



Capítulo 8 - Criptococosis

Dr. Jose Vidal

Médico infectólogo del Instituto de Infectología Emilio Ribas.
Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo. Brasil.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Cryptococcus spp.

I. Etiología y epidemiología

La criptococosis es una micosis invasora causada por levaduras encapsuladas patogénicas de los complejos especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*¹.

A pesar que la clasificación en complejos de especies ha sido recientemente recomendada, existen otras utilizadas en la literatura. *C. neoformans*, variedad grubii (serotipo A, tipo molecular VN I, VN II), causa aproximadamente 95% de los casos de infección humana y tiene distribución mundial. *C. neoformans*, variedad *neoformans* (serotipo D, tipo molecular VN IV) y *C. neoformans* híbrido (serotipo AD, tipo molecular VN III) son primariamente observados en algunos países europeos. *C. neoformans* se encuentra en altas concentraciones en excremento de palomas, nidos de aves y guano, donde pueden permanecer viables por más de dos años. Producen enfermedad principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Históricamente, *C. gattii* (serotipos B y C, tipos moleculares VG I, VG II, VG III, VG IV) ha sido localizado en diversas especies de eucaliptos de áreas tropicales y subtropicales. *C. gattii* produce enfermedad principalmente en individuos inmunocompetentes².

El criptococo es una levadura protegida por una cápsula polisacárida. La patogénesis de la criptococosis causada por *C. neoformans* está determinada principalmente por tres factores: el estado inmunológico del huésped, virulencia de la cepa y el tamaño del inóculo. La infección se produce por la inhalación de



levaduras presentes en el ambiente que han perdido la cápsula y, que, por su pequeño tamaño (<3 nm), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares.

La infección puede seguir tres caminos:

- 1) en un individuo inmunocomprometido, las levaduras proliferan y se diseminan, causando enfermedad clínica;
- 2) se eliminan las levaduras debido a una efectiva respuesta inmunológica del hospedero;
- 3) las levaduras producen complejos en los ganglios linfáticos hiliares y focos pulmonares, permaneciendo quiescentes en esos tejidos.

Este tercer escenario es el más frecuente en pacientes con VIH/SIDA y en trasplantados de órganos sólidos (TOS) y cuando se presenta alguna otra condición de inmunosupresión. En estos pacientes las levaduras quiescentes se replican localmente y se pueden diseminar a otros órganos. Dado que es un microorganismo neurotrófico, el compromiso de meninges es lo más frecuente. Dentro de ese contexto, la meningitis es la manifestación más frecuente y grave de la criptococosis en pacientes con VIH^{2,3}. A fines del siglo XX, la incidencia de la criptococosis aumentó drásticamente, como consecuencia del incremento de individuos inmunocomprometidos producido por la epidemia de VIH/SIDA y los tratamientos inmunosupresores.

Se estima que la meningitis criptocócica produce 223100 casos anualmente y produjo 181100 muertes en las personas que viven con el VIH en 2014, lo que representó el 15% de todas las personas que mueren por muertes relacionadas con el VIH a nivel mundial. La enfermedad criptocócica es infrecuente entre los niños con VIH. América Latina es la tercer región del mundo en número de casos de meningitis criptocócica con 5300 casos anuales y 2400 óbitos por esa enfermedad⁴.

A partir de la disponibilidad progresiva en la región del Tratamiento Antirretroviral (TARV), se produjo una reducción importante del número de casos de meningitis criptocócica en pacientes con VIH⁵. Sin embargo, la meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis oportunista, con una letalidad regional inaceptablemente elevada (~55%), que afecta principalmente a poblaciones más vulnerables. La mayoría de pacientes con VIH y criptococosis tienen recuentos de células CD4 <100 células/mm³.⁶



En los pacientes con Trasplante de Órgano Sólido (TOS), es la tercer Infección Fúngica Invasiva (IFI) con el 8% de los casos (TOS)⁷. ocupando el tercer lugar en frecuencia en estos pacientes. En pacientes trasplantados renales ocupa el segundo lugar en frecuencia seguido por la Aspergilosis. La aparición de la criptococosis en los pacientes con TOS es tardía, entre 13 y 48 meses, siendo más temprana en Trasplante pulmonar y hepático que en los renales⁸.

II. Factores de riesgo

Además de la infección por VIH y TOS, otras condiciones de riesgo para adquisición de criptococosis son: linfomas; leucemias linfocíticas y otros desórdenes linfoproliferativos; linfopenias idiopáticas de células T CD4+; sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea; corticoterapia; diabetes; enfermedad pulmonar crónica; diálisis peritoneal; falla renal; enfermedad crónica del hígado; síndromes de hiper IgM e hiper IgE; y uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab). Estos factores de riesgo pueden coexistir y potenciarse en algunos casos. Por ejemplo, pacientes sometidos a TOS que precisan de diálisis peritoneal, presentan uremia, infección viral crónica y usan alemtuzumab o antitímocito⁹.

III. Formas clínicas

Las criptococosis pueden agruparse en las siguientes tres formas clínicas, que pueden superponerse en pacientes con inmunosupresión grave:

1. *Meningoencefalitis*: es la presentación clínica más frecuente y grave, respondiendo por 80%-90% de los casos, con presentación subaguda¹⁰. Clínicamente presenta; cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y/o alteración del estado de conciencia. Este último es un signo de mal pronóstico y lo ideal es poder hacer el diagnóstico de la enfermedad antes de su aparición⁵. Es importante tener la sospecha temprana en pacientes inmunocomprometidos que consulten por cefalea con o sin fiebre, para permitir el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico.



