

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH

Jorge Alberto Cortés^{1*}, Martha Carolina Valderrama-Rios², Jairo Lizarazo³, José Millán-Oñate⁴, Cándida Diaz-Brochero⁵, Carlos Hernando Gómez Quintero⁶, Laura Cristina Nocua-Báez⁷, Ernesto Martínez Buitrago⁸, María José López⁹, Sergio Andrés Remolina-Granados¹⁰, Elizabeth Castañeda¹¹, Patricia Escandón¹², Juan Carlos Gómez¹³, Enrique Steff Hernández-Rojas¹⁴, Fabio Varón-Vega¹⁵, Carlos Arturo Álvarez-Moreno¹⁶

Resumen

La criptococosis es la infección fúngica ocasionada por el complejo de especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, desarrollada con mayor frecuencia en personas con compromiso del sistema inmune. En las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la criptococosis es una infección oportunista de gran importancia, con consecuencias devastadoras para los pacientes, la sociedad y el sistema de salud, debido al incremento en morbilidad, mortalidad y costos que genera. La presente guía contiene recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH, basadas en la evidencia, realizadas mediante el proceso de adaptación de guías de práctica clínica internacionales para el contexto colombiano.

Palabras clave: Guías de Práctica Clínica como Asunto; Criptococosis; VIH; Antifúngicos; Colombia.

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of cryptococcal disease among adults living with HIV

Abstract

Cryptococcosis is the fungal infection caused by the species complex *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, most frequently developed in people with compromised immune systems. In people living with human immunodeficiency virus (HIV), cryptococcosis is an opportunistic infection of great importance, with devastating consequences for patients, society and the health system, due to the increase in morbidity, mortality and costs it generates. This guide contains recommendations for the diagnosis and treatment of cryptococcosis in adults living with HIV, based on evidence, made through the process of adapting international clinical practice guidelines for the Colombian context.

Keywords: Clinical guidelines as Topic; Cryptococcosis; HIV; Antifungal Agents; Colombia

- 1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0002-0882-9652>
 - 2 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0003-4971-9692>
 - 3 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia. <http://orcid.org/0000-0003-4062-147X>
 - 4 Clínica Imbanaco-QuironSalud, Clínica Sebastián de Belalcázar, Clínica de Occidente, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia. <http://orcid.org/0000-0002-6180-792X>
 - 5 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0002-2176-7388>
 - 6 Unidad de Infectología, Clínica de la mujer- Quiron salud, Hospital Militar central, Infectólogo Programa cuidando mi vida, Centros médicos Colsanitas, Bogotá, Colombia. Director del centro de investigación Clínica de la mujer-Quiron salud, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0002-8987-9351>
 - 7 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0003-2869-2339>
 - 8 Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Comité VIH. <http://orcid.org/0000-0002-0959-8593>
 - 9 Servicio de Infectología, Fundación Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer –Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Comité Micosis. <http://orcid.org/0000-0001-9865-9097>
 - 10 Departamento de Infectología, Consorcio IDIME: Clínica Nueva el Lago, Bogotá, Colombia; Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe, Clínica DESA, Clínica Nueva de Cali, Cali, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central. <http://orcid.org/0000-0001-5368-765X>
 - 11 Instituto Nacional de Salud. <http://orcid.org/0000-0001-5970-1598>
 - 12 Instituto Nacional de Salud. <http://orcid.org/0000-0003-3029-118X>
 - 13 Asociación Colombiana de Micología. SYNLAB Colombia S. A. S. <http://orcid.org/0000-0002-3885-9019>
 - 14 Departamento de Neurología, Hospital Federico Lleras Acosta E.S.E, Clínica Medicadiz, Clínica Sharon, Ibagué, Colombia. Asociación Colombiana de Neurología. <http://orcid.org/0000-0003-0611-0895>
 - 15 Medicina Interna-Neumología-Cuidado Intensivo, Unidad de Cuidado Intensivo Médica, Fundación Neumológica Colombiana, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía De Tórax. <http://orcid.org/0000-0002-4000-6007>
 - 16 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Clínica Universitaria Colombia, Clínica Colsanitas Grupo Keralty, Bogotá, Colombia. <http://orcid.org/0000-0001-5419-4494>
- * Autores para correspondencia:
Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co

Recibido: 12/09/2023; Aceptado: 11/12/2023

Cómo citar este artículo: J.A. Cortés, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH. *Infectio* 2024; 28(1): 45-67

Introducción

La criptococosis es la infección fúngica ocasionada por el complejo de especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*^{1,2}, que se adquiere por la inhalación de propágulos infectantes, blastoconidias poco encapsuladas o basidiosporas, que se encuentran en el ambiente, las cuales se depositan en los alvéolos pulmonares. En general, la infección puede ser autolimitada por el sistema inmunológico del hospedero, principalmente a través de la respuesta de los linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1) que provocan los macrófagos alveolares^{3,4}. Cuando esta respuesta no es efectiva y la levadura encapsulada logra evadir la inmunidad del hospedero, el criptococo puede diseminarse alcanzando diferentes órganos, con un tropismo característico por el sistema nervioso central (SNC)^{5,6}, por este motivo las personas con un compromiso del sistema inmune son actualmente consideradas el grupo con mayor riesgo de desarrollo de la micosis.

Debido a la caída significativa en el número de linfocitos T CD4 y el compromiso de la función de los macrófagos infectados que produce la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁷, en las personas que viven con el VIH la criptococosis se ha convertido en una infección oportunista de gran importancia, siendo la meningitis por criptococo responsable del 15% de las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a nivel mundial⁸, y causa de deficiencias cognitivas y auditivas a largo plazo en los sobrevivientes⁹. En Colombia, de acuerdo con los datos presentados en el último informe sobre la situación del VIH en Colombia publicado por la Cuenta de Alto Costo (CAC), entre el primero de febrero de 2021 y el 31 de enero de 2022 se diagnosticaron 12.919 nuevos casos de VIH por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 141.787 personas viviendo con el VIH por 100.000 habitantes, y el 53.75% de estos casos prevalentes en estadio de SIDA¹⁰. A partir de datos obtenidos de la encuesta nacional, en Colombia, se reporta una incidencia promedio anual de criptococosis de 2.4 casos por millón de habitantes, que, en pacientes con diagnóstico de SIDA puede ascender a 3.3 casos por mil habitantes¹¹.

Adicional a este impacto en morbilidad y mortalidad, dado el uso de agentes antifúngicos como parte del tratamiento de la criptococosis, su adecuado diagnóstico y tratamiento también tiene un impacto en el desarrollo de resistencia a los antifúngicos, situación que se reporta cada vez con mayor frecuencia a nivel mundial¹². En 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó en el grupo de prioridad crítica de patógenos fúngicos prioritarios para guiar la investigación, el desarrollo y las acciones de salud pública, a *Cryptococcus neoformans*, principal agente etiológico de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH¹³.

Por lo anterior resulta necesario generar recomendaciones que permitan orientar el diagnóstico y tratamiento de este grupo de pacientes en la práctica clínica diaria, con el objetivo de brindar una atención en salud de calidad, obtener mejores desenlaces clínicos y propender por un uso prudente de antifúngicos.

Alcance de la guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) está dirigida al personal de la salud involucrado en la atención de personas adultas (mayores de 18 años de edad) que viven con el VIH en Colombia, y a los tomadores de decisiones o entes involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC aborda los temas de diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en este grupo poblacional.

Objetivos de la guía de práctica clínica

Desarrollar, de manera sistemática y por medio de un proceso participativo, recomendaciones clínicas informadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con VIH, con el fin de optimizar la calidad de la atención, obtener mejores desenlaces clínicos, y promover el uso adecuado de los recursos disponibles.

Pacientes considerados y aspectos clínicos abordados en la guía de práctica clínica

Las recomendaciones contenidas en esta GPC van dirigidas a los siguientes grupos poblacionales:

- Personas adultas (iguales o mayores de 18 años), que viven con VIH asintomáticas, o con sospecha clínica, o con diagnóstico confirmado de criptococosis.

La guía aborda las intervenciones para el cribado, el diagnóstico, la terapia anticipativa y el tratamiento de la criptococosis, es decir criptococosis pulmonar, criptococosis del sistema nervioso central (SNC) o meningitis criptocócica, y criptococosis diseminada.

Terapia anticipativa definida como el tratamiento de personas que viven con el VIH asintomáticas, con identificación de antígeno de criptococo (AgCr) en sangre.

Pacientes no considerados y aspectos clínicos no abordados en la guía de práctica clínica

Las recomendaciones contenidas en esta GPC no se dirigen a los siguientes grupos de pacientes:

- Niños o adolescentes (menores a 18 años de edad).
- Gestantes.
- Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con otras afecciones inmunosupresoras o que reciben medicamentos inmunosupresores.
- Pacientes sin infección por el VIH, no receptores de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, ni pacientes sin otras condiciones inmunosupresoras.

La guía no aborda las intervenciones para la profilaxis de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH.

Usuarios a quienes se dirige la guía de práctica clínica y ámbito asistencial

Las recomendaciones que se generen en la presente guía están dirigidas a los profesionales de la salud que hacen parte del proceso de atención de personas adultas que viven con el VIH en los entornos hospitalario, urgencias, ambulatorio y domiciliario del Sistema General de Salud y Seguridad Social de Colombia (SGSSS), entre los que se encuentran médicos generales, especialistas con formación en medicina de urgencias, medicina familiar, medicina interna, medicina crítica y cuidado intensivo, infectología, neurología, enfermeras profesionales, químicos farmacéuticos y demás personal involucrado en el proceso de atención de personas adultas que viven con el VIH.

Metodología

Para el desarrollo de la presente guía se siguieron los lineamientos presentados en la Guía metodológica para la adopción - adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia¹⁴, como se describe a continuación:

Conformación del grupo desarrollador de la guía

El grupo desarrollador (GDG) se conformó por siete miembros entre expertos temáticos y metodológicos: tres especialistas con formación en enfermedades infecciosas de adultos (JAC, JMO, CHG), un especialista con formación en neurología de adultos (JL), dos especialistas con formación en medicina interna (LCN, CDB) y dos epidemiólogos clínicos con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de la literatura, síntesis y calificación de la evidencia y procesos participativos (JAC, MCV).

Cada uno de los miembros del GDG previo al inicio de actividades, realizó la declaración de conflictos de interés mediante el diligenciamiento del formulario diseñado para tal fin. En los casos en que se declaró algún conflicto, se realizó el respectivo análisis a fin de definir su implicación en la participación.

A través de reuniones de consenso informal, en las cuales participaron todos los miembros del grupo desarrollador se definieron el alcance, objetivos, pacientes considerados y aspectos clínicos a ser abordados en la GPC.

Búsqueda de guías de práctica clínica

A continuación, se realizó la búsqueda sistemática de GPC orientada a identificar guías relacionadas con el alcance de la presente guía, publicadas entre el 2018 y el 2023, sin restricción por idioma.

La búsqueda se realizó en los sitios web de los siguientes organismos compiladores y desarrolladores de GPC: Guidelines International Network, Agency for Healthcare Research and Quality/ National Guidelines Clearinghouse, CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines, Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network y Organización Mundial de la Salud (OMS). También se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline y Embase mediante estrategias de búsqueda adaptadas para cada motor de búsqueda utilizando operadores booleanos, de truncamiento y de proximidad, términos en texto libre y vocabulario controlado, empleando términos clave como "cryptococcosis", "cryptococcal meningitis", "pulmonary cryptococcosis", "human immunodeficiency virus" y "HIV".

