



Recepción: 11 / 05 / 2019

Aceptación: 18 / 06 / 2019

Publicación: 05 / 07 / 2019



Ciencias de la salud

Artículo de investigación

***Monoterapia VS terapia combinada de Criptococosis en pacientes con VIH: Una experiencia para analizar***

***Monotherapy VS combined therapy of Cryptococcosis in patients with HIV: An experience to analyze***

***Monoterapia VS terapia combinada de criptococose em pacientes com HIV: uma experiênciã para analisar***

María Aurora Velástegui-Mendoza <sup>I</sup>

[mavelastegucz5@gmail.com](mailto:mavelastegucz5@gmail.com)

Nereida Josefina Valero-Cedeño <sup>II</sup>

[nereida.valero@unesum.edu.ec](mailto:nereida.valero@unesum.edu.ec)

Patricio Javier Salazar-Serrano <sup>II</sup>

[patosala27@hotmail.com](mailto:patosala27@hotmail.com)

Juan David Herrera-Tutiven <sup>IV</sup>

[jdherreracz5@gmail.com](mailto:jdherreracz5@gmail.com)

Correspondencia: [mavelastegucz5@gmail.com](mailto:mavelastegucz5@gmail.com)

- <sup>I</sup>. Magíster en Gerencia de Servicios de Salud, Diploma Superior en Gestión de Desarrollo de los Servicios de Salud, Médico, Docente de la Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- <sup>II</sup>. PhD. en Inmunología, Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa. Provincia de Manabí- Ecuador.
- <sup>III</sup>. Médico, Hospital León Becerra Camacho y Clínica Alcivar, Guayaquil, Ecuador.
- <sup>IV</sup>. Médico, Hospital Básico de Naranjito Abraham Bitar Dager, Guayas, Naranjito, Ecuador.

## Resumen

La criptococosis es una micosis causada por dos hongos levaduriformes encapsulados del género *Cryptococcus*, ingresa al organismo por vía inhalatoria con diseminación al sistema nervioso central, su prevalencia es mayor en inmunodeprimidos por VIH SIDA. Es una micosis sistémica que afecta en 80% a pacientes inmunocomprometidos, siendo un problema de salud pública en este grupo; por causa de las condiciones ambientales, se propicia el desarrollo de los microorganismos causantes de la criptococosis, que suele aparecer en pacientes con menos de 30 cel/mL en su conteo de linfocitos CD4<sup>+</sup>, deteriorando la calidad de vida y aumentando la mortalidad en estos pacientes. En virtud de esto, se describe la morbilidad por *Cryptococcus neoformans* en pacientes VIH positivo, a través de un estudio observacional, descriptivo de serie de casos en base a fuentes secundarias y casos clínicos de los egresos del Hospital de Infectología de la ciudad de Guayaquil durante el año 2017 y el primer cuatrimestre del año 2018. De 1837 ingresos a esta casa de salud, se encontró una prevalencia de 4,25% (n:78), de los cuales un 1,0% (n:20) de los casos desarrollaron criptococosis meníngea y el 1,6% (n:30) sufrieron complicaciones. El estado de VIH/SIDA es un factor frecuente de infección de criptococosis especialmente si las células TCD4<sup>+</sup> son bajas, como se observó en el 99% de los casos. El predominio de criptococosis meníngea en estos pacientes inmunodeprimidos, evidencia la necesidad de analizar los esquemas divididos en monoterapia y terapia combinada de anfotericina B y la valoración de la disminución en la morbimortalidad presentada en estos pacientes.

**Palabras clave:** Criptococosis; virus de inmunodeficiencia humana; inmunosupresión; terapia farmacológica.

## Abstract

Cryptococcosis is a mycosis caused by two encapsulated yeast fungi of the genus *Cryptococcus*, enters the body by inhalation with dissemination to the central nervous system, its prevalence is higher in immunosuppressed by HIV AIDS. It is a systemic mycosis that affects 80% of immunocompromised patients, being a public health problem in this group; Due to environmental conditions, the development of the microorganisms causing cryptococcosis is encouraged, which usually appears in patients with less than 30 cells / mL in their CD4 + lymphocyte count, deteriorating the quality of life and increasing mortality in these patients . By virtue of this, morbidity due to *Cryptococcus neoformans* in HIV positive patients is described, through an observational, descriptive

