infecciones altamente endémicas en las Américas, especialmente en países como Brasil, Argentina y Ecuador (54). Es válido proponer en este punto, realizar un seguimiento exhaustivo a la presente cohorte con la finalidad de prevenir su evolución a un estadio clínico más avanzado y valorar el fracaso virológico y sus causas.

Al determinar la asociación entre *Cryptococcus* y la carga viral en pacientes con VIH en el grupo de pacientes seleccionado, se evidenció que casi todos los pacientes (98,4%) con una carga viral detectable de VIH, también presentaron infección por *Cryptococcus*, encontrándose una asociación estadística muy alta entre estas variables, lo que permitió, no solo confirmar la hipótesis de trabajo, sino que corrobora lo demostrado en otros países con alta incidencia de VIH, tal es el caso del estudio de Shuaib y col. (44) donde se encontró una relación significativa entre la infección criptocócica y las cargas virales altas en pacientes nigerianos con VIH. Cortés y col. (55) abordaron esta problemática en el contexto colombiano, proponiendo una guía de práctica clínica dirigida al personal de la salud involucrado en la atención de PVVIH en ese país.

Tomando en conjunto todos los resultados de este estudio, destacan la prevalencia de *Cryptococcus* en cifras intermedias en los pacientes con VIH estudiados, sin embargo, se evidencia un riesgo elevado de IO en esta población. De igual forma, la identificación de altas cargas virales en casi la

totalidad de los casos positivos a *Cryptococcus*, refuerza la hipótesis de que la inmunosupresión severa facilita la aparición de criptococosis. Además, la asociación significativa entre carga viral elevada y presencia de *Cryptococcus* sugiere la necesidad de estrategias integradas para la detección temprana, tratamiento oportuno y optimización del manejo antirretroviral en estos pacientes, con el fin de reducir la morbilidad asociada. Estos resultados subrayan la importancia de implementar protocolos clínicos específicos en poblaciones de alto riesgo. En Ecuador los antecedentes descritos por Velastegui-Mendoza y col. (11) y Zambrano-Castro y col. (56) evidencian la importancia de estas acciones.

Los programas de detección y tratamiento del AgCr ahorran costos y salvan vidas, suponiendo que el tratamiento preventivo tenga una eficacia del 77% en la prevención de la muerte, y podrían ser adoptados e implementados por los ministerios de salud para reducir la mortalidad en personas con VIH avanzado. Incluso en programas de prueba y tratamiento del VIH donde no se realizan pruebas de células TCD4+ y la prevalencia del AgCr es de tan solo el 1,4%, la detección del AgCr es rentable. La criptococosis en pacientes con VIH demanda una atención integral y coordinada entre múltiples especialidades para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de quienes la padecen (57).

Los hallazgos obtenidos en esta investigación aportan información clave para fortalecer el conocimiento y la gestión de esta patología, destacando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para enfrentar los desafíos clínicos y de laboratorio. Asimismo, subrayan la importancia de un seguimiento riguroso y una atención colaborativa para optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos.

Conclusiones

La prevalencia de *Cryptococcus*, en el grupo de pacientes del Hospital de Infectología con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el año 2023 fue de 14,0%, representando un riesgo incrementado de infección oportunista en la cohorte de pacientes estudiados, que amerita seguimiento y vigilancia.

La carga viral de Virus de Inmunodeficiencia Humana en los pacientes con infección confirmada por *Cryptococcus* fue significativamente alta, sugiriendo la presencia de factores de riesgo descritos en otros grupos poblacionales que deben ser abordados. Asimismo, se demuestra asociación entre la detección de *Cryptococcus* y la carga viral detectable del Virus de

Inmunodeficiencia Humana, lo que corrobora la patogénesis de *Cryptococcus* como infección oportunista en los pacientes estudiados.

Recomendaciones

Para fortalecer los hallazgos encontrados en la presente investigación es necesario incluir la evaluación de la inmunidad celular especialmente el conteo de células TCD4+ como un parámetro adicional para valorar la vulnerabilidad a infecciones oportunistas, comparando, asimismo, con cohortes internacionales donde se evaluó la prevalencia y otros factores regionales que puedan influir según las condiciones de acceso a la salud y al tratamiento antirretroviral, entre otros.