Tamización, evaluación de calidad y selección de las guías de práctica clínica a utilizar

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda, dos revisores (CDB, LCN) de forma independiente realizaron la tamización y selección primaria de referencias por título y resumen, seleccionando las referencias correspondientes a GPC o recomendaciones basadas en evidencia, que abordaran los aspectos definidos en el alcance y objetivo de la presente guía. Posteriormente, dos revisores (CDB, LCN) de forma independiente, realizaron la tamización y selección secundaria en texto completo de las referencias seleccionadas en el paso anterior, empleando la herramienta 7 modificada, que se propone en la Guía metodológica para la adopción - adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia¹⁴, resolviendo los desacuerdos por consenso, o con ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores. No se restringió la búsqueda por idioma.

Las GPC seleccionadas luego de la tamización descrita se presentaron al grupo desarrollador con el fin de realizar la evaluación de calidad con la herramienta AGREE II¹⁵. Cada una de las guías se evaluó por tres revisores de forma independiente, siempre con la participación de un experto clínico y un experto metodológico, y en los casos en los que se identificó información necesaria para la evaluación de la GPC, se realizó por correo electrónico la solicitud de información complementaria a los grupos desarrolladores.

Como resultado del proceso de evaluación de calidad, se identificaron las GPC con un cumplimiento mayor o igual al 60 % en los dominios de rigor metodológico y de independencia editorial. Finalmente, con el objetivo de seleccionar las GPC a utilizar en el proceso de adaptación, y de acuerdo con las recomendaciones de la Guía metodológica para la adopción - adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de

Colombia¹⁴, el GDG analizó las guías seleccionadas teniendo en cuenta: los temas abordados en la guía, el uso de la metodología del grupo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), el año de publicación y la fecha de la última búsqueda.

Con la metodología descrita se seleccionó para el proceso de adaptación la guía de práctica clínica desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS): "Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV", publicada por primera vez en el año 2011, con dos versiones actualizaciones publicadas en los años 2018 y 2022.

Adaptación de las recomendaciones

El grupo desarrollador realizó el proceso de adaptación a través de la metodología GRADE, y los marcos GRADE de la evidencia a la recomendación (EtD, por sus siglas en inglés, Evidence to Decision)^{16,17} con base en la información proporcionada por la GPC seleccionada, incluyendo los perfiles de evidencia GRADE con la evaluación de la certeza de la evidencia realizada mediante el análisis de cada uno de los dominios: número y diseño de los estudios, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones; y teniendo en cuenta las condiciones específicas del contexto colombiano, los beneficios y daños de las diferentes opciones, el uso de recursos, el impacto en equidad y la factibilidad de implementación.

Consenso de expertos

Finalmente, las recomendaciones adaptadas se llevaron a un consenso de expertos en el cual participaron representantes de diferentes disciplinas del área de la salud, instituciones y sociedades científicas: Asociación Colombiana de Infectología (comité Micosis [MJL], comité VIH adultos [EMB], capítulo central [SAR]), Asociación Colombiana de Micología (JCG), Asociación Colombiana de Neurología (ESH), Asociación Colombiana de Neumología (FV), Instituto Nacional de Salud (grupo de Microbiología [EC, PE]), así como representantes de los pacientes (asociación de usuarios del Hospital Universitario Nacional de Colombia [DCG]), incluyéndose de esta manera la perspectiva de las diferentes partes interesadas.

Cada uno de los participantes al consenso realizó la declaración de conflictos de interés mediante el diligenciamiento del formulario diseñado para tal fin. En los casos en que se declaró algún conflicto, se realizó el respectivo análisis a fin de definir su implicación en la participación.

En el consenso teniendo en cuenta la información y evidencia proporcionada por la GPC seleccionada y las consideraciones específicas del contexto colombiano aportadas por los asistentes, mediante un proceso participativo con metodología Delphi en tiempo real, se formularon las recomendaciones y graduación de las mismas de acuerdo con la metodología GRADE¹⁸.

La votación durante el consenso fue de forma anónima, por medio electrónico. Se definió acuerdo como una votación mayor al 50 %, en los casos en los cuales no hubo acuerdo en la primera ronda, se realizó una sesión de discusión y una nueva ronda de votación, con un número máximo permitido de tres de rondas.

Niveles de certeza de la evidencia¹⁹

- Alta: Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto.
- Moderada: La confianza en la estimación del efecto es moderada. Es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- Baja: La confianza en la estimación del efecto es limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a la estimación del efecto.
- Muy baja: La confianza en la estimación del efecto es muy baja. Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente a la estimación del efecto.

Significado de la fuerza y dirección de las recomendaciones¹⁹

- Fuerte a favor: Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables.
- Condicional a favor: Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables.
- Fuerte en contra: Los efectos indeseables de la intervención superan claramente los beneficios.
- Condicional en contra: Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.

Implicaciones de la fuerza de la recomendación²⁰

Las implicaciones de una recomendación fuerte son:

- Para los pacientes: La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría.
- Para los clínicos: La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.
- Para los responsables de la formulación de políticas: La recomendación se puede adoptar como política en la mayoría de las situaciones.

Las implicaciones de una recomendación condicional son:

- Para los pacientes: La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado, pero muchas no.
- Para los clínicos: Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias.
- Para los responsables de la formulación de políticas: La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchas partes interesadas.

Preguntas clínicas abordadas en la guía y resumen de las recomendaciones

1. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para la prevención de la criptococosis?
<p>Se recomienda el cribado del AgCr (preferiblemente mediante ensayo de flujo lateral), seguido de una terapia antifúngica anticipativa* en las personas con AgCr positivo para prevenir el desarrollo de la criptococosis, antes de iniciar o reiniciar la terapia antirretroviral en adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm³ (Recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada)</p> <p>*Terapia antifúngica anticipativa: fluconazol 800-1200 mg/día durante dos semanas, seguido de terapia de consolidación y mantenimiento, como para el tratamiento (terapia de consolidación con fluconazol 800 mg/día durante ocho semanas; terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día, hasta la reconstitución inmunitaria y la supresión de la carga viral).</p>
<p>Cuando el cribado de AgCr no esté disponible, debe administrarse profilaxis primaria con fluconazol** a los adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 100 células/mm³ (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). Puede considerarse un umbral de recuento de CD4 de < 200 células/mm³ (Recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada).</p> <p>** Profilaxis primaria: fluconazol 200 mg/día hasta tener el reporte de AgCr</p>
<p>Punto de buena práctica: Todas las personas que viven con el VIH con un resultado positivo de AgCr en el cribado deben ser evaluadas cuidadosamente y, si es factible, someterse a una punción lumbar con examen de LCR, análisis de AgCr, tinta china y cultivo para excluir meningitis</p>
2. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de la criptococosis?
<p>Para adultos que viven con el VIH con sospecha de un primer episodio de meningitis por criptococo, se recomienda la punción lumbar inmediata con medición de la presión de apertura del LCR y la prueba rápida de AgCr (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada).</p>
<p>Se recomiendan los siguientes enfoques de diagnóstico, según el contexto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la punción lumbar <ol style="list-style-type: none"> 1. Si se dispone de acceso a una prueba de AgCr (preferiblemente mediante ensayo de flujo lateral) y resultados rápidos (menos de 24 horas): la punción lumbar con prueba rápida de AgCr en LCR y cultivo, es el método diagnóstico preferido (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). 2. Si no se dispone de acceso a una prueba de AgCr no se dispone de resultados rápidos: la punción lumbar con examen del LCR con prueba de tinta china y cultivo, es el enfoque diagnóstico preferido (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). • Entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada* <ol style="list-style-type: none"> 1. Si se dispone de acceso a una prueba de AgCr y de resultados rápidos (menos de 24 horas): las pruebas rápidas de AgCr en suero, plasma o sangre total son los métodos de diagnóstico preferidos (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). 2. Si no se dispone de una prueba de AgCr o no se garantiza un acceso rápido a los resultados: es apropiado remitir rápidamente al paciente para el estudio y tratamiento correspondiente (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada).

<p>* Las contraindicaciones para realizar punción lumbar incluyen: coagulopatía significativa o sospecha de lesión ocupante de espacio basada en los hallazgos clínicos con signos de focalización del sistema nervioso (excluida la parálisis del VI par craneal) que, cuando sea posible, sea confirmada por tomografía computarizada, o la presencia de convulsiones recurrentes. 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 por criptococo.</p>
3a. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de inducción para el tratamiento de la criptococosis?
<p>Utilizar una dosis única alta (10 mg/kg) de anfotericina B liposomal con 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día divididos en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día) como régimen de inducción preferido para tratar a las personas con meningitis por criptococo (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes de inducción alternativos <ol style="list-style-type: none"> 1. Si no se dispone de anfotericina B liposomal: utilizar siete días de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y flucitosina (100 mg/kg, divididos en cuatro dosis al día) seguido de siete días de fluconazol (1200 mg al día) (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). 2. Si no se dispone de una formulación de anfotericina o si la anfotericina está contraindicada: utilizar 14 días de fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) y flucitosina (100 mg/kg, divididos en cuatro dosis al día) (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). 3. Si no se dispone de flucitosina: utilizar 14 días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). 4. Si no se dispone de anfotericina B liposomal y flucitosina: utilizar 14 días de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada).
3b. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de consolidación para el tratamiento de la criptococosis?
<p>Se recomienda fluconazol (800 mg al día, vía oral) durante ocho semanas tras la fase de inducción (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja). Esta recomendación se basó principalmente en la opinión de expertos.</p>
3c. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de mantenimiento para el tratamiento de la criptococosis?
<p>Se recomienda fluconazol (200 mg al día, vía oral) hasta la reconstitución inmunitaria (CD4 > 200 células/mm³ durante al menos tres meses) y la supresión de la carga viral con terapia antirretroviral (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta).</p>
4. Tratamiento de la criptococosis no meníngea localizada y de la criptococosis no meníngea diseminada, en personas adultas que viven con VIH
<p>Punto de buena práctica: Criptococosis no meníngea diseminada (infección por criptococo definida por el compromiso de dos o más sistemas): El tratamiento de la criptococosis distinta de la meningitis (diagnosticada por un cultivo positivo de criptococo en sangre) debe ser el mismo que para la meningitis por criptococo.</p>
<p>Punto de buena práctica: Criptococosis no meníngea localizada: Para el tratamiento de la criptococosis localizada distinta de la meningitis se sugiere usar fluconazol 800 mg/día durante 2 semanas, seguido de fluconazol 400 mg/día durante 8 semanas, seguido de fluconazol 200 mg/día hasta la reconstitución inmune.</p>

<p>Puntos de buena práctica: Criptococoma del sistema nervioso central (SNC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para el tratamiento del criptococoma y otras formas de afectación del parénquima cerebral causadas por la criptococosis se sugiere usar anfotericina B intravenosa (formulación liposomal si es posible [3-4 mg/kg/día]) y flucitosina oral durante al menos 6 semanas, seguido de terapia de consolidación y mantenimiento con fluconazol como para la meningitis por criptococo. • Considere realizar seguimiento imagenológico para evaluar la respuesta al tratamiento, con periodicidad de acuerdo con criterio del médico tratante. • Considere el uso de corticosteroides como terapia adyuvante durante la fase de inducción en el tratamiento de adultos con criptococoma del SNC asociada al VIH.
<p>5. En personas adultas que viven con el VIH ¿Se deben usar corticosteroides sistémicos como adyuvantes del tratamiento de la criptococosis?</p>
<p>No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides sistémicos durante la fase de inducción en el tratamiento de adultos con meningitis por criptococo asociada al VIH (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta).</p>
<p>6. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral después del tratamiento de la criptococosis?</p>
<p>Entre los adultos que viven con el VIH y que reciben tratamiento para la meningitis por criptococo, se recomienda diferir el inicio de la terapia antirretroviral de 4 a 6 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico, debido al riesgo aumentado de mortalidad (Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja).</p>
<p>7. Prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis</p>
<p>Puntos de buena práctica: La administración segura de anfotericina B debe ser una prioridad, el consenso consideró pertinente establecer algunos puntos de buena práctica para la prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica en personas adultas que viven con el VIH y reciben tratamiento para la criptococosis.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La administración de anfotericina B debe realizarse de forma intrahospitalaria. 2. Para la administración de más de una dosis de anfotericina B utilizar preferiblemente un acceso venoso central. 3. No diferir la administración de la primera dosis de anfotericina B por la colocación de un acceso venoso central. 4. Cuando se utilice anfotericina B desoxicolato, considere el uso de infusiones de al menos 4 horas, que se podrían extender hasta 24 horas. 5. Cuando se utilicen regímenes basados en anfotericina B debe proporcionarse el paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad, especialmente hipopotasemia, nefrotoxicidad y anemia. 6. La administración de anfotericina B puede requerir la derivación a una institución con acceso al paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad. 7. El uso de anfotericina B liposomal no es equivalente al uso de anfotericina de complejo lipídico. 8. La anfotericina B liposomal presenta menos riesgos de toxicidad farmacológica que la anfotericina B desoxicolato y requiere un paquete menos intensivo de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad. 9. La dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y el régimen de anfotericina B desoxicolato de 7 días se toleran mejor que el régimen de anfotericina B desoxicolato de 14 días, sin embargo, los tres regímenes siguen requiriendo el paquete recomendado de prevención y monitorización.