study of case series based on secondary sources and clinical cases of discharges from the Hospital of Infectology of the city of Guayaquil during the year 2017 and the first four-month period of the year 2018. From 1837 admissions to this health house, a prevalence of 4.25% (n: 78) was found, of which 1.0% (n: 20) of the cases developed meningeal cryptococcosis and 1.6% (n: 30) suffered complications. HIV / AIDS status is a frequent factor of cryptococcal infection, especially if TCD4 + cells are low, as observed in 99% of cases. The predominance of meningeal cryptococcosis in these immunocompromised patients, evidences the need to analyze the schemes divided in monotherapy and combined therapy of amphotericin B and the assessment of the decrease in morbidity and mortality presented in these patients.

**Key words:** Cryptococcosis; human immunodeficiency virus; immunosuppression; pharmacological therapy.

## Resumo

A criptococose é uma micose causada por dois fungos encapsulados do gênero *Cryptococcus*, que entra no organismo por inalação com disseminação para o sistema nervoso central, sendo sua prevalência mais elevada em imunossuprimidos pelo HIV AIDS. É uma micose sistêmica que afeta 80% dos pacientes imunocomprometidos, sendo um problema de saúde pública nesse grupo; Devido às condições ambientais, o desenvolvimento dos microrganismos causadores da criptococose é encorajado, o que geralmente aparece em pacientes com menos de 30 células / mL em sua contagem de linfócitos CD4 +, deteriorando a qualidade de vida e aumentando a mortalidade nesses pacientes. . Em virtude disso, a morbidade por *Cryptococcus neoformans* em pacientes HIV positivos é descrita, através de um estudo observacional, descritivo de séries de casos baseados em fontes secundárias e casos clínicos de alta hospitalar do Hospital de Infectologia da cidade de Guayaquil durante o ano de 2017 e o primeiro quadrimestre do ano de 2018. A partir de 1837 internações nesta casa de saúde, encontrou-se uma prevalência de 4,25% (n: 78), dos quais 1,0% (n: 20) do casos desenvolveram criptococose meníngea e 1,6% (n: 30) sofreram complicações. O status de HIV / AIDS é um fator frequente de infecção criptocócica, especialmente se as células TCD4 + são baixas, como observado em 99% dos casos. A predominância da criptococose meníngea nesses pacientes imunocomprometidos evidencia a necessidade de análise dos esquemas divididos em monoterapia e terapia combinada de anfotericina B e a avaliação da diminuição da morbimortalidade apresentada nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Criptococose; vírus da imunodeficiência humana; imunossupressão; quimioterapia.

## Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a nivel mundial es un problema para la salud pública en todo el mundo (1). Gracias a las campañas de prevención, y a la implementación del uso de la terapia antirretroviral, se ha logrado disminuir el número de casos en países desarrollados (2). Sin embargo, en países en vías de desarrollo la prevalencia de enfermedades oportunistas, entre ellas las de etiología fúngica o micótica como la criptococosis, histoplasmosis y candidiasis siguen siendo alta, debido, entre otras causas, a la poca adherencia de los pacientes a los medicamentos antirretrovirales (3), el limitado acceso a la asistencia sanitaria, la pobreza y al desconocimiento de la persona portadora de VIH, ya sea por el miedo de realizarse un examen diagnóstico o por total desconocimiento, es lo que hace que sean más vulnerables a diversas enfermedades (4-6). *Cryptococcus neoformans* alcanzó alta notoriedad con el advenimiento de la pandemia de SIDA. La disponibilidad de terapia anti-retroviral altamente efectiva redujo notoriamente la frecuencia en los países desarrollados gracias a la restauración del sistema inmune, sin embargo, en países en vías en desarrollo sigue constituyendo una causa de hospitalización (2).

El mecanismo de contagio, de esta enfermedad, es por medio de la inhalación del hongo que causa la enfermedad (*Cryptococcus neoformans*). Este hongo, se encuentra presente en los ambientes ricos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo (7,8). Esta micosis oportunista, ataca tanto a nivel cerebral, como a nivel meníngeo, pulmonar y sistémico (9). Según estudios realizados, la afectación meníngea por *Cryptococcus neoformans* es la principal causa de muerte en pacientes inmunodeprimidos (10).