2. *Infección pulmonar aguda, subaguda o crónica*: esta forma clínica debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las neumonías de pacientes infectados por VIH ya que puede explicar aproximadamente el 10% de las neumonías.
3. *Forma sistémica grave* (anemia, linfadenopatías, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia)¹⁰. En cuanto al compromiso sistémico, un 50% al 70% de pacientes con VIH y criptococosis tienen fungemia; 30% tiene alteraciones oftalmológicas (papiledema, diplopía o pérdida visual secundaria a hipertensión intracraneana).

La afección de la piel, se encuentra hasta en un 6% de los pacientes con VIH con meningitis y evidencia compromiso sistémico. Las lesiones son generalmente múltiples, pleomórficas (pápulas, pústulas, vesículas, nódulos o úlceras) y se debe hacer el diagnóstico diferencial con histoplasmosis y molusco contagioso cuando son pápulas umbilicadas³.

En los pacientes con VIH/SIDA y meningitis por *Criptococo spp.*, la mortalidad se asocia con: carga fúngica elevada (microscopía cuantitativa, cultivos cuantitativos o títulos de pruebas antigénicas elevados); velocidad en la disminución de la carga fúngica; alteración del estado de conciencia; ausencia de pleocitosis en el LCR; compromiso parenquimatoso evidenciado por imágenes; hipertensión intracraneana persistente e infección diseminada^{5,10-13}.

En los pacientes con TOS, las formas de presentación clínica se distribuyen de la siguiente manera: neurológico (42% al 75%), pulmonar (38% al 63%) y fungemia (21% al 37%). La fiebre está presente entre el 40% y 75% de los casos y el compromiso dermatológico entre el 8% y 26% de los casos, principalmente como celulitis, pudiendo confundirse con infección bacteriana¹⁴⁻¹⁶. Puede haber variaciones en la presentación clínica según el tipo de inmunosupresor utilizado. Por ejemplo, los pacientes que utilizan tacrolimus tienen mayor compromiso dermatológico y osteoarticular y menor compromiso neurológico. Algunos autores describen un porcentaje significativamente mayor de enfermedad pulmonar aislada y de enfermedad tardía en pacientes que utilizan regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A), además de una mortalidad menor a los 90 días, comparada con la de pacientes que no utilizan estos medicamentos¹⁴.



IV. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de meningitis criptocócica se realiza mediante cultivo (Sensibilidad ~90% en pacientes con VIH y ~77-83% en pacientes con TOS); identificación directa de levaduras de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR); tinción con tinta china (sensibilidad ~80% en pacientes con VIH y ~60% pacientes con TOS). Los hemocultivos son positivos en el 50% al 70% de los casos, por lo que siempre deben ser realizados^{2,5,17}. Además, el microorganismo puede ser recuperado de diversas muestras clínicas y puede también ser visualizado en la histopatología.

El hallazgo aislado de *C. neoformans* en secreción bronquial debe siempre ser considerado como infección, ya que la presentación clínica y radiológica puede ser similar a la de las neumonías de otras etiologías (tuberculosis, neumoquistosis y neumonías bacterianas^{1,17}). Si se sospecha de compromiso pulmonar, se recomienda realizar lavado broncoalveolar, (LBA) y biopsia pulmonar siempre que sea posible.

El aislamiento de *Cryptococcus* en sangre y muestras respiratorias indica la necesidad de realizar punción lumbar para descartar meningitis, la cual puede ser subclínica.

La detección del antígeno criptocócico (CrAg) en el LCR, el suero o el plasma del paciente se realiza mediante ensayos sensibles que incluyen el enzoinmunoanálisis (EIA) (>90% sensible), el ensayo de aglutinación en látex (LA) (>90% sensibilidad) y el ensayo de flujo lateral (LFA) (>95% sensibilidad)¹⁸. Las pruebas CrAg son accesibles (especialmente la LFA), permiten el diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos y son considerablemente más rápidas. Las pruebas de diagnóstico CrAg LA y EIA requieren una amplia infraestructura de laboratorio con servicios fiables (electricidad, refrigeración, etc.), más formación para realizar las pruebas y una cadena de suministro económica establecida¹⁹.

En pacientes VIH, la presencia de títulos elevados de las técnicas de detección de antígenos (látex > 1:1024; LFA > 1:160) tiene valor pronóstico. Sin embargo, la titulación no ha mostrado beneficio como parámetro de seguimiento terapéutico. Además, estas pruebas permiten el diagnóstico hacer rápidamente el diagnóstico diferencial con meningitis tuberculosa, donde los



perfiles físico químicos del LCR, pueden ser similares^{19,20}.

Las imágenes, son muy importantes en pacientes VIH y TOS con sospecha de meningitis oportunista. Se recomienda, realizar Tomografía Computadada (TC) o resonancia magnética (RM), antes de la punción lumbar. Debido a que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pacientes con lesiones expansivas cerebrales pueden ser inadvertidamente puncionados, con riesgo de herniación cerebral. La RM presenta mayor sensibilidad que la TC para identificar hidrocefalia hipertensiva o alteraciones parenquimatosas (dilatación de los espacios peri vasculares de Virchow-Robin y pseudoquistes mucinosos). Los criptocomas son infrecuentes en pacientes inmunosuprimidos¹¹.

Tabla 1. Recomendaciones Diagnóstico de la Meningitis Criptocócica OMS (21)

Para adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH con sospecha de un primer episodio de meningitis criptocócica, se recomienda

La punción lumbar inmediata con medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la prueba rápida del antígeno criptocócico como enfoque diagnóstico preferido.

Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.

Según el contexto, se recomiendan los siguientes enfoques diagnósticos

Entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la misma

1. Si se dispone de acceso a una prueba de antígenos criptocócicos (prueba de flujo lateral o prueba de aglutinación en látex) y de resultados rápidos (menos de 24 horas): la punción lumbar con prueba rápida de antígenos criptocócicos en LCR es el método diagnóstico preferido.

Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.

2. Si no se dispone de acceso a un ensayo de antígenos criptocócicos y/o no se dispone de resultados rápidos, la punción lumbar con examen del LCR con prueba de tinta china es el enfoque diagnóstico preferido.

Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.



///Continua

Entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada

1. Si se dispone tanto de acceso a una prueba de antígenos criptocócicos como de resultados rápidos (menos de 24 horas), las pruebas rápidas de antígenos criptocócicos en suero, plasma o sangre total son los métodos diagnósticos preferidos.

Recomendación fuerte: evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.

2. Si no se dispone de una prueba de antígenos criptocócicos y/o no se garantiza un acceso rápido a los resultados, es apropiado remitir al paciente rápidamente para una investigación y tratamiento adicionales.

Recomendación firme; evidencia de certeza moderada para adultos y adolescentes y evidencia de certeza baja para niños.

Nota: también deben tenerse en cuenta otras enfermedades que pueden presentar síntomas y signos similares a la meningitis criptocócica (como la meningitis vírica, bacteriana o tuberculosa).

Contraindicaciones Punción Lumbar

- Las contraindicaciones incluyen coagulopatía significativa o sospecha de lesión ocupante de espacio basada en signos focales del sistema nervioso (excluida la parálisis del VI par craneal) o convulsiones recurrentes y, cuando sea posible, confirmada por tomografía computarizada.
- Otras contraindicaciones son una deformidad importante de la columna vertebral y la negativa del paciente tras haber solicitado su consentimiento informado.
- **La elevación de la presión intracraneal no contraindica la punción lumbar en caso de (presunta) meningitis criptocócica.**

Adaptado de Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

V. Tratamiento

1. Tratamiento farmacológico

La combinación de Anfotericina B (AMB) y flucitosina ha demostrado ser la medida más eficaz para eliminar la infección, y mostró un mayor beneficio en términos de supervivencia que el tratamiento con AMB sola. Sin embargo, debido a su costo, la flucitosina no suele estar disponible en entornos con pocos recursos donde la carga de la enfermedad es significativa. Se han estudiado combinaciones de anfotericina B y fluconazol, y se han obtenido mejores resultados que con la anfotericina B sola²²⁻²⁶.

En el año 2022, se realizó en África oriental y meridional el estudio AmBi-



some Therapy Induction Optimization (AMBITION-cm), este estudio, demostró que una dosis única elevada (10 mg/kg) de anfotericina B liposomal, administrada con una base oral de fluconazol y flucitosina, no era inferior al régimen recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 7 días de desoxicolato de anfotericina B más flucitosina para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se ha incorporado a las directrices de tratamiento de la OMS²⁷. Este régimen tendría la misma actividad fungicida que los tratamientos de 14 días actualmente recomendados, con mejor tolerancia, mayor practicidad y beneficios económicos²⁸.

A. Tratamiento de Pacientes infectados por VIH

El tratamiento depende de la forma clínica y gravedad de la enfermedad (Tabla 2). El tratamiento se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento^{27,29}.

El costo elevado es la principal dificultad para el uso de preparados lipídicos en Latinoamérica. Cuando están disponibles, deben ser preferidos, particularmente en pacientes con fallo renal o de elevado riesgo de fallo renal^{23,33}. Estudios clínicos han demostrado que la anfotericina liposomal (AMBL) tiene eficacia micológica superior o similar, eficacia clínica similar con menos eventos adversos (infusionales y nefrotoxicidad), comparada con AMBD²⁶⁻²⁸.

En la práctica diaria, se utiliza el monitoreo cualitativo de los cultivos de LCR, para evaluar la respuesta terapéutica y para la toma de decisión de finalizar la fase de inducción. Aunque estudios recientes no encontraron aumento de la mortalidad en los pacientes que persistían con cultivos positivos³⁰. Desde el punto de vista laboratorial, los cultivos cuantitativos son el método ideal para evaluar la respuesta terapéutica pues identifican la carga fúngica y la velocidad del clearance fúngico, esta metodología no está disponible en todos los centros de América Latina^{12,31}. Alternativamente, existe una forma simple y útil para estimar la carga fúngica, que es el recuento sistemático de levaduras en LCR, donde la presencia de >10 levaduras/ml a la segunda semana de tratamiento se correlaciona en un 98% con positividad de los cultivos; y la presencia de <10 levaduras/ml, con un 36% de positividad en los cultivos¹³.

El final de la fase de inducción debe considerar principalmente, la remisión de los signos y síntomas neurológicos y el control de la hipertensión intracraneana.

**Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica en pacientes con infección por VIH (OMS 2022)**

<p>Terapia de inducción</p> <p>Anfotericina B liposomal dosis única alta (10 mg/kg) con 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día divididos en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día para adultos; 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día)</p> <p>Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y evidencia de certeza baja para niños.</p>
<p>Regímenes de inducción alternativos</p> <p>1. Si no se dispone de anfotericina liposomal: Un ciclo de siete días de Anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y flucitosina (100 mg/kg al día, divididos en cuatro dosis al día) seguido de siete días de fluconazol (1200 mg al día para adultos y 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día). Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada para adultos y evidencia de certeza baja para niños y adolescentes.</p> <p>2. Si no se dispone de una formulación de anfotericina: 14 días de fluconazol (1200 mg al día, 12 mg/kg al día para niños y adolescentes) y flucitosina (100 mg/kg al día, divididos en cuatro dosis al día). Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada Nota: fluconazol y flucitosina es la única pauta oral combinada recomendada y se ha asociado a una menor mortalidad en comparación con anfotericina B desoxicolato y fluconazol (3).</p> <p>3. Si no se dispone de flucitosina: 14 días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, (12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día). Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada</p> <p>4. Si no se dispone de anfotericina B liposomal y flucitosina: 14 días de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, 12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día). Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada Nota: los regímenes que contienen flucitosina son superiores, y deben tomarse medidas para garantizar el acceso a este fármaco.</p>
<p>Consolidación</p> <p>Se recomienda fluconazol (800 mg al día para adultos, 6-12 mg/kg al día para niños y adolescentes hasta un máximo de 800 mg al día) para la fase de consolidación (durante ocho semanas tras la fase de inducción). Recomendación fuerte; evidencia de baja certeza</p>
<p>Mantenimiento</p> <p>Se recomienda fluconazol (200 mg al día para adultos, 6 mg/kg al día para adolescentes y niños) para la fase de mantenimiento hasta la reconstitución inmunitaria (CD4 >200 células/mm³) y la supresión de la carga viral con TAR. Recomendación fuerte; evidencia de alta certeza</p>

Adaptado de Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



En los pacientes con infección VIH y criptococosis, la fase de inducción debe mantener el esquema combinado durante, por lo menos, seis semanas, en función de los parámetros clínicos, micológicos y radiológicos²⁹. Si existen otras alteraciones neuroradiológicas atribuidas a la criptococosis, por ejemplo, la presencia de pseudoquistes mucinosos, se sugiere seguir la misma conducta.

En cuanto a la dosis de fluconazol en la fase de consolidación, es fungistático a 400 mg/día y fungicida a 800 mg/día^{24,25}. Si a las dos semanas del tratamiento en la fase de inducción, el estatus del cultivo es desconocido, se recomienda continuar con 800 mg/día hasta conocer el resultado o completar el tiempo mínimo de consolidación. Cuando el cultivo se torne negativo, se puede disminuir la dosis de fluconazol a 400 mg/día. La dosis de consolidación del fluconazol debe ser de 800 mg/día, en el caso de haber utilizado AMB-D más fluconazol en la inducción.

La fase de mantenimiento de los pacientes infectados por el VIH con control adecuado de la criptococosis (neurológica o no) debe continuar hasta que el paciente cumpla criterios de estabilidad clínica, uso regular de la TARV, recuento de CD4 igual o mayor a 100 células/mm³ y carga viral indetectable, por lo menos, en los últimos tres meses³². El tratamiento de mantenimiento puede ser reintroducido si el recuento de CD4 cae por debajo de 100 células/mm³.

B. Pacientes con Trasplante de Órgano Sólido

Los principios del tratamiento en este grupo de pacientes, son los mismos que el paciente con SIDA, existen algunas diferencias basadas en escasos estudios realizados en el tratamiento de este grupo de pacientes (Tablas 3 y 4). El objetivo del tratamiento en estos pacientes es la erradicación de la infección, preservar la función del injerto, evitando interacciones y toxicidad farmacológica. No está recomendado el uso de AMB deoxicolato elevada toxicidad.

En el tratamiento de la meningitis criptocócica y enfermedad diseminada, se recomienda AMBL o AMBCL asociado a Flucitosina, si esta última no está disponible se debe prolongar la fase de inducción (Tabla 3). El uso de formulaciones lipídicas se asoció con disminución de la mortalidad en un estudio que incluyó 75 pacientes trasplantados³³. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en los pacientes trasplantados renales y por lo tanto es fuertemente recomendado el uso de AMBL.

Los criterios para pasar de la fase de inducción a la de consolidación son:

mejora clínica (resolución de la fiebre y cefalea); control de la hipertensión intracraneana; estabilización de los parámetros bioquímicos en LCR; y cultivo negativo en el examen del día 14. Si hubo alteraciones radiológicas iniciales, debe observarse mejora de los hallazgos radiológicos.

La tasas de recaídas de la infección en los pacientes con TOS, se estiman entre el 1% y el 19% cuando no se utiliza tratamiento de mantenimiento y, aparecen entre los 3 y 5 meses. Por lo tanto, se recomienda tratamiento de mantenimiento para disminuir las recidivas²⁹.

La fase de mantenimiento puede extenderse, dependiendo del grado de inmunosupresión y de la evolución clínica del paciente. Las principales variables para prolongar esta fase más de seis meses son las siguientes: cultivo positivo del LCR después de dos semanas de tratamiento; demora mayor de dos semanas para obtener control clínico; compromiso pulmonar exuberante; utilización de esquemas intensivos de inmunosupresión; ausencia de reducción de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR después de seis meses de tratamiento; y presencia de lesiones focales cerebrales atribuidas a la criptococosis (tabla 3).