<ol style="list-style-type: none"> 10. Utilizar un protocolo simplificado de pre-hidratación y reposición de electrolitos antes de cada infusión de anfotericina B, junto con un protocolo de control de creatinina, potasio, y magnesio (si está disponible), así como un control semanal de la hemoglobina. 11. En pacientes con insuficiencia renal realizar el ajuste de dosis correspondiente.
<p>8. Monitorización y manejo de la presión intracraneal elevada, en personas adultas que viven con el VIH con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de meningitis por criptococo</p>
<p>Puntos de buena práctica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los adultos que viven con el VIH con sospecha de meningitis por criptococo deben someterse a una punción lumbar inicial y a una punción lumbar temprana repetida con medición de la presión de apertura del LCR para evaluar la presión intracraneal elevada (mayor a 25 cm H₂O), independientemente de la presencia de síntomas o signos de presión intracraneal elevada ^a 2. La medición de la presión de apertura se debe realizar en todos los pacientes mediante la utilización de sistemas de venoclisis o con manómetro. 3. La meta de disminución de la presión de apertura es a menos de 25 cm H₂O o la mitad del valor en pacientes con presión intracraneal muy elevada. 4. Para las personas con presión intracraneal elevada persistente, se recomienda repetir diariamente la punción lumbar terapéutica (con medición de la presión de apertura del LCR) y el drenaje del LCR, si es necesario, hasta que los síntomas desaparezcan o la presión de apertura sea normal durante al menos dos días. 5. En pacientes que después de 7 días persistan con presión intracraneal elevada, considere la colocación de un sistema de derivación del LCR. 6. No se recomienda el uso de acetazolamida para el manejo de la presión intracraneal elevada en ningún contexto. 7. No hay evidencia para la utilización de manitol, diuréticos o esteroides para el manejo de la presión intracraneal elevada. <p>^aNo hay datos sobre el volumen máximo de LCR que se puede drenar con seguridad en una punción lumbar. La presión de apertura del líquido cefalorraquídeo se puede volver a comprobar cada 10 ml extraídos. Por lo general, 20–30 ml son suficientes para reducir la presión de apertura.</p>
<p>9. Seguimiento de la respuesta al tratamiento, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis</p>
<p>Puntos de buena práctica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La respuesta clínica (incluida la resolución o recurrencia de la fiebre, la cefalea y los síntomas o signos de presión intracraneal elevada) debe evaluarse diariamente durante las primeras dos semanas del tratamiento de inducción. 2. Entre las personas con evidencia de una respuesta clínica sostenida, no se aconseja la punción lumbar de seguimiento rutinaria tras completar el tratamiento de inducción para evaluar la respuesta al tratamiento antifúngico (cultivo fúngico de LCR). 3. No se sugiere realizar pruebas de AgCr en LCR, suero o plasma, ni prueba de tinta china en LCR para monitorizar la respuesta al tratamiento en ningún contexto.
<p>10. Abordaje diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes, en personas adultas que viven con VIH que reciben tratamiento para la criptococosis</p>
<p>Puntos de buena práctica: En las personas con síntomas persistentes o recurrentes se sugiere utilizar el siguiente enfoque diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Revisar la historia del paciente en búsqueda de hallazgos que sugieran fracaso terapéutico debido a alguna de las siguientes causas: <ol style="list-style-type: none"> a. Régimen, dosis o duración inadecuados b. Mala adherencia al tratamiento de consolidación o mantenimiento con fluconazol

<p>c. Resistencia al fluconazol, en personas con tratamiento previo prolongado con fluconazol.</p> <p>2. Realizar una punción lumbar con medición de la presión de apertura para establecer la presencia o ausencia de presión intracraneal elevada y examen del LCR con estudios adicionales pertinentes para excluir enfermedades concomitantes*</p> <p>3. Considerar el IRIS paradójico tras excluir otras causas de síntomas recurrentes, en personas que han iniciado la TAR.</p> <p>4. Enviar o reenviar LCR para cultivo fúngico prolongado (dos semanas de incubación).</p> <p>*También se deben considerar otras enfermedades que se pueden presentar con síntomas y signos similares a la meningitis por criptococo (como la tuberculosa, meningoencefalitis bacteriana y viral). Siempre que sea posible, las pruebas de susceptibilidad a fluconazol deben realizarse en un laboratorio de referencia nacional cuando se sospeche clínicamente (recaída con cultivo positivo a pesar de la adherencia al fluconazol).</p>
<p>11. Manejo del IRIS paradójico, en personas adultas que viven con VIH que reciben tratamiento para la criptococosis</p>
<p>Puntos de buena práctica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descartar la persistencia de criptococo o la presencia de otras infecciones oportunistas en LCR, mediante cultivo 2. Si los síntomas lo ameritan, considerar el inicio de corticoesteroides. 3. Continuar la TAR.
<p>12. Manejo del fracaso terapéutico o recaída microbiológica, en personas adultas que viven con VIH que reciben tratamiento para la criptococosis</p>
<p>Puntos de buena práctica:</p> <p>Para las personas que presentan una recaída de meningitis por criptococo, se sugiere el siguiente abordaje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar o reiniciar el tratamiento de inducción según las recomendaciones para la terapia de inducción. 2. Tratar la presión intracraneal elevada con punción lumbar terapéutica seriada o sistema de derivación de ser el caso. 3. Reforzar la adherencia al tratamiento. 4. Si aún no se ha iniciado la TAR, se sugiere iniciarla tras 4 a 6 semanas de tratamiento antimicótico óptimo. 5. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad al fluconazol, si se dispone de ellas.

1. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para la prevención de la criptococosis?

Recomendación

- Se recomienda el cribado del AgCr (preferiblemente mediante ensayo de flujo lateral), seguido de una terapia antifúngica anticipativa* en las personas con AgCr positivo para prevenir el desarrollo de la criptococosis, antes de iniciar o reiniciar la terapia antirretroviral en adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm³ (Recomendación condicional; certeza de la evidencia moderada).
- Cuando el cribado de AgCr no esté disponible, debe administrarse profilaxis primaria con fluconazol** a los adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 100 células/mm³ (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada). Puede considerarse un umbral de recuento de CD4 de < 200 células/mm³ (Recomendación condicional; certeza de la evidencia moderada).

Punto de buena práctica: Todas las personas que viven con el VIH con un resultado positivo de AgCr en el cribado deben ser evaluadas cuidadosamente y, si es factible, someterse a una punción lumbar con examen de LCR, análisis de AgCr, tinta china y cultivo para excluir meningitis.

*Terapia antifúngica anticipativa: fluconazol 800-1200 mg/día durante dos semanas, seguido de terapia de consolidación y mantenimiento, como para el tratamiento (terapia de consolidación con fluconazol 800 mg/día durante ocho semanas; terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día, hasta la reconstitución inmunitaria y la supresión de la carga viral).

** Profilaxis primaria: fluconazol 200 mg/día hasta tener el reporte de AgCr.

Antecedentes

El inicio temprano de terapia antirretroviral (TAR) sigue siendo uno de los pilares más importantes para la prevención de la criptococosis invasiva y la reducción de la mortalidad asociada a la enfermedad; aun así, en la actualidad, muchas personas que viven con el VIH son diagnosticadas en estadios avanzados, especialmente en países de bajos a medianos ingresos^{21,22}. Tal es el caso de Colombia, en donde, de acuerdo con los datos presentados en el último informe sobre la situación del VIH en Colombia publicado por la CAC el 34,79% de los casos incidentes identificados entre el primero de febrero de 2021 y el 31 de enero de 2022, fue diagnosticado en estadio de SIDA¹⁰.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario implementar medidas alternativas para prevenir el desarrollo de la criptococosis en esta población. En este sentido, el cribado de AgCr en personas adultas que viven con el VIH y tienen un recuento bajo de células CD4, se ha posicionado como una estrategia costo-efectiva, con evidencia creciente y robusta a favor²³⁻²⁵. Actualmente, la mayoría de guías internacionales de práctica clínica recomiendan realizar cribado de AgCr en adultos que viven con el VIH y tienen un conteo de células CD4 menor de 100 o 200 células/mm³²⁶⁻²⁸. En Colombia, de acuerdo con los datos de la CAC, de los 4.913 casos con conteo de linfocitos < 100 células/mm³, identificados entre el primero de febrero de 2021 y el 31 de enero de 2022, el 98.90% se encontraba recibiendo profilaxis para la criptococosis con fluconazol o itraconazol¹⁰.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS (29). Inicialmente, la revisión sistemática con metaanálisis llevada a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia de la positividad del AgCr en pacientes con recuento de células CD4 ≤ 100 células/mm³ en comparación con un recuento de células CD4 en el rango de 101 a 200 células/mm³³⁰. Revisión sistemática que incluyó un total de 60 estudios (40 estudios prospectivos, incluido un ensayo clínico aleatorizado [ECA], y 20 estudios retrospectivos);

el 66% de los estudios utilizaron suero como tipo de muestra (41 estudios), 57 % emplearon el ensayo de flujo lateral como técnica de procesamiento (34 estudios), y la mayoría de los estudios fueron realizados en África (41 estudios).

Entre los pacientes con recuento de CD4 \leq 100 células/mm³ la prevalencia agrupada de AgCr positivo fue del 6.48% (IC 95% 5.71% a 7.25%; 54 estudios; certeza de la evidencia moderada) y entre los pacientes con recuento de CD4 en el rango de 101 a 200 células/mm³ fue de 1.98% (IC 95% 1.24% a 2.72%; 21 estudios; certeza de la evidencia moderada). Con un OR de 2.46 (IC 95% 1.85 a 3.26; 21 estudios; certeza de la evidencia moderada) de prevalencia de CrAg en pacientes que tienen un recuento de CD4 \leq 100 células/mm³ frente a pacientes con un recuento de 100 a 200 células/mm³; identificándose el 18.6% (IC 95% 15.4% a 22.2%) de los casos de AgCr positivo en individuos con un recuento de células CD4 de 101 a 200 células/mm³.

También se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la revisión sistemática con metaanálisis realizada por Awotiwoy y cols., con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la administración de una terapia antifúngica en comparación con no uso de antifúngico para la prevención de la criptococosis en personas que viven con el VIH y tienen un recuento bajo de linfocitos CD4³¹, la cual incluyó nueve ECAs, para un total de 5426 participantes. En el análisis agrupado, el uso de una terapia antifúngica mostro una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad debida a la criptococosis (RR 0.29; IC 95%: 0.11 a 0.72; 5 estudios, certeza de la evidencia moderada), y de aparición de la criptococosis (RR 0.29; IC 95%: 0.17 a 0.49; 7 estudios, 5000 participantes; certeza de la evidencia moderada). Para este último desenlace, sin evidenciar variación en la estimación del efecto en el análisis por subgrupos, según el umbral de CD4 (< 100 células/mm³, < 150 células/mm³ y < 200 células/mm³) (RR 0.29; IC 95%: 0.17 a 0.49; I²: 35.23%), y el estado inicial del AgCr (positivo, negativo o no realización de la prueba) (RR 0.21; IC 95%: 0.08 a 0.56; I²: 0%).