El agente etiológico de la criptococosis meníngea, cruza la barrera hematoencefálica por migración transcelular, a través del endotelio cerebral y posteriormente prolifera en el espacio subaracnoideo (11). En la mayoría de los enfermos, se presenta meningoencefalitis, que pueden ser aguda, subaguda o crónica (12). Al realizar el diagnóstico que se forma de infección mortal si no reciben tratamiento específico y cuya muerte puede producirse en cualquier momento, desde semanas hasta varios años después de experimentar los síntomas. (13) En estos pacientes el líquido céfalo raquídeo (LCR) presenta alteraciones inespecíficas y la presión de apertura está elevada con frecuencia (14).

La primera manifestación que se presenta, es la cefalea que se mantiene durante toda su evolución, seguida de irritabilidad, que se incrementa paulatinamente, y viene acompañada de náuseas e incluso vómitos en ocasiones, marcha tambaleante, fotofobia, confusión mental y visión borrosa, fiebre. La rigidez de la nuca (signo de Lewinson), a veces puede ser leve, pero nunca ausente (15). Suelen presentar también hipertensión endocraneal sin presencia de hidrocefalia, en los que puede producirse la pérdida brusca de la agudeza visual. Estas manifestaciones se deben a la reacción inflamatoria producida por los pacientes inmunocompetentes, es habitual la presencia de lesiones granulomatosas denominados “criptococomas”, las cuales se localizan principalmente a nivel de hemisferios cerebrales, aunque también pueden ser vistos en cerebelo o la medula espinal con menor frecuencia. Todas las manifestaciones mencionadas, conllevan a diversas complicaciones como déficit focal por infarto cerebral y demencia (16).

La criptococosis pulmonar, es conocida como la segunda causa más común que provoca micosis pulmonar adquirida, posterior a la producida por *Aspergillus sp.* (17). Desde una colonización asintomática del tracto respiratorio en huéspedes inmunocompetentes, formación de masas, cavidades, derrame pleural (como manifestación crónica), hasta el síndrome de distress respiratorio como manifestación aguda, son considerados patrón clínico de la criptococosis, pero son muy variables (18). Los síntomas generales con los que se presenta el paciente son: tos productiva, disnea y dolor en la pleura (19).

La criptococosis cerebral, en pacientes con VIH, típicamente se manifiesta en clínica con cefalea, fiebre, náuseas, emesis, convulsiones y trastorno de la conciencia secundaria al síndrome de hipertensión endocraneana (20). Estas manifestaciones conllevan principalmente a una hidrocefalia, también a ventriculitis, meningoencefalitis, mielitis, trombosis séptica de senos duros y criptococomas (21).

La criptococosis sistémica, puede ser primaria o secundaria, la criptococosis cutánea primaria (CCP) ha sido definida en la literatura como la identificación del *Cryptococcus neoformans* en la biopsia o el cultivo de la piel, en ausencia de enfermedad diseminada (22). La criptococosis cutánea secundaria (CCS) se presenta por diseminación hematogena del hongo a la piel, lo que ocurre entre el 10-20% de los casos (23). La criptococosis primaria ocurre usualmente en áreas de trauma previo como una lesión por un cuerpo extraño o la mordedura de algún animal (24). Las personas con hobbies u ocupaciones

que las exponen a lesionarse en áreas donde existen excrementos de palomas o detritus de árboles tienen mayor probabilidad de presentar CCP (25).

En los pacientes con VIH, las manifestaciones cutáneas, se presentan como pápulas, nódulos, vesículas, úlceras, lesiones acneiformes, abscesos, senos de drenaje. Son asintomáticas y se debe hacer un diferencial con molusco contagioso, sarcoma de Kaposi, acné, tuberculosis e infección por herpes virus. Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuentes en la cabeza y el cuello (26).

Según la guía clínica de adultos y adolescentes con VIH impartida por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) (10). Hay varias etapas del tratamiento farmacológico para esta enfermedad los cuales son descritos a continuación:

- Fase de inducción: Anfotericina B deoxylato 0,7-1 mg /kg /día por 14 días (AI) + Flucitosina 25 mg/kg oral c/ 6 horas por 2 semanas, en caso de no disponer de Flucitosina asociar Anfotericina B con Fluconazol 400 mg diarios.
- Fase de consolidación: Fluconazol 400 mg/día/VO por ocho semanas (AI).
- Fase de mantenimiento: Fluconazol 200 mg/día/VO. Considerar la suspensión del tratamiento después de un año en pacientes virológicamente controlados con ARV, con CD4+ igual o menos de 100 cél/mm<sup>3</sup>; restaurándolo si los CD4+ disminuyen de 100 cel./mm<sup>3</sup>.