Analizar la relación entre carga viral indetectable y persistencia de inmunodepresión y promover el diagnóstico precoz de criptococosis y la implementación de pruebas de detección temprana de antígeno de *Cryptococcus* en pacientes con VIH, incluso con carga viral indetectable, investigando, además, el impacto de la profilaxis antifúngica en pacientes con VIH y riesgo de criptococosis.

Referencias

1. Hedayatpour S, Albonijim A, Avila J. Pneumocystis jirovecii Pneumonia and HIV-Associated Nephropathy in Acute HIV Infection. *Cureus*. 2024;16(9): e69189. doi: 10.7759/cureus.69189. PMID: 39398652; PMCID: PMC11469659.
2. Organización de las Naciones Unidas. Informe mundial de ONUSIDA sobre el estado del SIDA 2024. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/factsheet#:~:text=Desde%202010%2C%20las%20nuevas%20infecciones,de%20370%20000%20para%202025>.
3. Zimmet AN, Cullen GD, Mische L, Deftos M, Bogler Y, Nguyen NL, et al. Disseminated cryptococcosis with gastrointestinal involvement and false-negative cryptococcal antigen testing due to postzone phenomenon: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):217. doi: 10.1186/s12879-023-08141-y. PMID: 37024821; PMCID: PMC10080792.
4. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal Antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting Cryptococcal Meningitis in adults living with Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic

- Test Accuracy Studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1268-1278. doi: 10.1093/cid/ciaa1243. PMID: 32829406; PMCID: PMC8522332.
5. 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*. 2023;23(1): e1. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00597-7. PMID: 36049486; PMCID: PMC9701154.
 6. Tatli Kiş T, Yildirim S, Biçmen C, Yücel N, Kirakli C. Coexistence of Cryptococcal Fungemia and Pneumocystis jirovecii Pneumonia in an HIV-Infected Patient: A Case Report. *Curr HIV Res*. 2023;21(4):259-263. doi: 10.2174/011570162X254084231016192302. PMID: 37877566.
 7. Acharya S, Allam RR, Karanjkar VK, Rathod D, Mahajan R, Deshpande P, et al. Implementation of point-of-care testing and prevalence of cryptococcal antigenaemia among patients with advanced HIV disease in Mumbai, India. *BMJ Open*. 2023;13(6): e070500. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070500. PMID: 37349096; PMCID: PMC10314426.
 8. Woldegeorgis BZ, Asgedom YS, Habte A, Kassie GA, Badacho AS. Highly active antiretroviral therapy is necessary but not sufficient. A systematic review and meta-analysis of mortality incidence rates and predictors among HIV-infected adults receiving treatment in Ethiopia, a surrogate study for resource-poor settings. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1735. doi: 10.1186/s12889-024-19268-1. PMID: 38943123; PMCID: PMC11214252.
 9. Aveiro AC, Fretes Lezcano VA, Real Delor RE, Marín Ricart MRL. Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020. *Rev. Nac*. 2022; 13(1):76-87. Disponible en: <https://www.revistadelnacional.com.py/index.php/inicio/article/view/41>
 10. Moran DA. Prevalence of Opportunistic Infections in Treatment-Naive HIV Patients in a Secondary Care Center. *Cureus*. 2024;16(11): e73297. doi: 10.7759/cureus.73297. PMID: 39524164; PMCID: PMC11548917.
 11. Velastegui-Mendoza M, Valero-Cedeño N, Salazar-Serrano P, Herrera-Tutiven J. Monoterapia VS terapia combinada de Criptococosis en pacientes con VIH: Una experiencia para analizar. *Polo del Conocimiento*. 2020; 4(7): 271-287. doi: <https://doi.org/10.23857/pc.v4i7.1034>