Daños potenciales: Las posibles preocupaciones del uso de terapia antifúngica incluyen el desarrollo de resistencia y los efectos adversos de los medicamentos. La revisión sistemática realizada por Awotiwoy y cols., no encontró en el análisis agrupado diferencia estadísticamente significativamente en el riesgo de desarrollar enfermedad por *Candida* spp. clínicamente resistente (RR 0.93; IC 95%: 0.56 a 1.56; 3 estudios; certeza de la evidencia baja); sin embargo, sí encontró un mayor riesgo de resistencia microbiológica a fluconazol en muestras de cultivos para vigilancia de *Candida* spp.: (RR 1.25; IC 95% 1.00 a 1.55; 3 estudios; certeza de la evidencia baja)³¹.

Justificación de la recomendación

La criptococosis sigue siendo una de las principales causas de muerte en personas que viven con el VIH con recuento bajo de células CD4. Algunos estudios realizados en esta población han evaluado la prevalencia de AgCr positivo, así

como, la efectividad y seguridad del uso de una terapia antifúngica. De acuerdo con la evidencia, en personas adultas que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm³, el cribado de AgCr seguido de una terapia antifúngica anticipativa entre las personas con AgCr positivo, probablemente reduce el desarrollo de la criptococosis.

Consideraciones del panel

Costos requeridos: El panel consideró que probablemente los costos requeridos del cribado de AgCr seguido de una terapia antifúngica anticipativa con fluconazol para las personas con AgCr positivo en adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm³ sean moderados a bajos.

Costo efectividad: El panel consideró que el balance de beneficios y costos favorece el cribado de AgCr seguido de una terapia antifúngica anticipativa en las personas con AgCr positivo para prevenir el desarrollo de la criptococosis en adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm³; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.

Otras consideraciones: El panel consideró que esta recomendación probablemente aumente la equidad en salud en el país, y su implementación es factible.

2. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de la criptococosis?

Recomendación

- Para adultos que viven con el VIH con sospecha de un primer episodio de meningitis por criptococo, se recomienda la punción lumbar inmediata con medición de la presión de apertura del LCR y la prueba rápida de AgCr (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada). Se recomiendan los siguientes enfoques de diagnóstico, según el contexto:
 - Entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la punción lumbar
 1. Si se dispone de acceso a una prueba de AgCr (preferiblemente mediante ensayo de flujo lateral) y resultados rápidos (menos de 24 horas): la punción lumbar con prueba rápida de AgCr en LCR y cultivo, es el método diagnóstico preferido (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 2. Si no se dispone de acceso a una prueba de AgCr o no se dispone de resultados rápidos: la punción lumbar con examen del LCR con prueba de tinta china y cultivo, es el enfoque diagnóstico preferido (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 - Entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada*

1. Si se dispone de acceso a una prueba de AgCr y de resultados rápidos (menos de 24 horas): las pruebas rápidas de AgCr en suero, plasma o sangre total son los métodos de diagnóstico preferidos (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
2. Si no se dispone de una prueba de AgCr o no se garantiza un acceso rápido a los resultados: es apropiado remitir rápidamente al paciente para el estudio y tratamiento correspondiente (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).

* Las contraindicaciones para realizar punción lumbar incluyen: coagulopatía significativa o sospecha de lesión ocupante de espacio basada en los hallazgos clínicos con signos de focalización del sistema nervioso (excluida la parálisis del VI par craneal) que, cuando sea posible, sea confirmada por tomografía computarizada, o la presencia de convulsiones recurrentes. 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 por criptococo.

Antecedentes

El diagnóstico oportuno de la meningitis por criptococo es fundamental para reducir la mortalidad por esta enfermedad³². El enfoque diagnóstico convencional requiere una punción lumbar, siendo la microscopia óptica directa con cultivo de LCR el gold estándar. Sin embargo, la detección del AgCr en LCR, suero o plasma se ha convertido en una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada, debido a su buen rendimiento y rapidez de resultados³³.

Actualmente se dispone de pruebas comerciales para la detección de AgCr, ya sea por técnica de aglutinación de látex o por inmunoensayo enzimático. Con el desarrollo del ensayo de flujo lateral se ha revolucionado el diagnóstico de la meningitis por criptococo, especialmente en entornos de recursos limitados³⁴. Es por esto que, en la última década, los sistemas de salud a nivel mundial han dado prioridad a garantizar el acceso a pruebas rápidas de diagnóstico de AgCr (preferiblemente mediante ensayo de flujo lateral) para su uso en muestras de LCR, suero, plasma o sangre total^{29,33}.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹ en relación con el desempeño comparativo de las diferentes pruebas disponibles para el diagnóstico de la criptococosis. A continuación, se presenta el resumen de la evidencia de acuerdo con el tipo de muestra y técnica empleada:

Líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de meningitis por criptococo:

1. Aglutinación de látex comparado con microscopia óptica directa y cultivo: sensibilidad agrupada de 98.2% (IC 95% 97.6 a 98.7%;16 estudios; certeza de la evidencia moderada),

- y especificidad agrupada de 96.8% (IC 95% 96.1 a 97.5%; 6 estudios; certeza de la evidencia moderada)³⁵⁻⁵⁰.
2. Inmunoensayo enzimático comparado con microscopia óptica directa y cultivo: sensibilidad agrupada de 100% (IC 95% 95.0 a -100%; 2 estudios; certeza de la evidencia moderada) y especificidad de 98.3% (IC 95% 95.1 a 99.6%, 2 estudios; certeza de la evidencia moderada)^{46, 49}.
3. Ensayo de flujo lateral comparado con microscopia óptica directa y cultivo: La sensibilidad y especificidad fueron de 100% (1 estudio; certeza de la evidencia baja)⁵¹.
4. Tinta china comparado con cultivo: sensibilidad agrupada de 90.3% (IC 95% 89.3 a 91.3%; 9 estudios; certeza de la evidencia baja)^{35,39,40,42,44-46,52,53}.

Suero en pacientes con sospecha de meningitis por criptococo:

1. Aglutinación en látex comparado con microscopia óptica directa y cultivo de LCR: sensibilidad agrupada de 96.8% (IC 95%: 94.8 a 98.2%; 11 estudios; certeza de la evidencia moderada), y especificidad de 98.6% (IC 95% 97.9-99.1%; 6 estudios; certeza de la evidencia moderada)^{35,36,38,40-42,46,48,49,54,55}.
2. Ensayo de flujo lateral comparado con microscopia óptica directa y cultivo de LCR: sensibilidad y especificidad agrupadas de 100 % (2 estudios; certeza de la evidencia moderada)^{51,56}. Adicionalmente, vale mencionar el hallazgo reportado por Williams y cols., de concordancia del 100% entre el ensayo de flujo lateral realizado en muestra de sangre total, obtenida por punción digital, en comparación con muestra de suero/plasma, lo que dio paso a la aprobación de uso del ensayo de flujo lateral en muestra de sangre total²⁵.
3. Inmunoensayo enzimático comparado con microscopia óptica directa y cultivo: sensibilidad agrupada de 98.4% (IC 95% 94.3 a 99.8%; 3 estudios; certeza de la evidencia moderada) y especificidad de 97.7% (IC 95% 91.9 a 99.7%; 2 estudios; certeza de la evidencia moderada)^{46,49,56}.

Neumonía por criptococo

1. Ensayo de flujo lateral en suero comparado con hemocultivos: sensibilidad del 100% (certeza de la evidencia baja)⁵⁷.
2. Ensayo de flujo lateral en suero comparado con inmunoensayo enzimático en suero: sensibilidad del 95,6% y especificidad de 99.5% (certeza de la evidencia alta)⁵⁷.
3. Aglutinación en látex en suero comparada con cultivo: sensibilidad agrupada del 37,3% (IC 95% 26.4 a 49.3; 3 estudios; certeza de la evidencia baja)^{36,58,59}.
4. Inmunoensayo enzimático en suero comparado con hemocultivos: sensibilidad agrupada del 88,9% (IC 95% 70.8 a 97.6; 2 estudios; certeza de la evidencia baja)^{43,57}.

Respecto a las indicaciones para realizar imagen cerebral previa punción lumbar en el escenario del paciente con sospecha de meningitis, y el riesgo de herniación cerebral, diferentes guías de práctica clínica alrededor del mundo son consistentes en recomendar su uso de forma indispensable en pacientes con sospecha de lesión ocupante de espacio, basado en los hallazgos de signos neurológicos de focalización, estado mental alterado o, convulsiones de nueva apari-

ción, continuas o de difícil manejo; sin generar una recomendación uniforme respecto a la indicación de imagen cerebral previa punción lumbar en el paciente inmunosuprimido (v. gr. receptores de trasplantes de órganos y pacientes que viven con el VIH)^{26,60-63}.

En el estudio realizado por Park y cols., se comparó en 199 adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad ingresados en un hospital de Estados Unidos entre 2004 y 2019, la utilidad de cuatro guías de práctica clínica internacionales respecto a la indicación de uso de imágenes cerebrales antes de la punción lumbar, para identificar pacientes con anomalías intracraneales menores y mayores, siendo una de las principales diferencias entre las cuatro guías evaluadas, la no inclusión del estado de inmunosupresión como una indicación de neuroimagen previa en dos de guías^{62,63}. Se evidenció que el 100% de pacientes con herniación cerebral (n =4) cumplieron con las indicaciones de neuroimagen previa punción lumbar consideradas en cada una de las cuatro diferentes guías⁶⁴.

Justificación de la recomendación

Teniendo en cuenta la importancia de un diagnóstico oportuno con el fin de reducir la mortalidad por criptococo, es cada vez más frecuente el uso de pruebas rápidas para detección de antígeno, como complemento a la microscopía óptica directa y el cultivo de LCR (32). Entre las pruebas rápidas para detección de AgCr, la prueba de flujo lateral presenta varias ventajas sobre la aglutinación en látex y el inmunoensayo enzimático, tales como: la facilidad para su uso e interpretación, el rápido reporte de resultados (< 10 minutos) y la posibilidad de realizarse en muestras de LCR, suero, plasma, o sangre total (25) con excelente rendimiento, en comparación con la microscopía óptica directa y el cultivo de LCR.

Consideraciones del panel

- *Costos requeridos:* El panel consideró que probablemente los costos requeridos de las pruebas rápidas de AgCr, como método diagnóstico, sean moderados.
- *Costo efectividad:* El panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece las pruebas rápidas de AgCr (preferiblemente ensayo de flujo lateral) como método de diagnóstico preferido; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.
- *Otras consideraciones:* El panel consideró que esta recomendación es factible de implementar y probablemente aumente la equidad en salud en el país.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible a la fecha respecto a la indicación y utilidad de la imagen cerebral previo a la punción lumbar en el paciente con inmunosupresión y, las variaciones significativas en la disponibilidad y oportunidad de acceso a imágenes diagnósticas cerebrales en el territorio colombiano, el panel consideró pertinente la toma de tomografía computarizada previo a la punción lumbar, cuando sea posible.

3a. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de inducción para el tratamiento de la criptococosis?