Se compara lo mencionado, con una muestra para corroborar si en Ecuador también la criptococosis meníngea es la principal causa de muerte, o a su vez, la criptococosis cerebral o sistémica y describir cual es el esquema terapéutico de primera línea capaz de reducir la morbilidad en pacientes infectados con VIH y criptococosis, con lo que se analiza un esquema terapéutico basado en monoterapia de anfotericina B y una terapia combinada entre anfotericina B y fluconazol.

## Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal basado en fuentes secundarias, casos clínicos apoyados en una base de datos de los egresos del Hospital de Infectología de la ciudad de Guayaquil "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" durante el año 2017 y el primer cuatrimestre del año 2018. Los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta para la selección de casos en este estudio son: Pacientes ingresados durante el periodo de estudio (enero-diciembre 2017 y enero-mayo 2018),

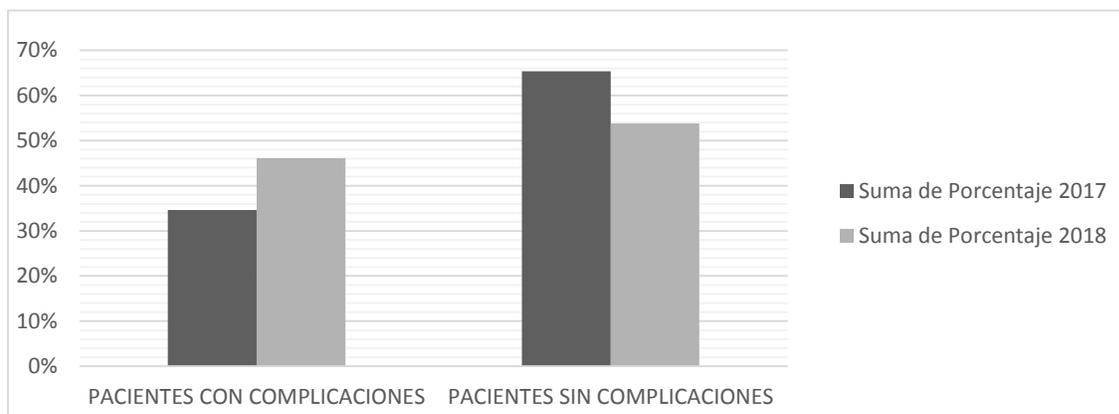
con diagnóstico confirmado de infección por VIH e infección oportunista por *Cryptococcus neoformans* y tratados con monoterapia y terapia combinada de tratamiento, sugeridos por las guías clínicas del MSP del Ecuador.

Los criterios de exclusión para la selección de casos fueron: Pacientes que fallecieron durante el desarrollo de la enfermedad, derivados a otras instituciones o con historias clínicas con falta de datos o registros incompletos.

El total de pacientes, seleccionados e incluidos en estudio fue de 78, utilizando un muestreo no aleatorio, en base a los criterios antes expuestos.