12. Puumala E, Fallah S, Robbins N, Cowen LE. Advancements and challenges in antifungal therapeutic development. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(1): e0014223. doi: 10.1128/cmr.00142-23. PMID: 38294218; PMCID: PMC10938895.
13. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Situación Epidemiológica de VIH/sida en el Ecuador. 2024. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/04/INFORME-ANUAL-DE-VIH-2022_MSP.pdf
14. Trecourt A, Rabodonirina M, Donzel M, Chapey-Picq E, Bentaher A, Dupont D, et al. *Cryptococcus neoformans/gattii* and *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infections on tissue sections: Diagnostic pitfalls and relevance of an integrated histomolecular diagnosis. *Med Mycol.* 2024; 63(1): myae126. doi: 10.1093/mmy/myae126. PMID: 39732625; PMCID: PMC11735191.
15. Skipper CP, Hullsiek KH, Cresswell FV, Tadeo KK, Okirwoth M, Blackstad M, et al; ASTRO-CM and RifT Study Teams. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality in HIV-associated cryptococcal and tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2022; 122:785-792. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.035. PMID: 35843498; PMCID: PMC9653033.
16. Hu K, O'Neil TR, Baharlou H, Austin PJ, Karrasch JF, Sarkawt L, et al. The spatial biology of HIV infection. *PLoS Pathog.* 2025; 21(1): e1012888. doi: 10.1371/journal.ppat.1012888. PMID: 39854613; PMCID: PMC11760614.
17. Fuge TG, Tsourtos G, Miller ER. Factors affecting optimal adherence to antiretroviral therapy and viral suppression amongst HIV-infected prisoners in South Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):5. doi: 10.1186/s12981-022-00429-4. PMID: 35093100; PMCID: PMC8800260.
18. Gómez C, Madrigal-Cadavid J, Giraldo P, Abad JM, Serna JAo, Segura Á et al. Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. *Hospital agrícola.* 2022; 46(5): 282-289. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11834>.
19. Carrillo J, Chiu L, Robles M, Moreira-Holguín JC. Predictores de la coinfección toxoplasmosis cerebral/VIH por sexo, registrados en hospitales públicos en Guayaquil, Ecuador. *Revista Universidad y Sociedad.* 2019; 11(4), 361-369. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202019000400361&lng=es&tlng=pt.

20. Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and Analysis of Data from Laboratory-Based Surveillance. *J Fungi (Basel)*. 2018; 4(1):32. doi: 10.3390/jof4010032. PMID: 29494502; PMCID: PMC5872335.
21. Corrêa Pinheiro M, Dos Reis DST, de Brito MTFM, Simões Quaresma JA. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. *Acta Trop*. 2019; 197:105023. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.05.014. PMID: 31181189.
22. Guess TE, Rosen JA, McClelland EE. An Overview of Sex Bias in *C. neoformans* Infections. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(2):49. doi: 10.3390/jof4020049. PMID: 29670032; PMCID: PMC6023476.
23. Kushima H, Ishii H. Cryptococcosis. *Med Mycol J*. 2025; 66(1):27-31. doi: 10.3314/mmj.25.001. PMID: 40024791.
24. Wang Y, Li Z, Liu Y, Ding Y, Wang Z. Molecular epidemiology and distribution of *Cryptococcus neoformans* in human immunodeficiency-positive patients in China. *J Int Med Res*. 2024;52(12):3000605241286992. doi: 10.1177/03000605241286992. PMID: 39703986; PMCID: PMC11662326.
25. Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and factors associated with virological treatment failure among children and adolescents on antiretroviral therapy attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(2):131-140. doi: 10.1093/jpids/piaa030. PMID: 32463083.
26. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):493-514. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.012. PMID: 34016288.
27. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles. MSP; 2023. Plan Estratégico Nacional Multisectorial para la Respuesta al VIH/SIDA, ITS y hepatitis-virales 2023-2025 (PENM). Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/04/PENM_Plan_Estrategico_Nacional_Multisectorial_para_la_Respuesta_al_VIH_sida_ITS-y-hepatitis-virales_2023_2025.pdf
28. Organización de las Naciones Unidas. ONUSIDA. Estrategia mundial contra el SIDA 2021-2026: Acabar con las desigualdades, Acabar con el SIDA. 2021. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/Global-AIDS-Strategy-2021-2026>