Recomendación

- Utilizar una dosis única alta (10 mg/kg) de anfotericina B liposomal con 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día divididos en cuatro dosis al día) y fluconazol (1200 mg/día) como régimen de inducción preferido para tratar a las personas con meningitis por criptococo (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 - Regímenes de inducción alternativos
3. Si no se dispone de anfotericina B liposomal: utilizar siete días de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y flucitosina (100 mg/kg, divididos en cuatro dosis al día) seguido de siete días de fluconazol (1200 mg al día) (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 4. Si no se dispone de una formulación de anfotericina o si la anfotericina está contraindicada: utilizar 14 días de fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) y flucitosina (100 mg/kg, divididos en cuatro dosis al día) (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 5. Si no se dispone de flucitosina: utilizar 14 días de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).
 6. Si no se dispone de anfotericina B liposomal y flucitosina: utilizar 14 días de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día, preferiblemente oral) (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada).

Notas:

- Fluconazol y flucitosina son la única pauta oral combinada recomendada y se ha asociado a una menor mortalidad en comparación con anfotericina B desoxicolato y fluconazol.
- Los regímenes que contienen flucitosina son superiores, y deben tomarse medidas para garantizar el acceso a este fármaco.

Puntos de buena práctica:

- Considere realizar resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral contrastada a todos los pacientes.
- Considere realizar cultivo de LCR entre los días 7 a 14 de tratamiento (según el esquema de inducción), en pacientes con evolución clínica tórpida o al deterioro.
- Considere reiniciar el esquema de inducción, si en el cultivo del LCR de control se evidencia crecimiento de criptococo en las primeras 72 a 96 horas o, en la resonancia nuclear magnética cerebral contrastada se observan pseudoquistes gelatinosos.

Antecedentes

La terapia de inducción es fundamental para el éxito del tratamiento de la meningitis por criptococo³². Los regímenes de tratamiento utilizados son basados en formulaciones de anfotericina B, en conjunto con flucitosina y fluconazol,

los cuales conforman los pilares del tratamiento de la criptococosis⁶⁵. La anfotericina B posee una actividad fungicida potente, constituyendo el antifúngico de primera línea para la terapia de inducción²⁸; dentro de los principales eventos adversos reportados con su uso se encuentran la nefrotoxicidad, la hipocalcemia y la anemia, por lo que debe realizarse estricta vigilancia durante su administración⁶⁶.

Por su parte, la administración de flucitosina está recomendada en conjunto con la anfotericina B, como terapia de primera línea para la inducción²⁸. Dentro de los eventos adversos más serios de la terapia con flucitosina se encuentran la mielosupresión y la hepatotoxicidad; sin embargo, estos se presentan en una baja frecuencia. Los eventos adversos gastrointestinales como náuseas y emesis son los más comúnmente reportados⁶⁷. Por último, el uso de fluconazol se recomienda siempre en combinación con anfotericina B y flucitosina³², teniendo en cuenta que su uso en monoterapia durante la fase de inducción se ha asociado con un incremento en la mortalidad en comparación con los regímenes basados en anfotericina B, probablemente debido a su débil actividad fungicida contra *Cryptococcus spp*⁶⁸.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹. Inicialmente la revisión sistemática con metaanálisis desarrollada por Tenforde y cols.,⁶⁵ con el objetivo de identificar el mejor tratamiento de inducción para reducir la mortalidad asociada a meningitis por criptococo en personas que viven con el VIH. La revisión sistemática incluyó 13 ECAs, para un total de 2426 participantes adultos, permitiendo la comparación por pares de 21 intervenciones. Todos los estudios incluidos, menos dos, se realizaron en entornos de recursos limitados. A continuación, se presenta el resumen de la evidencia:

En las comparaciones por pares se encontró una menor mortalidad a las 10 semanas en el grupo de pacientes que recibieron terapia de inducción con el esquema de una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguido de fluconazol los días 8 a 14, en comparación con los pacientes que recibieron terapia de inducción con dos semanas de anfotericina B desoxicolato y flucitosina (RR 0.62; IC 95% 0.42 a 0.93; 1 estudio; 228 participantes; certeza de la evidencia moderada); dos semanas de anfotericina B desoxicolato y fluconazol (RR 0.58; IC 95% 0.39 a 0.86; 1 estudio; 227 participantes; certeza de la evidencia moderada); una semana de anfotericina B desoxicolato con dos semanas de fluconazol (RR 0.49; IC 95% 0.34 a 0.72; 1 estudio; 224 participantes; certeza de la evidencia moderada), y dos semanas de flucitosina y fluconazol (RR 0.68; IC 95% 0.47 a 0.99; 1 estudio; 338 participantes; certeza de la evidencia moderada)⁶⁹. También se encontró una menor mortalidad con el uso de dos semanas de anfotericina B desoxicolato con flucitosina en comparación con dos semanas de anfotericina B desoxicolato sola (RR 0.66; IC 95% 0.46 a 0.95; 2 estudios; 231 participantes; certeza de la evidencia moderada)^{70,71}.

Con el uso de dos semanas de flucitosina y fluconazol como terapia de inducción, en comparación con dos semanas de anfotericina B desoxicolato y flucitosina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de mortalidad a las 10 semanas (RR 0.92; IC 95% 0.69 - 1.23; 1 estudio; 340 participantes; certeza de la evidencia moderada)⁶⁹, o con el uso de dos semanas de anfotericina B desoxicolato y fluconazol (RR 0.85; IC 95% 0.64 a 1.13; 1 estudio; 339 participantes; certeza de la evidencia moderada)⁶⁹. Del mismo modo, en el análisis agrupado para la comparación entre dos semanas de anfotericina B desoxicolato y fluconazol frente a anfotericina B desoxicolato sola, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de mortalidad a 10 semanas (RR 0.94; IC 95% 0.55 a 1.62; 3 estudios; 371 participantes; certeza de la evidencia baja)⁷⁰⁻⁷².

Finalmente, en el metanálisis en red llevado a cabo en esta revisión sistemática, se encontró que el tratamiento de inducción con una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguida de fluconazol en los días 8 a 14 en comparación con otros 11 regímenes, fue el mejor régimen terapéutico en términos de reducción de la mortalidad a 10 semanas⁶⁵. Hallazgos que dejaron ver el claro beneficio del esquema basado en una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguido de fluconazol, en comparación con otros esquemas terapéuticos.

En 2022 Shapiro y cols., publicaron una actualización de esta revisión sistemática⁷³, en la que se incluyó un nuevo ECA en el que participaron 844 adultos con meningitis por criptococo asociada al VIH provenientes de cinco países del sur y este de África (Botswana, Malawi, Uganda, Sudáfrica y Zimbabue)⁷⁴. Este ensayo clínico comparó el efecto de una dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) más 14 días de flucitosina (100 mg/kg al día) y fluconazol (1200 mg al día) (grupo de intervención), frente al esquema de una semana de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg al día) y flucitosina (100 mg/kg al día) seguido de fluconazol (1200 mg al día) en los días 8 a 14 (grupo control). Sin encontrar diferencia estadísticamente significativa para el desenlace de mortalidad a las 10 semanas entre estos dos esquemas (RR 0.86; IC 95% 0.69 a 1.08; 1 estudio; 814 participantes; certeza de la evidencia baja); confirmando el beneficio de la terapia de inducción basado en el uso combinado de anfotericina B, flucitosina y fluconazol.

Daños potenciales: La actualización de la revisión sistemática llevada a cabo en 2022⁷³, incluyó el análisis de eventos adversos de grado 3 y 4 reportados en el ECA realizado por Jarvis y cols.,⁷⁴ que compara el esquema de dosis única alta de anfotericina B liposomal más 14 días de flucitosina y fluconazol (grupo de intervención), frente al esquema de una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguido de fluconazol en los días 8 a 14 (grupo control). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del esquema de dosis única alta de anfotericina B liposomal, dado por un menor riesgo de eventos adversos grado 3 y 4, en comparación con el esquema basado en una semana de anfotericina B desoxicolato (RR 0.80; IC 95% 0.71 a 0.91; 1 estudio; 842 participantes; certeza de la evidencia moderada).

Justificación de la recomendación

Numerosos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de diferentes esquemas terapéuticos de inducción para el tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH. De acuerdo con la evidencia, el uso del esquema de inducción basado en una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguido de fluconazol en los días 8 a 14 probablemente reduce la mortalidad a las 10 semanas en comparación con otros 11 regímenes de tratamiento. Sin embargo, el esquema de una dosis única alta de anfotericina B liposomal más 14 días de flucitosina y fluconazol se asoció con un menor riesgo de eventos adversos grado 3 o 4 en comparación con al tratamiento de inducción basado en una semana de anfotericina B desoxicolato y flucitosina seguido de fluconazol en los días 8 a 14, sin diferencia en el desenlace de mortalidad a las 10 semanas.

Consideraciones del panel

- **Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos del esquema terapéutico de inducción basado en una dosis única alta de anfotericina B liposomal más 14 días de flucitosina y fluconazol sean moderados a altos. Lo anterior considerando exclusivamente el costo por paciente de los antimicrobianos, que para el esquema basado en una dosis única alta de anfotericina B liposomal puede estar en el rango de \$ 12.746.134 a \$ 14.436.868 pesos colombianos, y para el esquema basado en una semana de anfotericina B desoxicolato puede estar en el rango de \$ 3.199.708 a \$ 3.990.818 pesos colombianos.
- **Costo efectividad:** el panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece el uso de una dosis única alta de anfotericina B liposomal más 14 días de flucitosina y fluconazol como terapia de inducción. Lo anterior considerando la reducción significativa de eventos adversos, cuyo manejo incrementaría el costo total final asociado a la administración de la terapia; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.
- **Preferencias:** Un estudio etnográfico integrado dentro del ECA llevado a cabo por Jarvis y cols., que compara el esquema con dosis única alta de anfotericina B liposomal frente al esquema de una semana de anfotericina B desoxicolato⁷⁴, recopiló mediante entrevistas la información reportada por participantes del ensayo, tomadores de decisiones e investigadores de dos de los sitios donde se llevó a cabo el ECA, Botswana y Uganda⁷⁵. Encontrando una clara preferencia por el esquema basado en una dosis única alta de anfotericina B liposomal, debido principalmente a su asociación con menos dosis intravenosas, lo que a su vez dio como resultado una menor necesidad de emplear suplementos de electrolitos para prevenir la toxicidad; y a su perfil de seguridad favorable, dado por un menor riesgo de anemia e hipopotasemia, lo que redujo la intensidad de la monitorización de la toxicidad

relacionada con el fármaco. Aunque en el régimen basado en una dosis única alta de anfotericina B liposomal, la flucitosina debe administrarse cuatro veces al día durante 14 días, los participantes aceptaron ampliamente esto como una parte importante de su tratamiento y lo cumplieron.

3b. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de consolidación para el tratamiento de la criptococosis?

Recomendación

- Se recomienda fluconazol (800 mg al día, vía oral) durante ocho semanas tras la fase de inducción (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia baja). Esta recomendación se basó principalmente en la opinión de expertos.

Antecedentes

El inicio de una adecuada terapia de consolidación, una vez alcanzada la esterilización del LCR con la terapia de inducción, es fundamental para el tratamiento exitoso de la criptococosis³². Como terapia de consolidación se plantean como alternativas la terapia con fluconazol 400 – 600 mg/día o itraconazol 600 mg/día.

Todas las formulaciones de fluconazol (IV u orales) son solubles en agua, y se caracterizan por exhibir una farmacocinética predecible. Cuando se administra por vía oral, el fluconazol se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas pico luego de 1-3 horas de su administración, con una biodisponibilidad cercana al 90%⁷⁶. Por su parte, el itraconazol es un compuesto lipofílico, con absorción variable. Cuando se administra en la presentación de cápsulas, se recomienda su toma con alimentos, ya que su hidrosolubilidad y absorción mejoran cuando se disminuye el pH gástrico. La presentación en suspensión oral mejora su hidrosolubilidad y minimiza las variaciones en su absorción; sin embargo, su disponibilidad en Colombia es limitada⁷⁷.