### Resultados

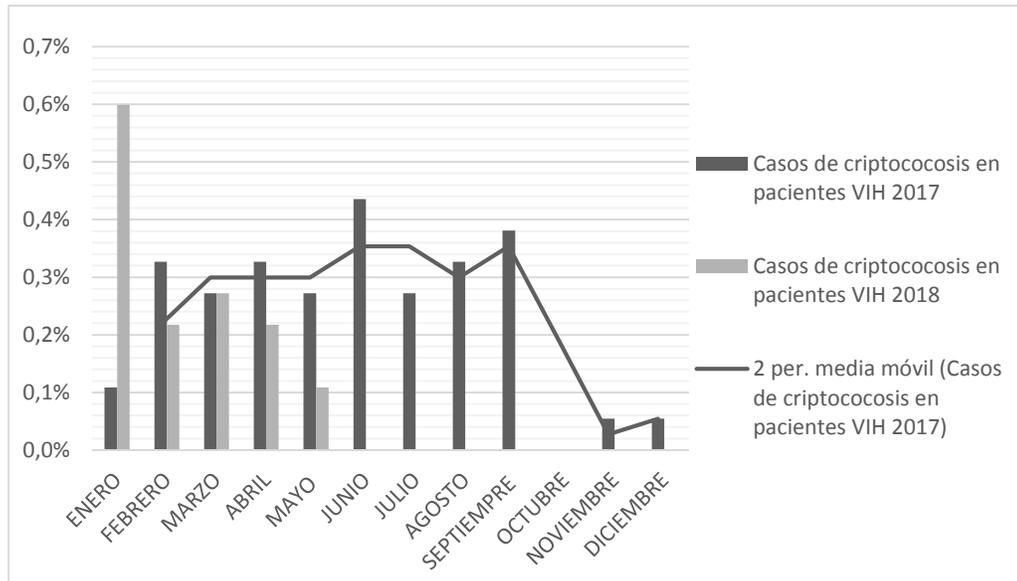
De un universo de 1837 pacientes con VIH – SIDA ingresados durante el periodo del estudio, se seleccionaron 78 de acuerdo a los criterios de inclusión representando una prevalencia para criptococosis de 4, 25% (Fig.1).



**Figura 1: Número de casos que desarrollaron criptococosis. 2017-2018**

**Fuente:** Base de datos de ingresos del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil

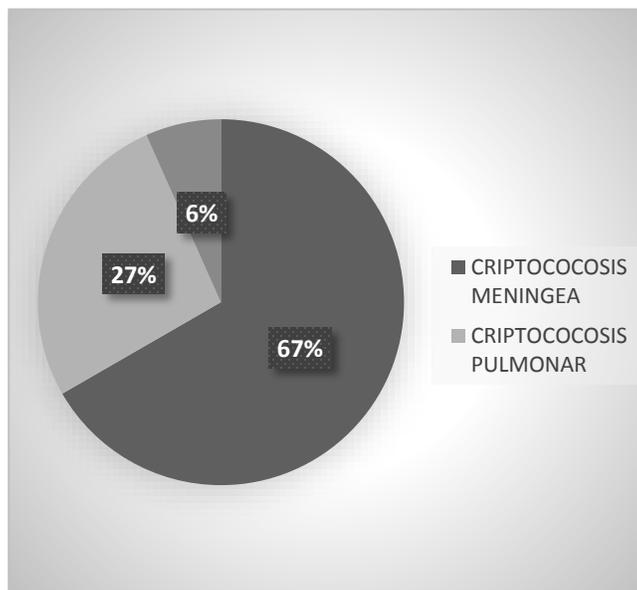
En la figura 2 se puede observar la distribución porcentual de los casos de criptococosis ingresados por mes, evidenciándose un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) de casos en enero de 2018, comparado con el mismo mes en el año anterior y una tendencia a mantenerse durante todo el año, aunque durante el último trimestre del 2017 fue baja.



**Figura 2: Número de casos ingresados mensualmente por criptococosis asociada a VIH.**

**Fuente:** Base de datos de ingresos del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil

La morbilidad media durante el periodo estudiado fue de 6,48%, con una mortalidad y letalidad promedio de 0,02% y 0,30%, respectivamente. En la figura 3 se observa que del 100% de casos totales del estudio, 38,4% (n: 30) presentaron criptococosis y de éstos el 66,6% (n: 20) de los casos fue diagnosticado con la forma meníngea, seguida de criptococosis pulmonar (27%, n:8) y la criptococosis sistémica con el 6% (n:2).



**Fig. 3. Formas clínicas de criptococosis en pacientes VIH Positivos.**

En cuanto a la implementación de la monoterapia o terapia combinada a base de anfotericina B o de este fármaco con fluconazol, respectivamente, se observó una reducción significativa de la morbilidad con ambos esquemas de tratamiento; sin embargo, esta fue de un 35% ( $p < 0,02$ ) en los pacientes que recibieron el esquema combinado y un 20% menos de morbilidad en pacientes que utilizaron anfotericina B en monoterapia (Fig. 4).