29. Moreno Guambo EL, Viteri Rojas AM, Suquillo Anaguano JF, Campoverde Espinoza RR. Factores de riesgo de Criptococosis en paciente inmunodeprimidos VIH. *RECIMUNDO*. 2022; 6(2):309-17. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.309-317](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.309-317)
30. Baron Ramos MA, Rodriguez Roca JS, Lanseros Tenllado J, Fábregas Ruano MT. Complicaciones infecciosas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicine*. 2022; 13: 3337-3344. Doi: <https://10.1016/j.med.2022.05.020>.
31. Loghin II, Vâță A, Mihai IF, Silvaș G, Rusu ȘA, Luca CM, et al. Profile of Newly Diagnosed Patients with HIV Infection in North-Eastern Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(3):440. doi: 10.3390/medicina59030440. PMID: 36984440; PMCID: PMC10056804.
32. Zono BB, Sacheli R, Kasumba DM, Situakibanza HN, Mavanga A, Anyshayi JM, et al. Screening for cryptococcal antigenemia and meningeal cryptococcosis, genetic characterization of *Cryptococcus neoformans* in asymptomatic patients with advanced HIV disease in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Sci Rep*. 2024; 14(1):29959. doi: 10.1038/s41598-024-80772-w. PMID: 39622937; PMCID: PMC11612378.
33. Song W, Liu L, Qi T, Wang Z, Tang Y, Sun J, et al. Analysis of intracranial lesions in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025; 15:1446470. doi: 10.3389/fcimb.2025.1446470. PMID: 39963413; PMCID: PMC11830730.
34. Vo LT, Phan DQ, Nguyen PH, Gyan A, Vuong NM, Nguyen TNL, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of opportunistic infections in advanced HIV disease patients among men who have sex with men in Vietnam: A prospective cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):271. doi: 10.1186/s12879-025-10679-y. PMID: 40001047; PMCID: PMC11863644.
35. Muhie NS. Incidence Rate, Survival Rate, and Predictors for Virological Failure Among Adult TB/HIV Coinfected Clients. *J Trop Med*. 2025; 2025:2011556. doi: 10.1155/jotm/2011556. PMID: 39990258; PMCID: PMC11846676.
36. Tayong GFE, Sander M, Vuchas C, Samje M, Kum V, Enokbonong P, et al. HIV viral load suppression rates among adults and children living with HIV in the North West Region of

- Cameroon: A call for action! *PLoS One*. 2025; 20(1): e0316399. doi: 10.1371/journal.pone.0316399. PMID: 39888931; PMCID: PMC11785274.
37. Haro Sarango A, Chisag Pallmay E, Ruiz Sarzosa J, Caicedo Pozo J. Tipos y clasificación de las investigaciones. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias*. 2024; 5(2): 956–966. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i2.1927>
38. Fernández- Matías R. El Cálculo del Tamaño Muestral en Ciencias de la Salud: Recomendaciones y Guía Práctica. *MOVE*. 2023;5(1):481-503. Disponible en: <https://publicaciones.lasallecampus.es/index.php/MOVE/article/view/915>
39. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
40. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
41. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento sustitutivo del reglamento para la aprobación y seguimiento de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistenciales para la Salud (CEAS). Acuerdo Ministerial 00005-2022. Quinto Suplemento N° 118 - Registro Oficial. Disponible en: <https://ceish.itsup.edu.ec/acuerdo.php>
42. Apollo Hospital. España. Carga viral del VIH: propósito, procedimiento, interpretación de resultados, valores normales y más. 2024. Disponible en: <https://www.apollohospitals.com/es/corporate/diagnostics-investigations/hiv-viral-load/>
43. Ifiora GC, Sule I, Ekarika E, Opara CD, Adebayo H. Systematic Review of Cryptococcus neoformans Seroprevalence, Antifungal Susceptibility, and Pathogenesis in Patients With HIV/AIDS on Combination Antiretroviral Therapy in Abuja, Nigeria. *Cureus*. 2025;17(4): e81698. doi: 10.7759/cureus.81698. PMID: 40330355; PMCID: PMC12050352.
44. Shuaib BI, Momodu A, Momodu F, Agada BH. Sero-prevalence of cryptococcal antigen and its immune-virological correlates in HIV-1 positive individuals: a prospective cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2025; 22(1):41. doi: 10.1186/s12981-025-00738-4. PMID: 40181424; PMCID: PMC11966920.