Con relación al metabolismo y potenciales interacciones farmacológicas de estos dos medicamentos, el fluconazol es un inhibidor potente del sistema de enzimas CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. En cuanto a interacciones con antirretrovirales, se ha reportado una interacción potencial con la nevirapina (incremento de sus niveles), sin interacciones esperadas con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa o inhibidores de proteasa⁷⁷. Por otro lado, el itraconazol posee un extenso metabolismo por CYP3A4 y glicoproteína-P⁷⁸. El uso concomitante de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa como el efavirenz y la nevirapina ha demostrado reducir los niveles de itraconazol; y el uso concomitante de inhibidores de proteasa como lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir puede aumentar los niveles del antifúngico⁷⁹. Teniendo en cuenta lo anterior, la terapia de consolidación con fluconazol es la terapia actualmente recomendada por diferentes guías de práctica clínica internacionales^{26,28}.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹ que consistió en dos ECAs realizados en Estados Unidos⁸⁰ y Tailandia⁸¹. En el estudio de Van der Horst y cols.,⁸⁰ se analizaron 306 pacientes con un primer episodio de meningitis por criptococo asociado al VIH, con respuesta favorable al tratamiento inicial de dos semanas con anfotericina B (0.7 mg/kg/día) con o sin flucitosina (100 mg/kg/día), los cuales fueron aleatorizados a recibir ocho semanas de tratamiento de consolidación con I) itraconazol 400 mg/día o II) fluconazol 400 mg/día. Con reporte de cultivo de LCR negativo a las 10 semanas en 109 de los 151 pacientes que recibieron fluconazol (72%) y en 93 de los 155 pacientes que recibieron itraconazol (60%) (IC 95% para la diferencia entre los porcentajes de pacientes con cultivos negativos en los dos grupos, -100 a 21); y con una proporción similar de pacientes con cura clínica a las 10 semanas en ambos grupos, 68% con fluconazol y 70% con itraconazol.

En el segundo estudio incluido, el ECA desarrollado por Mootsikapun y cols.,⁸¹ se analizaron 35 pacientes con infección por el VIH y un primer episodio de meningitis por criptococo con respuesta favorable al tratamiento inicial de dos semanas con anfotericina B, quienes fueron aleatorizados a recibir: I) 10 semanas de tratamiento de consolidación fluconazol 600 mg/día o II) ocho semanas de tratamiento con itraconazol 600 mg/día. Reportando a las 10 semanas cura clínica en el 100% de los pacientes en ambos grupos, y cura microbiológica en el 100% de los pacientes tratados con fluconazol y en el 94% de los pacientes en el grupo de itraconazol, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (prueba exacta de Fisher $p = 0.26$).

Daños potenciales: En cuanto al perfil de seguridad, en el ECA realizado por Van der Horst y cols., en 306 pacientes aleatorizados a recibir ocho semanas de tratamiento de consolidación con I) itraconazol 400 mg/día o II) fluconazol 400 mg/día, se reportó un total de 12 pacientes, seis pacientes en cada en cada grupo de tratamiento, con efectos tóxicos que requirieron el retiro del medicamento⁸⁰.

Justificación de la recomendación

Como terapia de consolidación para el tratamiento de la criptococosis, una vez alcanzada la esterilización del LCR, se plantean como alternativas la terapia con fluconazol o itraconazol⁸². De acuerdo con la evidencia, probablemente no hay diferencia en los desenlaces de cura microbiológica o cura clínica a las 10 semanas con el uso de fluconazol o itraconazol. Sin embargo, teniendo en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas del itraconazol con varios medicamentos antirretrovirales de uso rutinario en la práctica clínica como efavirenz, darunavir, lopinavir, y ritonavir, se recomienda el tratamiento durante 8 semanas a base de fluconazol como terapia de consolidación para la meningitis por criptococo en personas adultas que viven con VIH.

Consideraciones del panel

- **Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos del esquema terapéutico de consolidación basado en fluconazol impliquen un ahorro moderado. Lo anterior considerando exclusivamente el costo por paciente de los antimicrobianos, que para el esquema de 8 semanas basado en fluconazol 800 mg/día puede estar en el rango de \$ 89.600 a \$ 317.856 pesos colombianos, comparado con el costo del esquema basado en itraconazol 600 mg/día que puede estar alrededor de \$ 453.824 pesos colombianos.
- **Costo efectividad:** el panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece el uso de fluconazol 800 mg/día durante 8 semanas como terapia de consolidación; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.
- **Otras consideraciones:** el panel consideró que es factible implementar esta recomendación en el país, y que su implementación probablemente aumente la equidad en salud.

3c. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de mantenimiento para el tratamiento de la criptococosis?

Recomendación

- Se recomienda fluconazol (200 mg al día, vía oral) hasta la reconstitución inmunitaria ($CD4 > 200$ células/mm³ durante al menos tres meses) y la supresión de la carga viral con terapia antirretroviral (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia alta).

Antecedentes

La terapia de mantenimiento como parte del tratamiento de la criptococosis se establece a manera de profilaxis secundaria, con el objetivo de evitar la recaída por la enfermedad, por lo que su uso debe mantenerse hasta la evidencia de reconstitución inmune sostenida⁸². En este escenario, la terapia con fluconazol se plantea como el manejo de elección en diferentes recomendaciones internacionales^{26,28}.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹ que consistió en tres ECAs realizados en Estados Unidos⁸³⁻⁸⁵. En el estudio de Bozzette y cols.,⁸³ se analizaron 61 pacientes con tratamiento de inducción y consolidación exitoso, confirmado por al menos dos cultivos consecutivos negativos de LCR obtenidos con al menos una semana de diferencia. Se reportó recurrencia de la infección por criptococo en cualquier localización en 10 de los 27 pacientes asignados a placebo (37%) y en 1 de los 34 pacientes asignados a fluconazol (3%) (diferencia de riesgo 34%; IC 95% 15 a 53%; $p < 0.001$); y recurrencia de la infección en meninges en cuatro de los 27 pacientes en el grupo de placebo (15%), comparado con ninguna recurrencia en los 34 pacientes asignados a fluconazol (diferencia de riesgo 15%; IC 95% 1 a 28; $p = 0.03$).

En el estudio realizado por Saag y cols.,⁸⁴ se esperaba comparar la eficacia y seguridad de fluconazol 200mg/día frente a itraconazol 200 mg/día como tratamiento de mantenimiento, en 130 pacientes con un primer episodio de meningitis por criptococo asociado al VIH, que hubieran recibido tratamiento de inducción y consolidación exitoso, confirmado por cultivo de LCR negativo tomado dentro de las 2 semanas anteriores al enrolamiento. Sin embargo, el estudio se debió terminar prematuramente, ya que cuatro meses después de realizado el análisis interino, con un total de 108 pacientes enrolados, se reportó el desenlace de recaída en 13 de los 57 pacientes del grupo de itraconazol (23%), y en dos de los 51 pacientes en el grupo de fluconazol (4%) ($p = 0.006$), datos preliminares que indicaban la clara superioridad de uno de los dos brazos de tratamiento, motivo por el cual el consejo de supervisión y seguridad de datos indicó detener el estudio.

Por último, se encuentra el estudio realizado por Powderly y cols.,⁸⁵ en el cual se comparó la eficacia y seguridad de la terapia de consolidación con fluconazol 200 mg/día frente a anfotericina B 1 mg/kg/semana, en pacientes con un primer episodio de meningitis por criptococo asociado al VIH que hubieran recibido tratamiento de inducción y consolidación exitoso, confirmado por al menos dos cultivos de LCR negativos, obtenidos con al menos una semana de diferencia. Se reporta, tras una mediana de seguimiento de 286 días, presentaron recaída de la enfermedad 14 de los 78 pacientes del grupo de anfotericina B (18%) y 2 de los 111 pacientes del grupo de fluconazol (2%) (prueba exacta de Fisher, $p < 0.001$).

Daños potenciales: En cuanto al perfil de seguridad y eventos adversos, en el estudio realizado por Bozzete y cols., se reportó un total de 11 eventos adversos en el grupo de pacientes asignados a fluconazol, y un total de 7 eventos en el grupo de pacientes asignado a placebo ($P = 0.80$)⁸³. En el ECA realizado por Saag y cols., se reportó la necesidad de retiro del medicamento por toxicidad en 3 de los 57 pacientes del grupo de itraconazol (5%), y en uno de los 51 pacientes en el grupo de fluconazol (2%)⁸⁴. Finalmente, en el estudio realizado por Powderly y cols., se reportó el desarrollo de eventos adversos en 52 de los 78 pacientes en el grupo de anfotericina B (67%) y en 42 de los 111 pacientes en el grupo de fluconazol (38%) (prueba exacta de Fisher, $p < 0.001$)⁸⁵.

Justificación de la recomendación

En personas adultas que viven con el VIH, una adecuada terapia de mantenimiento, hasta que exista evidencia de reconstitución inmune sostenida relacionada con la TAR, es esencial para el manejo exitoso de la criptococosis²⁸. De acuerdo con la evidencia, el uso de fluconazol como terapia de mantenimiento probablemente reduce el riesgo de recaída de la criptococosis en personas adultas que viven con VIH, con un adecuado perfil de seguridad.

Consideraciones del panel

- **Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos del esquema terapéutico de mante-

nimiento basado en fluconazol impliquen un ahorro moderado. Lo anterior considerando exclusivamente el costo por paciente de los antimicrobianos durante 48 semanas (tiempo promedio estimado para la reconstitución inmunitaria ($CD4 > 200$ células/mm³) y la supresión de la carga viral con la TAR), que para el esquema basado en fluconazol 200 mg/día puede estar en el rango de \$ 134.400 a \$ 476.784 pesos colombianos, comparado con el costo del esquema basado en itraconazol 200 mg/día que puede estar alrededor de \$ 680.736 pesos colombianos.

- **Costo efectividad:** el panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece el uso de fluconazol 200 mg/día como terapia de mantenimiento; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.
- **Otras consideraciones:** el panel consideró que esta recomendación es factible de implementar y probablemente su implementación aumente la equidad en salud en el país.

4. Tratamiento de la criptococosis no meníngea localizada y de la criptococosis no meníngea diseminada, en personas adultas que viven con VIH

Los datos publicados sobre el manejo de la criptococosis no meníngea, el criptococoma y otras formas de afectación del parénquima cerebral causadas por la criptococosis (como los pseudoquistes gelatinosos) son escasos, sin embargo, el consenso consideró pertinente establecer algunos puntos de buena práctica para el tratamiento de estas formas de presentación clínica de la infección por criptococo.

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

Criptococosis no meníngea diseminada (infección por criptococo definida por el compromiso de dos o más sistemas): El tratamiento de la criptococosis distinta de la meningitis (diagnosticada por un cultivo positivo de criptococo en sangre) debe ser el mismo que para la meningitis por criptococo.

Criptococosis no meníngea localizada: Para el tratamiento de la criptococosis localizada distinta de la meningitis se sugiere usar fluconazol 800 mg/día durante 2 semanas, seguido de fluconazol 400 mg/día durante 8 semanas, seguido de fluconazol 200 mg/día hasta la reconstitución inmune.

Criptococoma del sistema nervioso central (SNC):

- Para el tratamiento del criptococoma y otras formas de afectación del parénquima cerebral causadas por la criptococosis se sugiere usar anfotericina B intravenosa (formulación liposomal si es posible [3-4 mg/kg/día]) y flucitosina oral durante al menos 6 semanas, seguido de terapia de consolidación y mantenimiento con fluconazol como para la meningitis por criptococo.
- Considere realizar seguimiento imagenológico para evaluar la respuesta al tratamiento, con periodicidad de acuerdo con criterio del médico tratante.

- Considere el uso de corticoesteroides como terapia adyuvante durante la fase de inducción en el tratamiento de adultos con criptococoma del SNC asociada al VIH.

5. En personas adultas que viven con el VIH ¿Se deben usar corticosteroides sistémicos como adyuvantes del tratamiento de la criptococosis?