133

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica, fungemia y formas diseminadas en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

<p>Tratamiento de inducción</p> <p>Esquemas de elección (por lo menos 2 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none">• AMBL 3-4 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día.• AMBCL 5 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día. <p>Esquemas alternativos</p> <ul style="list-style-type: none">• AMBL 3-4 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).• AMBCL 5 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-III) (por lo menos 2 semanas).• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día ± fluconazol 800 mg/día (B-III) (por lo menos 4 semanas).
<p>Tratamiento de consolidación</p> <ul style="list-style-type: none">• Fluconazol 400-800 mg/día (B-III) (8 semanas).
<p>Tratamiento de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none">• Fluconazol 200-400 mg/día (B-III) (6 a 12 meses).

AMBL: anfoterina B liposomal; AMBCL: anfotericina B complejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato. Dosis para función renal normal. Corregir la dosis dependiendo de la depuración de creatinina. Anfotericina no necesita de corrección de dosis. Evitar AMBD si la creatinina es mayor que 2 mg/dl.



Otros triazólicos, como voriconazol, posaconazol e itraconazol, no han demostrado mayores beneficios que fluconazol.

Se recomienda el monitoreo de los niveles de los medicamentos inmunosupresores cuando se utilizan concomitantemente con triazólicos⁹. La mayoría de especialistas reduce la intensidad de la inmunosupresión, sin embargo, no existe consenso para definir cuál es la mejor estrategia. En consecuencia, el manejo debe ser individualizado y discutido multidisciplinariamente con el nefrólogo o trasplantador. La reducción debe ser gradual para evitar el síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) y el rechazo agudo del injerto. Se recomienda la suspensión del inmunosupresor en los primeros días de tratamiento, manteniendo el corticoide de mantenimiento, en los pacientes con daño grave del sistema nervioso central (pacientes con disminución del nivel de conciencia o presentando hipertensión intracraneana), infección diseminada o compromiso pulmonar con insuficiencia respiratoria.

En los pacientes con alteraciones neurológicas menos graves o con criptococosis pulmonar leve a moderada, se recomienda la reducción de la inmunosupresión, mediante la suspensión de un inmunosupresor o reducción de las dosis de todas las medicaciones del esquema. Se recomienda evitar modificaciones en el inhibidor de la calcineurina por ser un factor protector del Síndrome de Respuesta Inmunológica (SIRI)³⁴. En las formas más leves, por ejemplo, celulitis o neumonía, el esquema puede ser mantenido.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la criptococosis no meníngea y sin diseminación en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

<p>Formas leves a moderadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)
<p>Formas graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento igual al de la meningitis criptocócica (B-III)



VI. Consideraciones Especiales

A. Toxicidad causada por anfotericina B deoxicolato

Pacientes VIH en programación y uso de AMBD, deben recibir un paquete mínimo de medidas para la prevención, monitoreo y manejo de la toxicidad causada por ese medicamento, principalmente hipokalemia y nefrotoxicidad²¹. Las recomendaciones incluyen prehidratación con 1 litro de suero salino normal y suplementación electrolítica “previa” con una ampolla de KCL de 20 mmol en 2-4 horas y una o dos tabletas de KCL de 8 mEq, dos veces al día. También se recomienda la suplementación con dos tabletas de sulfato de magnesio de 250 mg, dos veces al día. Una tableta adicional de KCL, dos veces al día, puede ser añadida durante la segunda semana de tratamiento. Esta suplementación es particularmente importante cuando existen limitaciones de laboratorio en el manejo de pacientes con VIH. Sin embargo, lo recomendable siempre será un estricto control laboratorial. Estas recomendaciones deben ser cautelosamente consideradas y evaluadas individualmente en pacientes sometidos a TOS.

135

B. Control de la hipertensión intracraneana

La medición inicial de la presión intracraneal y el tratamiento de la presión intracraneal elevada son una parte esencial del tratamiento de la meningitis criptocócica para prevenir la muerte y las complicaciones graves del sistema nervioso. La elevación de la presión intracraneal es una complicación frecuente y potencialmente mortal, que se da hasta en el 80% de las personas con meningitis criptocócica asociada al VIH. Se han reconocido las limitaciones del uso de síntomas o signos clínicos para identificar a las personas con sospecha de presión intracraneal elevada que requieren repetir la punción lumbar terapéutica²³.

La reducción de la presión elevada del LCR se asocia a una mejoría clínica y a un beneficio para la supervivencia, independientemente de la presión de apertura inicial³⁵. Los adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH con sospecha de meningitis criptocócica deben someterse a una punción lumbar diagnóstica inicial y a una repetición temprana de la punción lumbar con medición de la presión de apertura del LCR para evaluar independientemente de la presencia de síntomas o signos de presión intracraneal elevada; los médicos



podrían considerar realizar más de una punción lumbar repetida incluso en ausencia de síntomas de presión intracraneal elevada (como una tercera punción lumbar al tercer día). En las personas con una presión intracraneal inicial igual o superior a 25 cm H₂O o que presenten o reaparezcan posteriormente síntomas o signos de presión intracraneal elevada, debe repetirse la punción lumbar terapéutica^{36,37}.

Las recomendaciones son las siguientes:

1. Medir siempre la presión de abertura. Si la presión es >25 cm H₂O, extraer aproximadamente 20 ml de LCR.
2. Si la presión se mantiene persistentemente elevada (>25 cm H₂O) y el paciente continúa sintomático, repetir punciones diarias hasta que la presión de abertura y la sintomatología se estabilicen por más de dos días consecutivos.
3. Cuando la presión se normaliza, repetir las punciones para evaluar la respuesta micológica, particularmente en el día 14 de tratamiento.
4. Cuando persiste la hipertensión intracraneana, incluso después de repetidas punciones, considerar procedimiento neuroquirúrgico (drenaje lumbar externo). La inserción de una derivación definitiva (por ejemplo, lumboperitoneal) se debe considerar si las medidas anteriores fracasan, pero también puede ser el primer procedimiento a ser realizado. Preferimos las derivaciones ventriculares cuando se observa hidrocefalia, inusual en pacientes inmunosuprimidos. Diversos estudios han demostrado que el uso de manitol, acetazolamida y corticoides no mejoran el pronóstico de pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH (figura 1).