45. Negri ACG, Nunes MO, Lima GME, Venturini J, de Oliveira SMDVL, Lazera MDS, et al. Prevalence of Cryptococcal Antigenemia and Lateral Flow Assay Accuracy in Severely Immunosuppressed AIDS Patients. *J Fungi (Basel)*. 2024; 10(7):490. doi: 10.3390/jof10070490. PMID: 39057375; PMCID: PMC11278224.
46. Hsiao PJ, Cheng H, Kao YH, Wang YH, Chiu CC, Chiang WF, et al. Comparison of laboratory diagnosis, clinical manifestation, and management of pulmonary cryptococcosis: Report of the clinical scenario and literature review. *Clin Chim Acta*. 2022; 524:78-83. doi: 10.1016/j.cca.2021.11.017. PMID: 34843703.
47. Kajeekul R, Mekawichai P, Chayakulkeeree M. Clinical Features of Cryptococcal Meningoencephalitis in HIV-Positive and -Negative Patients in a Resource-Limited Setting. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9(9):869. doi: 10.3390/jof9090869. PMID: 37754977; PMCID: PMC10532421.
48. Tao Z, Pu Q, Shen Y, Zhang S, Wang C, Hu Z, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary and extrapulmonary cryptococcosis. *BMC Infect Dis*. 2024; 24(1):1018. doi: 10.1186/s12879-024-09895-9. PMID: 39304813; PMCID: PMC11414175.
49. López Mora E, Espinoza Rojas J, Dabanch Peña J, Vieille Oyarzo P, Cruz Choappa R. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Cryptococcus* spp. *Rev Chil Infectol*. 2022; 39(6): 725-730. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182022000600725>.
50. Lamberto Y, Saúl P, Gregori-Sabelli R, Sánchez-Cunto M, Chediack V, Cunto E. Criptococosis meníngea en pacientes viviendo con HIV experiencia en cuidados intensivos. *Medicina*. 2024; 84(2): 256-260. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000300256&lng=es.
51. Rodríguez CM, Urra N, Arronte M, Montesino J. Infección por criptococos en el VIH-Sida. *Rev Ciencias Médicas*. 2017;21(2): 135-142. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000200019&lng=es.
52. Shi M, Qin Y, Chen S, Wei W, Meng S, Chen X, et al. Characteristics and risk factors for readmission in HIV-infected patients with *Talaromyces marneffe*i infection. *PLoS Negl*

- Trop Dis. 2023;17(10): e0011622. doi: 10.1371/journal.pntd.0011622. PMID: 37816066; PMCID: PMC10564132.
53. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dirección de Respuesta al VIH ITS. Hepatitis virales y tuberculosis. Boletín N 40 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina, 2022. 2023. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-11/boletin-ndeg-40-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina.pdf>
54. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Lindsley MD, et al. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9(5):558. doi: 10.3390/jof9050558. PMID: 37233269; PMCID: PMC10218911.
55. Cortés JA, Valderrama-Rios MC, Lizarazo J, Millán-Oñate J, Diaz-Brochero C, Quintero C, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH. *Infect*. 2024; 28(1): 45-67. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922024000100045&lng=en.
56. Zambrano-Castro D, Cepeda-Zambrano H, Sánchez-Giler S, Marcillo J, Florencia K. Sepsis por *Cryptococcus neoformans* en paciente VIH positivo. *Revista científica INSPILIP*. 2018; 2(2). Doi: <https://doi.org/10.31790/inspilip.v2i2.102>
57. González A, Salas Contreras FH, Romero Galabay IM. Criptococosis del sistema nervioso central en pacientes con VIH: revisión de la literatura. *Religación*. 2024; 9(42): e2401291. <https://doi.org/10.46652/rgn.v9i42.1291>