Recomendación

- No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides sistémicos durante la fase de inducción en el tratamiento de adultos con meningitis por criptococo asociada al VIH (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia alta).

Antecedentes

Durante la meningitis aguda, la respuesta inflamatoria del huésped hace parte de la secuencia de eventos que conduce a daño neuronal y al posible desarrollo de secuelas a largo plazo⁸⁶. En este contexto fisiopatológico, el uso de corticosteroides como una estrategia para disminuir la respuesta inflamatoria ha sido ampliamente estudiado en los pacientes con meningitis bacteriana, demostrando con su uso temprano la obtención de mejores desenlaces clínicos y una reducción en la mortalidad⁸⁷⁻⁸⁹. Sin embargo, estos resultados no fueron observados en pacientes con infección por el VIH⁹⁰, lo que sugiere que el estado inmunológico del paciente podría estar relacionado con la respuesta favorable a la terapia adyuvante con corticosteroides.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹ que consistió en un ECA desarrollado por Beardsley y cols., en Vietnam, Tailandia, Indonesia, Laos, Uganda y Malawi, con el objetivo de comparar el impacto en la supervivencia, del uso de dexametasona frente a placebo como adyuvante del tratamiento combinado con anfotericina B y fluconazol, en al menos 880 pacientes con meningitis por criptococo asociada al VIH⁹¹. Sin embargo, por motivos de seguridad, el estudio debió suspenderse prematuramente (ver daños potenciales), con el reclutamiento de solo 451 pacientes. Al momento de la interrupción del estudio, se reportó que la mortalidad a las 10 semanas en el grupo de pacientes asignados a dexametasona fue del 47% y en el grupo de pacientes asignados a placebo del 41% (HR 1.11; IC 95% 0.84 a 1.47; $p = 0.45$), y la mortalidad a los 6 meses fue del 57% y 49% en cada brazo de tratamiento, respectivamente, (HR 1.18; IC 95% 0.91 a 1.53; $p = 0.20$), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, una comparación formal del riesgo de muerte a los 6 meses mostró una clara tendencia hacia el daño en el grupo con administración de dexametasona, dado por un aumento absoluto en el riesgo, que fue de nueve puntos porcentuales en el análisis por intención a tratar, y de 11 puntos porcentuales en el análisis por protocolo.

Daños potenciales: En cuanto a los daños potenciales relacionados con el uso de dexametasona, en el estudio Beardsley y cols (91), se reportó un mayor número de eventos adversos en el grupo de pacientes que recibió dexametasona ($n = 667$) comparado con el número de eventos adversos reportado en el grupo de pacientes asignado a placebo ($n = 494$) ($p = 0.01$). Encontrando desarrollo de infecciones en 48 de los 224 pacientes en el grupo de dexametasona (21%) y en 25 de los 226 pacientes en el grupo de placebo (11%) ($p = 0.01$), eventos renales en 22 de los 224 pacientes en el grupo de dexametasona (10%) y en 7 de los 226 pacientes en el grupo de placebo (3%) ($p = 0.004$), y eventos cardíacos en 8 de los 224 pacientes en el grupo de dexametasona (4%) frente a ningún caso en el grupo de placebo ($p = 0.004$).

Justificación de la recomendación

De acuerdo con la evidencia, el uso de corticosteroides como adyuvantes del tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH probablemente no aumenta la supervivencia y, por el contrario, probablemente aumenta el riesgo de desarrollar eventos adversos, particularmente eventos infecciosos, renales y cardíacos.

Consideraciones del panel

Teniendo en cuenta que en el estudio realizado por Beardsley y cols.,⁹¹ no se incluyeron pacientes con condiciones clínicas en las que, per se, los corticosteroides podrían tener un rol favorable, como es el caso del criptococoma con efecto de masa o el síndrome de distrés respiratorio del adulto. El panel estuvo de acuerdo en mencionar que la recomendación en contra del uso de corticosteroides, se refiere específicamente a su uso de forma rutinaria, como adyuvantes durante la fase de inducción en el tratamiento de la meningitis por criptococo en personas adultas que viven con el VIH. Por lo que, en pacientes que presenten de forma concomitante algún cuadro clínico para el cual está indicado el tratamiento con corticosteroides sistémicos, se deberá realizar el análisis particular del caso, y considerar su uso, si es clínicamente apropiado de acuerdo con el juicio clínico.

6. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral después del tratamiento de la criptococosis?

Recomendación

- Entre los adultos que viven con el VIH y que reciben tratamiento para la meningitis por criptococo, se recomienda diferir el inicio de la terapia antirretroviral de 4 a 6 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico, debido al riesgo aumentado de mortalidad (Recomendación fuerte; certeza de la evidencia baja).

Antecedentes

En los pacientes que viven con el VIH, es importante iniciar la TAR tan pronto como sea posible después de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de lograr y mantener la supresión de la carga viral, y con ello, reducir la morbilidad

y la mortalidad asociadas a la progresión de la enfermedad (92). Sin embargo, en el contexto del paciente con VIH y meningitis por criptococo, existe incertidumbre en cuanto al momento óptimo para iniciar la TAR debido a reportes de tasas de mortalidad más altas cuando se realiza un inicio temprano en este contexto, siendo el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) paradójico relacionado con la criptococosis una de las posibles causas de este aumento en la mortalidad⁹³. Sin embargo, una de las principales preocupaciones de retrasar el inicio de la TAR, es el riesgo de desarrollar otras infecciones oportunistas⁹⁴.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la guía desarrollada por la OMS²⁹ que consistió en la revisión sistemática desarrollada por Eshun-Wilson y cols., con el objetivo de comparar en personas adultas que viven con el VIH y meningitis por criptococo concurrente, los desenlaces clínicos del inicio temprano de la TAR, definido como el inicio en menos de cuatro semanas después del inicio del tratamiento antimicótico, frente al inicio tardío de la TAR, definido como el inicio cuatro semanas o más después del inicio del tratamiento antimicótico, la cual incluyó cuatro ECAs, para un total de 294 participantes, procedentes predominantemente de países de ingresos bajos y medianos (Botswana, Puerto Rico, Sudáfrica, Uganda, Estados Unidos y Zimbabue)⁹⁵. Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad por todas las causas entre los 6 y 12 meses con el inicio temprano de la TAR (RR 1.42; IC 95% 1.02 a 1.97; certeza de la evidencia baja).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas con el inicio temprano de la TAR frente al inicio tardío, para los desenlaces de: recaída de la meningitis por criptococo (RR 0.27; IC 95% 0.07 a 1.04; 2 estudios; 205 pacientes; certeza de la evidencia baja). IRIS relacionado con la enfermedad criptocócica (RR 3.56; IC 95% 0.51 a 25.02; 2 estudios; 205 pacientes; certeza de la evidencia baja), o supresión virológica, definida como una carga viral < 400 copias/mL, a los seis meses (RR 0.93; IC 95% 0.72 a 1.22; 2 estudios; 205 pacientes; certeza de la evidencia muy baja certeza).

Daños potenciales: En cuanto al perfil de seguridad, las medidas de eventos adversos no se informaron de manera consistente entre los ECAs, motivo por el cual estos datos no pudieron ser analizados de manera agrupada. A continuación, se presenta el resumen de los resultados reportados en los estudios individuales, en los cuales no se evidencia diferencia clara en el desarrollo de eventos adversos \geq grado 3 entre los dos grupos de tratamiento:

En el estudio realizado por Bisson y cols. (96), los 14 participantes en el brazo de inicio temprano de la TAR y 13 de los 14 participantes en el brazo de inicio tardío experimentaron al menos un evento adverso de grado 3 a 5. En el estudio realizado por Boulware y cols.⁹⁷, la incidencia acumulada de eventos adversos grado 3 a 5 en el grupo de inicio temprano

fue de 84% (IC 95% 74% al 90%) y en el grupo de inicio tardío 84% (IC 95% 75% al 91%). En el estudio realizado por Makadzange y cols., (98) se reportó un episodio de erupción cutánea descamativa relacionada con la nevirapina. Y por último, en el estudio realizado por Zolopa y cols.⁹⁹, no se informaron eventos adversos.

Justificación de la recomendación

En el contexto del paciente con VIH y meningitis por criptococo, existe incertidumbre en cuanto al momento óptimo para iniciar la TAR debido a reportes de tasas de mortalidad más altas cuando se realiza un inicio temprano en este contexto, siendo el IRIS relacionado con la criptococosis una de las posibles causas. De acuerdo con la evidencia, el inicio de la TAR en menos de cuatro semanas después del inicio del tratamiento antimicótico para la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH, se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad entre los 6 y 12 meses, estadísticamente significativo.

7. Prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

La administración segura de anfotericina B debe ser una prioridad, el consenso consideró pertinente establecer algunos puntos de buena práctica para la prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica en personas adultas que viven con el VIH y reciben tratamiento para la criptococosis.

1. La administración de anfotericina B debe realizarse de forma intrahospitalaria.
2. Para la administración de más de una dosis de anfotericina B utilizar preferiblemente un acceso venoso central.
3. No diferir la administración de la primera dosis de anfotericina B por la colocación de un acceso venoso central.
4. Cuando se utilice anfotericina B desoxicolato, considere el uso de infusiones de al menos 4 horas, que se podrían extender hasta 24 horas.
5. Cuando se utilicen regímenes basados en anfotericina B debe proporcionarse el paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad, especialmente hipopotasemia, nefrotoxicidad y anemia (Tablas 1 y 2).
6. La administración de anfotericina B puede requerir la derivación a una institución con acceso al paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.
7. El uso de anfotericina B liposomal no es equivalente al uso de anfotericina de complejo lipídico.
8. La anfotericina B liposomal presenta menos riesgos de toxicidad farmacológica que la anfotericina B desoxicolato y requiere un paquete menos intensivo de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.
9. La dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) y el régimen de anfotericina B desoxicolato de 7 días

Tabla 1. Monitorización de la toxicidad relacionada con la anfotericina B

a. Anfotericina B liposomal, dosis única alta

Hidratación preventiva y suplementación electrolítica								
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
1 litro de solución salina normal con 20 mEq de Cloruro de potasio durante dos horas antes de la infusión								
Cloruro de potasio 8 mEq (dos veces al día)								
Suplementos de magnesio si están disponibles ^a								
Seguimiento								
Potasio sérico								
Creatinina sérica								
Hemoglobina							b	

b. Anfotericina B desoxicolato, 7 días

Hidratación preventiva y suplementación electrolítica									
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9
1 litro de solución salina normal con 20 mEq de Cloruro de potasio durante dos horas antes de la infusión									
Cloruro de potasio 16 mEq (dos veces al día)									
Suplementos de magnesio si están disponibles ^a									
Seguimiento									
Potasio sérico									b
Creatinina sérica									
Hemoglobina									

c. Anfotericina B desoxicolato, 14 días

Hidratación preventiva y suplementación electrolítica														
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14
1 litro de solución salina normal con 20 mEq de Cloruro de potasio durante dos horas antes de la infusión														
Cloruro de potasio 16 mEq (dos veces al día)														
Cloruro de potasio 8 mEq (dos veces al día)														
Suplementos de magnesio si están disponibles ^a														
Seguimiento														
Potasio sérico														
Creatinina sérica														
Hemoglobina														

a. Sulfato de magnesio IV.

b. Si todavía está en el hospital.

Notas adicionales

1. La anfotericina B es incompatible con la solución salina normal.
2. No se debe administrar suplemento de potasio a personas con insuficiencia renal preexistente o hiperpotasemia.
3. Se debe prestar especial atención al control de la ingesta y eliminación de líquidos y el peso diario.
4. Flucitosina: debido a las preocupaciones sobre la supresión de la médula ósea, se debe considerar el control regular de los hemogramas completos (se sugiere monitorizar los conteos sanguíneos completos al inicio y al menos semanalmente durante el tiempo que la persona esté en tratamiento con flucitosina²⁶).