La extrapolación para otras poblaciones de pacientes, como aquellos sometidos a TOS, debe ser realizada con cautela.

C. Momento de la introducción de la TARV

El momento óptimo de inicio del TARV tras una meningitis criptocócica se determinó mediante una revisión sistemática que identificó cuatro ensayos controlados aleatorizados⁶². En general, el inicio precoz del TARV aumentó la mortalidad en comparación con el retraso del inicio del TARV (riesgo relativo

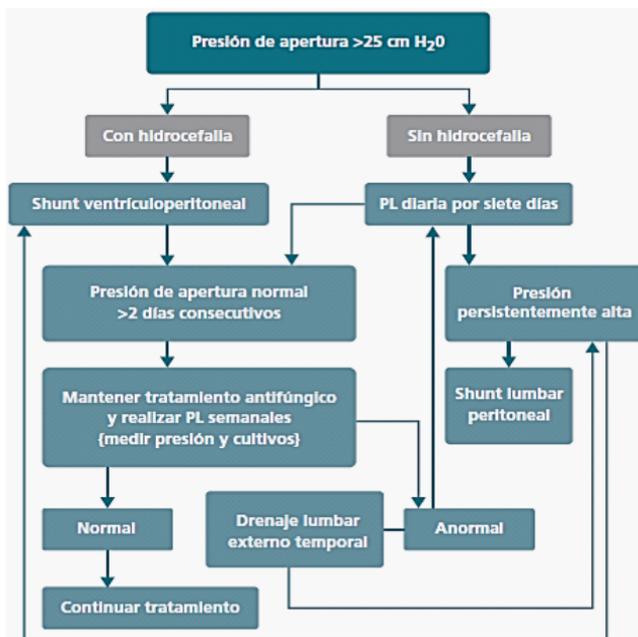


Figura 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión intracraneana en pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH. PL: punción lumbar.

agrupado de mortalidad a los 6-12 meses (IC del 95%: 1,02-1,97). Por lo tanto, no se recomienda iniciar inmediatamente el TARV entre las personas con meningitis criptocócica debido al riesgo potencialmente elevado de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria intracraneal potencialmente mortal.

La OMS recomienda encarecidamente aplazar el inicio del TARV cuatro semanas después de un régimen de inducción basado en anfotericina B o 4-6 semanas después de un régimen de inducción con fluconazol y flucitosina (basándose en una tasa más lenta y un tiempo más prolongado para lograr la eliminación de los hongos del LCR con fluconazol frente a anfotericina B)²¹. Esta recomendación es válida para todos los grupos de edad y se aplica a las personas con experiencia en TARV que desarrollan meningitis criptocócica tras el fracaso del tratamiento TARV, que pueden necesitar cambiar a un TARV de segunda línea, y a las personas que se reinician tras una interrupción.



No existen pruebas prospectivas que respalden las decisiones sobre cuándo iniciar el TARV entre las personas asintomáticas con antigenemia criptocócica tras el inicio de un tratamiento antifúngico preventivo. Las directrices de la *Southern African HIV Clinicians' Society* recomiendan iniciar de inmediato la terapia antirretroviral en las personas que no han recibido ningún tratamiento y que han dado positivo al antígeno criptocócico en sangre en el cribado y han recibido una punción lumbar que excluye la meningitis criptocócica. Las personas asintomáticas positivas al antígeno criptocócico que declinen el consentimiento para la punción lumbar o para las que la punción lumbar esté contraindicada deben iniciar el TARV tras al menos dos semanas de tratamiento antifúngico^{36,38,39}.

D. Síndrome de reconstitución inmunológica (SRI)

a. Pacientes infectados por VIH

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria criptocócica paradójico se asocia con una elevada mortalidad¹³. En los estudios de cohortes publicados, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del síndrome suele ser de 3 a 12 semanas tras el inicio de la terapia antirretroviral⁴⁰. El aumento de la presión intracraneal es una característica común del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria criptocócica y contribuye de forma importante a elevar la mortalidad^{32,41}. Puede ser necesario repetir varias veces la punción lumbar. La optimización del tratamiento antifúngico y la reinducción con un régimen basado en anfotericina B es importante si se considera que un tratamiento antifúngico subóptimo contribuye al desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Se aconsejan los siguientes pasos para el manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico.

1. Continuar con el TARV.
2. Controlar rápidamente la presión intracraneal elevada.
3. Optimizar la terapia antifúngica y considerar reiniciar la terapia de inducción.
4. Aunque no se recomienda su uso sistemático en el tratamiento de la meningitis criptocócica, puede considerarse el uso de corticoterapia



oral de corta duración⁶ si, a pesar de las medidas anteriores, se produce un deterioro continuado y/o aparecen complicaciones potencialmente mortales (como lesiones intracraneales ocupantes de espacio con efecto de masa o enfermedad extracraneal que afecta a estructuras vitales). Esto no está respaldado por pruebas directas y se basa en la opinión de expertos^{32,42,43}.

b. Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS)