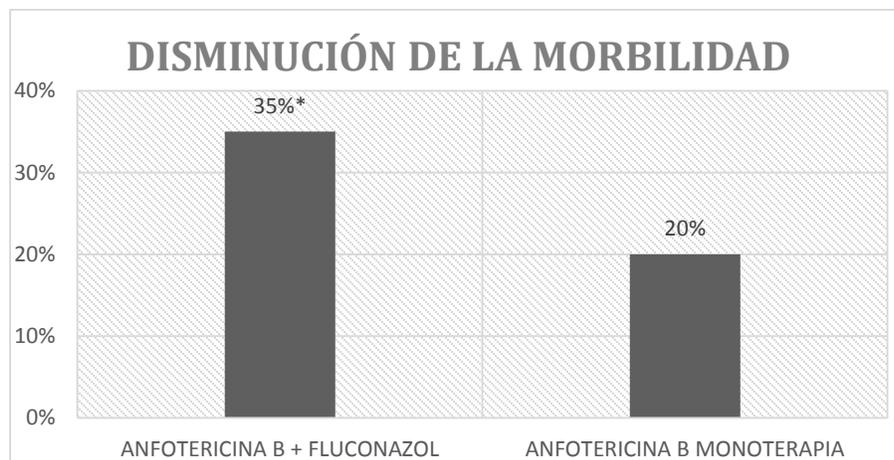


Fig. 4. Disminución de la morbilidad en pacientes VIH Positivos con criptococosis tratados con monoterapia y terapia combinada. \* $p < 0,02$  con respecto a la monoterapia

## Discusión

En este estudio se encontró una prevalencia para criptococosis de 4,25% en pacientes con infección por VIH durante el año 2017 y hasta mayo de 2018 en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil. Del total de casos seleccionados durante el periodo del estudio, 38,4% presentaron criptococosis y de éstos el 67% padecieron la forma meníngea. Se encontró, además, una diferencia marcada entre los esquemas terapéuticos administrados a estos pacientes con base a la anfotericina B en monoterapia o combinada con fluconazol, resultando esta última en una disminución significativa de la morbilidad de estos pacientes, lo que representa una clara ventaja en los pacientes, tal como se ha descrito en trabajos previos (27-35).

En un estudio retrospectivo realizado desde el año 2010 al 2013, se revisaron 62 historias clínicas de pacientes del Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, ingresados con el diagnóstico de VIH/SIDA, el 21%, tenían criptococosis con complicaciones; mientras que cuatro

años después esta casuística se ve incrementada a 38,4%. Así mismo, estos autores encontraron 61% de casos de criptococosis meníngea, y no reportan las formas sistémica y pulmonar, por lo que estos resultados representan una frecuencia menor a lo encontrado en el presente estudio (27).

En un estudio analítico y retrospectivo llevado a cabo desde el año 2008 al 2011, en la Unidad Micología del Hospital de enfermedades Infecciosas “Francisco J. Muñiz”, en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, se analizaron las historias clínicas de 147 pacientes VIH positivos con criptococosis, los resultados mostraron 87% de casos de criptococosis meníngea, 6% con criptococosis cerebral, 4% sistémica y 2% con criptococosis pulmonar, cifras menores a las reportadas en esta investigación (28).

El tratamiento de las infecciones meníngeas por *C. neoformans* en pacientes sin infección por VIH/SIDA está basado en las lecciones aprendidas en la pandemia del SIDA que recomienda el uso de anfotericina B con fluocitosina en la fase de inducción y que, a pesar del tratamiento, tienen una mortalidad entre 15 y 45% (30,32,33). Fluconazol es aplicado como un compuesto en la fase de consolidación o acompañando a anfotericina B en la fase de inducción, pero rara vez como monoterapia en la primera fase del tratamiento (29, 36, 37). Anfotericina B en formulaciones lipídicas podría ser usado por su mayor seguridad renal y es, de hecho, recomendado en el tratamiento de infecciones criptocócicas del SNC en pacientes con trasplante de órganos sólidos, pero su alto costo limita su aplicabilidad (38). Es posible que voriconazol represente una mejor alternativa en ambas fases del tratamiento debido a su buena penetración al SNC, su mayor actividad sobre *C. neoformans* en comparación a fluconazol (CIM<sub>90</sub> 0,12 a 0,25 vs 8-16 µg/ml, respectivamente) y la existencia de varios reportes de eficacia en condiciones extremas (36). Su introducción después de la progresiva desaparición de casos observada en los países desarrollados con la llegada de la terapia anti-retroviral explica la falta de investigaciones comparativas en este escenario. Así, posibles diferencias en eficacia y seguridad entre ambos compuestos requieren de nuevos estudios comparativos.