El SIRI en pacientes sometidos a TOS se define como el deterioro clínico paradójico, atribuido a la recuperación de la respuesta inmune después de la disminución de la inmunosupresión e inicio de la terapia antifúngica. Algunas veces, las manifestaciones clínicas son inusuales, como miositis, celulitis y adenomegalias. Se estima que entre el 5% y el 15% de los pacientes sometidos a TOS presentarán SRI entre 2 a 12 semanas del inicio del antifúngico y disminución de la inmunosupresión^{10,38}. En pacientes trasplantados renales, el SRI puede contribuir a la pérdida del injerto. El diagnóstico de SRI se realiza por exclusión y es difícil diferenciarlo de la recidiva de la enfermedad. Habitualmente, los cultivos son negativos, la reacción del LCR es más exuberante y se observa disminución de los títulos del antígeno criptocócico, datos relevantes para la sospecha diagnóstico del SRI. Los factores de riesgo para SRI en el TOS son: meningitis criptocócica, discontinuación del inhibidor de calcineurina y enfermedad diseminada. En contrapartida, la presencia exclusiva de enfermedad pulmonar es un factor protector³⁴.

VII. Prevención

A. Pacientes infectados por VIH

i. Evitar la inmunodepresión grave

La mejor estrategia preventiva para evitar enfermedades oportunistas, incluyendo meningitis criptocócica, consiste en el diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de la infección por el VIH⁵.



ii. *Cribado de pacientes infectados por VIH para identificar infección criptocócica tempranamente*

En el 2010, la OMS recomendó realizar el cribado para infección criptocócica en el suero de pacientes infectados con VIH, vírgenes de TARV, y con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³. Esta estrategia se recomendaba en contextos epidemiológicos en los cuales la prevalencia de antigenemia criptocócica era $>3\%$. Estudios epidemiológicos realizados en Latinoamérica, en pacientes ambulatoriales u hospitalizados, confirman la importancia de esta infección en la región^{44,45}. Como consecuencia de diversos estudios publicados la OMS actualizó sus recomendaciones en el 2022 (tabla 5).

Tabla 5. Prevención y Screening de Criptococosis en pacientes VIH OMS 2022²⁴

<p>Principio general <i>El cribado * del antígeno criptocócico en plasma, suero o sangre total es el enfoque óptimo para orientar los recursos en un enfoque de salud pública y es el enfoque preferido para identificar la infección cuando se trata a personas de 10 años o más que presentan enfermedad por VIH avanzada.</i></p>
<p>Recomendaciones Antes de iniciar o reiniciar la terapia antirretroviral (TAR) en adultos y adolescentes que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 <100 células/mm³, se recomienda el cribado del antígeno criptocócico seguido de una terapia antifúngica preventiva entre las personas con antígeno criptocócico positivo para evitar el desarrollo de la enfermedad criptocócica invasiva. Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada</p> <p>Puede considerarse a un umbral de recuento de células CD4 superior, <200 células/mm³. Recomendación condicional; evidencia de certeza moderada</p>
<p><i>Todas las personas que viven con el VIH con un cribado de antígeno criptocócico positivo deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar signos y síntomas de meningitis y someterse a una punción lumbar, si es posible, con examen del LCR y tinta china o ensayo de antígeno criptocócico en LCR para excluir la meningitis.</i> <i>La tinta china tiene una sensibilidad baja y un resultado negativo en la tinta china debe confirmarse mediante una prueba de antígenos criptocócicos en LCR o un cultivo de LCR.</i> <i>Cuando no se disponga de la prueba de detección de antígenos criptocócicos, debe administrarse profilaxis primaria con fluconazol a los adultos y adolescentes que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 <100 células/mm³.</i> Recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada</p>

iii. *Profilaxis para meningitis criptocócica*

No se recomienda de rutina la profilaxis antifúngica para meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³.¹¹ Sin embargo, cuando el cribado antigénico no es posible, la profilaxis primaria debería ser ofrecida en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³ y sugerida en aquellos con <200 células/mm³.^{21,29}



B. Pacientes trasplantados de órganos sólidos

Existen dos potenciales medidas preventivas para la criptococosis en pacientes con TOS. Primero, evitar las exposiciones ambientales de riesgo elevado para adquirir el hongo (por ejemplo, evitar exposición a heces de pájaros, crianza de pájaros). Segundo, realizar el rastreo de la infección utilizando técnicas antigénicas previas al trasplante, con la subsiguiente terapia presuntiva (pre-emptive) con fluconazol, en aquellos pacientes asintomáticos. Sin embargo, esta estrategia es controvertida y no está validada. Medidas en estudio de beneficio potencial son la utilización de anticuerpos monoclonales específicos y la inmunización pasiva con anticuerpos anti-cápsula de *C. neoformans*.

Un tema importante es el trasplante en pacientes que presentaron pérdida del injerto después de la criptococosis. En el trasplante renal, en el cual se puede realizar tratamiento dialítico, se recomienda un año de antifúngico y es necesaria la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, así como cultivos negativos, para indicar un nuevo procedimiento. En los otros tipos de trasplantes, se recomienda retrasplante solamente después de la terapia de inducción de la criptococosis, presencia de cultivos negativos y estabilización o disminución de los títulos antigénicos⁹.

VII. Conclusiones

Globalmente, Latinoamérica representa la tercera región con mayor número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH. A pesar de importantes avances en el acceso a la TARV, esta infección oportunista sigue produciendo elevadas e inaceptables tasas de mortalidad. Por otro lado, el número de pacientes sometidos a TOS también se incrementa progresivamente en la región. Por tanto, resulta prioritario implementar y optimizar estrategias en ámbitos colectivos e individuales, con el fin de evitar nuevas infecciones y trabajar para el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de la criptococosis.