Podemos inferir con los resultados obtenidos, analizando los estudios utilizados para comparar los resultados, se observa una prevalencia alta del desarrollo de la criptococosis meníngea como punto angular de la mortalidad dentro de esta patología a comparación de sus otras formas clínicas debido a la sintomatología que presenta en pacientes de estas características, por otra parte existe una alta relación entre el VIH/SIDA y la criptococosis permitiendo que esta se desarrolle como criptococosis meníngea a nivel cerebral, se intenta recalcar como punto importante investigar la incidencia posterior

del desarrollo de esta forma clínica de la criptococosis para reconocer si esta presentación de la enfermedad está ligada a alguna causa exógena o endógena específica del paciente además de investigar a nivel nacional la prevalencia de esta patología en hospitales que tengan casos similares de importancia clínica que puedan contribuir al desarrollo de medidas de prevención que puedan ser implementadas en este grupo de pacientes como una campaña de cuidados intensivos, terapia antirretroviral y tratamiento temprano de la criptococosis, esto podría evitar el avance de la enfermedad hasta afectar el cerebro, cabe recalcar que lamentablemente los datos utilizados en el estudio constan en una base de datos limitada ya que no nos da acceso específico a cada caso por lo que los datos obtenidos son netamente numéricos.

En base a los resultados obtenidos y a estudios realizados en grupos homogéneos de pacientes que fueron atendidos con dos esquemas terapéuticos divididos entre anfotericina B combinada con fluconazol y monoterapia de anfotericina B, se evidencian efectos similares afianzando la hipótesis que postula que la terapia combinada presenta un mayor éxito al momento de tratar la criptococosis en pacientes VIH positivos y que ayudan a reducir notablemente el desarrollo de complicaciones indeseadas, tomando en cuenta que la mayoría de los casos de infecciones criptocócicas se presenta en pacientes con infección por VIH/SIDA con inmunosupresión avanzada. La importancia de reducir el tiempo de esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR) radica en que esto podría reducir el tiempo de internación evitando las complicaciones asociadas a esta. En otro tipo de pacientes inmunosuprimidos es menos conocida, pero ha ido aumentando en frecuencia.

La criptococosis meníngea, es la principal y la más prevalente complicación, que se presenta en los pacientes con VIH y criptococosis, seguido de la c. pulmonar y la c. sistémica, que tiene un bajo porcentaje. Por lo tanto, el esquema terapéutico presentado por el MSP del Ecuador, y sobre todo porque el porcentaje de disminución de la morbilidad resultó significativamente menor en los pacientes que recibieron la terapia combinada a base de anfotericina B + fluconazol y consecuentemente menor mortalidad global. Además, según algunos casos analizados los cultivos se negativizaron más precozmente que los correspondientes a los pacientes que recibían anfotericina B sola.

## Referencias Bibliográficas

1. Martín-Mazuelos E, Aller-García A. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(1):40-5
2. Hurtado IC, Lopez P, Osorio MA, López-Medina El. Criptococosis congénita en un neonato expuesto a VIH: presentación de un caso. *Infectio*. 2016;20(2):93-6
3. Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeyer T, Sellers B, Hays A, Patel K, et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):348-55.
4. Offiah CE, Nasser A. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era. *Clin Radiol*. 2016;71(1):9-17.
5. Gómez-Arias B, Zarco-Montero L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011; 27 (1):19-27.
6. Sánchez Giler S, Zambrano Castro D, Martínez Machín G, Fernández Andreu C, Illnait-Zaragozí M. Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop* 2016;68(1).
7. Brizendine K, Pappas P. Cryptococcal meningitis: Current approaches to management in patients with and without AIDS. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(4):229-305.
8. Mónaco LS, Tamayo Antabak N. Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. *Rev Argentina Microbiol*. 2008;40(4):218-221.
9. Díaz S, Cardona Castro N. Criptococosis en pacientes con SIDA: manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica. *CES Medicina*, 2008; vol. 22 (1): 79-88
10. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Guia-at.adultos-vih.pdf. [citado 3 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GUIA-AT.ADULTOS-VIH.pdf>