Bibliografía

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, Meyer W, Cuomo CA, Wollenburg KR, et al. The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *mSphere*. 2017 Jan 11;2(1):e00357-16. doi: 10.1128/mSphere.00357-16.
2. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
3. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Dec;16(4):837-74, v-vi. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00036-3.
4. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
5. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Daur RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2013 May-Jun;17(3):353-62. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.020.
6. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
7. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Jun;1(3):85-105. doi: 10.1177/2049936113491936.
8. George IA, Santos CAQ, Olsen MA, Powderly WG. Epidemiology of Cryptococcosis and Cryptococcal Meningitis in a Large Retrospective Cohort of Patients After Solid Organ Transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jan 12;4(1):ofx004. doi: 10.1093/ofid/ofx004.
9. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:242-9. doi: 10.1111/ajt.12116.
10. Negrón R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):599-609. doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.005.
11. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al; French Cryptococcosis Study Group. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One*. 2008 Apr 16;3(4):e1950. doi: 10.1371/journal.pone.0001950.
12. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):736-45. doi: 10.1093/cid/cit794.
13. Vidal JE, Gerhardt J, Peixoto de Miranda EJ, Daur RF, Oliveira Filho GS,



- Penalva de Oliveira AC, Boulware DR. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis in a Brazilian cohort. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 May;73(1):68-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.01.014.
14. Singh N, Lortholary O, Dromer F, Alexander BD, Gupta KL, John GT, et al; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. *Transplantation*. 2008 Sep 15;86(5):647-51. doi: 10.1097/TP.0b013e3181814e76.
 15. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):375-81. doi: 10.3201/eid0703.010302.
 16. Osawa R, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):69-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bcda41.
 17. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*. 2013 Feb 25;2013:471363. doi: 10.1155/2013/471363.
 18. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 2;57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18.
 19. Vidal JE, Peixoto de Miranda EJ, Gerhardt J, Croda M, Boulware DR. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics? *S Afr Med J*. 2017 Jan 30;107(2):156-159. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.11162.
 20. 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 Apr 8;72(7):1268-1278. doi: 10.1093/cid/ciaa124.
 21. WHO. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022. pp64. ISBN: 978-92-4-005217-8. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>
 22. Campitelli M, Zineddine N, Samaha G, Maslak S. Combination Antifungal Therapy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res*. 2017 Jun;9(6):451-456. doi: 10.14740/jocmr2992w
 23. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):47-54.



doi: 10.1086/313603.

24. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1775-83. doi: 10.1086/599112.
25. Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan 1;54(1):121-8. doi: 10.1093/cid/cir745.
26. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 15;51(2):225-32. doi: 10.1086/653606.
27. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al; Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904.
28. Harrison TS, Lawrence DS, Mwandumba HC, Boulware DR, Hosseiniour MC, Lortholary O, et al. How Applicable Is the Single-Dose AMBITION Regimen for Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis to High-Income Settings? *Clin Infect Dis.* 2023 Mar 4;76(5):944-949. doi: 10.1093/cid/ciac792.
29. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858.
30. Rolfes MA, Rhein J, Schutz C, Taseera K, Nabeta HW, Huppler Hullsiek K, et al. Cerebrospinal Fluid Culture Positivity and Clinical Outcomes After Amphotericin-Based Induction Therapy for Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Dec 28;2(4):ofv157. doi: 10.1093/ofid/ofv157.
31. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* 2004 May 29;363(9423):1764-7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16301-0.
32. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Jun 1;51(2):130-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e.
33. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ



- transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 1;49(11):1721-8. doi: 10.1086/647948.
34. Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 1;60(1):36-44. doi: 10.1093/cid/ciu711. Epub 2014 Sep 9. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 15;62(12):1621.
 35. Sun HY, Hung CC, Chang SC. Management of cryptococcal meningitis with extremely high intracranial pressure in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1790-2. doi: 10.1086/421272.
 36. Meda J, Kalluvya S, Downs JA, Chofle AA, Seni J, Kidenya B, et al. Cryptococcal meningitis management in Tanzania with strict schedule of serial lumbar punctures using intravenous tubing sets: an operational research study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jun 1;66(2):e31-6. doi: 10.1097/QAI.0000000000000147.
 37. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Chottanapund S, Tansuphaswadikul S, Chimsuntorn S, Limpanadusadee P, Pappas PG. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *Int J STD AIDS*. 2008 Apr;19(4):268-71. doi: 10.1258/ijsa.2007.007286.
 38. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, Lee SJ, Kambugu A, Janoff EN, Bohjanen PR. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Dec 21;7(12):e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384.
 39. Govender NP, Meintjes G, Mangena P, Nel J, Potgieter S, Reddy D, et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. *South Afr J HIV Med*. 2019 Nov 8;20(1):1030. doi: 10.4102/sajhivmed.v20i1.1030.
 40. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):1049-52. doi: 10.1086/428618.
 41. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9. doi: 10.1186/1742-6405-4-9.
 42. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review



- and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr;10(4):251-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
43. da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. *Mycoses.* 2011 Jul;54(4):e178-82. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01870.x.
 44. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, Dos Anjos Martins M, da Silva Meira C, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health.* 2016 Dec;21(12):1539-1544. doi: 10.1111/tmi.12790.
 45. Kaplan JE, Vallabhaneni S, Smith RM, Chideya-Chihota S, Chehab J, Park B. Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Apr 15;68 Suppl 3:S331-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000484.