11. Gomez JLV, Garcia MDLG, Río-Zolezzi A del, Loo-Méndez E, Magis-Rodríguez C, Salcedo-Alvarez RA. Epidemiología del SIDA/VIH en México de 1983 a marzo de 1995. *Salud Pública de México*. 3 de noviembre de 1995;37(6):556-571.
12. ¿Qué es una infección oportunista? el VIH/SIDA. infoSIDA. 2019. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/26/86/-que-es-una-infeccion-oportunista->
13. Holikatti P, Kar N. Psychiatric manifestations in a patient with HIV-associated neurocognitive symptoms and cryptococcal meningitis. *Indian J Psychol Med*. 2012;4(4):381-382
14. Sánchez S, Zambrano D, García M, Bedoya C, Fernández C, Illnait-Zaragozí MT. Molecular characterization of *Cryptococcus neoformans* isolates from HIV patients, Guayaquil, Ecuador. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2017;37(3):425.
15. Galnares-Olalde JA, Loza-Jalil S, Gómez-Peña F, Muñoz-Abraham O, Pavía-Aubry V, de Luna-Gallardo D. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex*. :137-41.
16. Xu X, Pan W, Bi X, Fang W, Chen M, Zhu Y. Comparison of clinical features in patients with persistent and nonpersistent cryptococcal meningitis: twelve years of clinical experience in four centers in China. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(8):625-631
17. Izu Belloso R, Alzaga C, M J, López Fernández I, Neyra P, M J, et al. Criptococosis cutánea primaria en un paciente VIH+. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de diciembre de 1999;90(12):616-9.
18. Hasimoto L, Rodriguez C, Lisboa O, Yano F, Silva T, Martins C. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(3):343-726. ASEI-88-1.pdf [Internet]. [citado 21 de junio de 2018]. Disponible en: <http://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-88-1.pdf>
19. Rodríguez DA, Delgado JM, Durant A. Criptococosis meníngea en pacientes VIH negativo: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud*. 2008;40(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=343835679008>

20. Gómez Arias B, Zarco Montero L. Meningeal criptococcosis: clinical and laboratory characteristics. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27:9-27
21. Lizarazo J, Linares M, Bedout C de, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococcosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007;27(1):94-109.
22. Perfect J, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What we know now. *Fungal Genet Biol*. 2015;78(1):49-54
23. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Can Pérez A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Rev Cubana Invest BiomEd*. 2015;34(3): 254-263.
24. Helou S, Robles A, Arechavala A, Bianchi M, Negroni R. Criptococcosis respiratoria en pacientes VIH positivos. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 126-129
25. González Á, Tobón ÁM. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infectio* 2006; Vol. 10 (4): 279-288.
26. Chico Yépez W. Factores de riesgo para criptococcosis en pacientes con HIV. Tesis de grado. Universidad de Guayaquil. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/14643/1/Factores%20De%20Riesgo%20Para%20Criptococcosis%20En%20Pacientes%20Con%20HIV%20H.pdf>
27. Brizuela Cruz S, Montero Brenes N. Criptococcosis asociado a VIH / SIDA (A propósito de un paciente). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2013; LXX (605) 43-47.
28. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococcosis en los pacientes con SIDA. *Infectio*. 2012; Vol. 16 (S3): 94-99. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70032-2
29. Pappas P, Perfect J, Cloud G, Larsen R, Pankey G, Lancaster D. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 690-699.

30. Lee Y C, Wang J T, Sun H Y, Chen Y C. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 338-345.
31. Shih C C, Chen Y C, Chang S C, Luh K T, Hsieh WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Q J Med* 2000; 93: 245-251.
32. Bennett J E, Dismukes W E, Duma R J, Medoff G, Sande M A, Gallis H. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 30: 126-131.
33. Larsen R A, Leal M A, Chan L S. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 183-187.
34. Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J R, Powderly W G. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
35. Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F, Goldman D L, Graybill J R, Hamill R J. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
36. Johnson L B, Kaufmann C A. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-637.
37. Yong L. Voriconazole: may be an option for treatment of cryptococcal meningitis. *Med Mycol* 2011; 49: 335.
38. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1473-1480.