Tabla 2. Manejo de la toxicidad relacionada con la anfotericina B

	Anfotericina B liposomal dosis única de 10 mg/kg	Anfotericina B desoxicolato
Hipopotasemia	<ul style="list-style-type: none"> • Si la hipopotasemia es significativa (potasio < 3,3 mol/l), aumente la suplementación de potasio • Controle el potasio diariamente. 	
Creatinina elevada	<ul style="list-style-type: none"> • Asegure una hidratación adecuada y si es posible suspenda los medicamentos nefrotóxicos simultáneos. • En caso de insuficiencia renal ajustar las dosis de fluconazol y flucitosina según corresponda. • Tenga en cuenta que la función renal a menudo mejora inicialmente después de la rehidratación. • Cuando se documente nefrotoxicidad, considere valoración por servicio de nefrología, si está disponible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si la creatinina sérica se duplica con respecto al valor basal, puede omitirse una dosis de anfotericina B desoxicolato y/o puede aumentarse la pre-hidratación a 1 L de solución salina normal cada ocho horas; a continuación, debe controlarse diariamente la creatinina sérica. • Si la creatinina sérica mejora, puede reiniciarse el tratamiento con anfotericina B a una dosis de 0.7 mg/kg al día, y/o puede considerarse el tratamiento en días alternos. • Si la creatinina sigue elevada o aumenta repetidamente, puede sustituirse por anfotericina B liposomal o complejo lipídico 5mg/kg, si se dispone de ella, o debe suspenderse la anfotericina B desoxicolato y utilizarse un régimen alternativo. • Cuando se documente nefrotoxicidad, considere valoración por servicio de nefrología, si está disponible.
Anemia severa	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión si es posible para la anemia grave (menor de 7 gramos/L) 	

se toleran mejor que el régimen de anfotericina B desoxicolato de 14 días, sin embargo, los tres regímenes siguen requiriendo el paquete recomendado de prevención y monitorización.

- Utilizar un protocolo simplificado de pre-hidratación y reposición de electrolitos antes de cada infusión de anfotericina B, junto con un protocolo de control de creatinina, potasio, y magnesio (si está disponible), así como un control semanal de la hemoglobina.
- En pacientes con insuficiencia renal realizar el ajuste de dosis correspondiente.

8. Monitorización y manejo de la presión intracraneal elevada, en personas adultas que viven con el VIH con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de meningitis por criptococo

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

- Los adultos que viven con el VIH con sospecha de meningitis por criptococo deben someterse a una punción lumbar inicial y a una punción lumbar temprana repetida con medición de la presión de apertura del LCR para evaluar la presión intracraneal elevada (mayor a 25 cm H₂O), independientemente de la presencia de síntomas o signos de presión intracraneal elevada^a
- La medición de la presión de apertura se debe realizar en todos los pacientes mediante la utilización de sistemas de venoclisis o con manómetro.
- La meta de disminución de la presión de apertura es a menos de 25 cm H₂O o la mitad del valor en pacientes con presión intracraneal muy elevada.
- Para las personas con presión intracraneal elevada persistente, se recomienda repetir diariamente la punción lumbar terapéutica (con medición de la presión de aper-

tura del LCR) y el drenaje del LCR, si es necesario, hasta que los síntomas desaparezcan o la presión de apertura sea normal durante al menos dos días.

- En pacientes que después de 7 días persistan con presión intracraneal elevada, considere la colocación de un sistema de derivación del LCR.
- No se recomienda el uso de acetazolamida para el manejo de la presión intracraneal elevada en ningún contexto.
- No hay evidencia para la utilización de manitol, diuréticos o esteroides para el manejo de la presión intracraneal elevada.

^aNo hay datos sobre el volumen máximo de LCR que se puede drenar con seguridad en una punción lumbar. La presión de apertura del líquido cefalorraquídeo se puede volver a comprobar cada 10 ml extraídos. Por lo general, 20–30 ml son suficientes para reducir la presión de apertura.

9. Seguimiento de la respuesta al tratamiento, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

- La respuesta clínica (incluida la resolución o recurrencia de la fiebre, la cefalea y los síntomas o signos de presión intracraneal elevada) debe evaluarse diariamente durante las primeras dos semanas del tratamiento de inducción.
- Entre las personas con evidencia de una respuesta clínica sostenida, no se aconseja la punción lumbar de seguimiento rutinaria tras completar el tratamiento de inducción para evaluar la respuesta al tratamiento antifúngico (cultivo fúngico de LCR).
- No se sugiere realizar pruebas de AgCr en LCR, suero o plasma, ni prueba de tinta china en LCR para monitorizar la respuesta al tratamiento en ningún contexto.

10. Abordaje diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

En las personas con síntomas persistentes o recurrentes se sugiere utilizar el siguiente enfoque diagnóstico:

1. Revisar la historia del paciente en búsqueda de hallazgos que sugieran fracaso terapéutico debido a alguna de las siguientes causas:
 - a. Régimen, dosis o duración inadecuados
 - b. Mala adherencia al tratamiento de consolidación o mantenimiento con fluconazol
 - c. Resistencia al fluconazol, en personas con tratamiento previo prolongado con fluconazol.
2. Realizar una punción lumbar con medición de la presión de apertura para establecer la presencia o ausencia de presión intracraneal elevada y examen del LCR con estudios adicionales pertinentes para excluir enfermedades concomitantes^a
3. Considerar el IRIS paradójico tras excluir otras causas de síntomas recurrentes, en personas que han iniciado la TAR.
4. Enviar o reenviar LCR para cultivo fúngico prolongado (dos semanas de incubación).

^a También se deben considerar otras enfermedades que se pueden presentar con síntomas y signos similares a la meningitis por criptococo (como la tuberculosa, meningoencefalitis bacteriana y viral). Siempre que sea posible, las pruebas de susceptibilidad a fluconazol deben realizarse en un laboratorio de referencia nacional cuando se sospeche clínicamente (recaída con cultivo positivo a pesar de la adherencia al fluconazol).

11. Manejo del IRIS paradójico, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

1. Descartar la persistencia de criptococo o la presencia de otras infecciones oportunistas en LCR, mediante cultivo
2. Si los síntomas lo ameritan considerar el inicio de corticosteroides.
3. Continuar la TAR.

12. Manejo del fracaso terapéutico o recaída microbiológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la criptococosis

Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

Para las personas que presentan una recaída de meningitis por criptococo, se sugiere el siguiente abordaje:

1. Iniciar o reiniciar el tratamiento de inducción según las recomendaciones para la terapia de inducción.

2. Tratar la presión intracraneal elevada con punción lumbar terapéutica seriada o sistema de derivación de ser el caso.
3. Reforzar la adherencia al tratamiento.
4. Si aún no se ha iniciado la TAR, se sugiere iniciarla tras 4 a 6 semanas de tratamiento antimicótico óptimo.
5. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad al fluconazol, si se dispone de ellas.

Implementación y actualización de la guía de práctica clínica

En las instituciones del país con prestación de servicios de salud a personas adultas que viven con el VIH se propone la implementación de la presente guía con el fin de apoyar las estrategias orientadas a brindar una atención segura, como es el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta población y aquellas actividades que hacen parte de los programas de optimización de uso de antifúngicos, considerando para su gestión la medición de los indicadores que se presentan en la Tabla 3, con la frecuencia y obligatoriedad de reporte que cada institución considere pertinente.

Con el objetivo de facilitar la implementación de la presente guía, se emplearán como herramientas de difusión que faciliten su acceso a los profesionales de la salud: la publicación de la guía en la Revista Infectio, órgano oficial de divulgación de la Asociación Colombiana de Infectología, y la inclusión de las recomendaciones y puntos de buena práctica como parte de los contenidos de un curso abierto masivo en línea (MOOC, por sus siglas en inglés) y una aplicación móvil.

La actualización de la presente guía se considera debe realizarse en un plazo no mayor de 5 años, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía.

Consideraciones éticas

En el desarrollo del presente trabajo, se han seguido las normas éticas y bioéticas para la investigación científica normadas en la legislación nacional e internacional.

Conflictos de interés. Los siguientes autores declararon no tener conflicto de intereses: CD, CH, LN, EC, PE, EH, FV. Los siguientes autores declararon conflicto de interés: JC (Pfizer, Johnson & Johnson), MV (Pfizer), JO (Pfizer, Biotoscana, Merck Sharp & Dohme), JL (Abbott Laboratories - Lafranco S.A.S.), EM (Biotoscana, GlaxoSmithKline, Abbott, Gilead Sciences, ViiV Healthcare), ML (Pfizer, Biotoscana, Merck Sharp & Dohme, Pharmalab), SR (Tecnofarma, Global Service Pharmaceutical S.A.S.), JG (Synlab Colombia S. A. S.), CA (Pfizer, Moderna, AstraZeneca). Sin identificarse intereses declarados que podrían considerarse potencialmente conflictivos con el interés primario de la presente GPC.

Tabla 3. Indicadores de proceso para la implementación de la guía

Indicador	Numerador	Denominador	Interpretación
Cribado de la criptococosis	Número de pacientes adultos con cribado de AgCr	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm ³	Adherencia al uso de AgCr como estrategia de cribado
Terapia antifúngica anticipativa	Número de pacientes adultos con terapia antifúngica anticipativa con fluconazol en el esquema recomendado	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 200 células/mm ³ , con AgCr positivo	Adherencia al uso de terapia antifúngica anticipativa con fluconazol en las personas con AgCr positivo
Profilaxis primaria antifúngica	Número de pacientes adultos con profilaxis primaria antifúngica con fluconazol en el esquema recomendado	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH y tienen un recuento de células CD4 < 100 células/mm ³ , en escenarios donde el cribado de AgCr no está disponible	Adherencia al uso de profilaxis primaria antifúngica con fluconazol en escenarios donde el cribado de AgCr no está disponible
Diagnostico en entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la punción lumbar	Número de pacientes adultos llevados a punción lumbar con medición de la presión de apertura del LCR y prueba rápida de AgCr en LCR y cultivo	Número total de pacientes adultos con sospecha de un primer episodio de meningitis por criptococo, en entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la punción lumbar	Adherencia a la estrategia diagnóstica de punción lumbar con medición de la presión de apertura del LCR y prueba rápida de AgCr en LCR y cultivo, en entornos con fácil acceso a la punción lumbar y sin contraindicación para la punción lumbar
Diagnostico en entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada	Número de pacientes adultos con prueba rápida de AgCr en suero, plasma o sangre total	Número total de pacientes adultos con sospecha de un primer episodio de meningitis por criptococo, en entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada	Adherencia a la estrategia diagnóstica de prueba rápida de AgCr en suero, plasma o sangre total, en entornos sin acceso inmediato a la punción lumbar o cuando la punción lumbar está clínicamente contraindicada
Terapia de inducción	Número de pacientes con administración de dosis única alta de anfotericina B liposomal y 14 días de flucitosina y fluconazol como régimen de inducción	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, en fase de inducción del tratamiento para meningitis por criptococo	Adherencia al esquema de dosis única alta de anfotericina B liposomal y 14 días de flucitosina y fluconazol como régimen de inducción
Inicio de la terapia antirretroviral después del tratamiento de la criptococosis	Número de pacientes con inicio de la terapia antirretroviral dentro de las siguientes 4 a 6 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH con diagnóstico de <i>novo</i> o sin TAR instaurada, y que reciben tratamiento para la meningitis por criptococo	Adherencia al inicio diferido de la TAR (4 a 6 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico)

Financiación. Este documento se ha elaborado en el marco del proyecto “Programas de administración de antifúngicos en un país latinoamericano” de la Universidad Nacional de Colombia, financiado por un Grant de Pfizer Inc. Proyecto que contempló dentro de sus objetivos la elaboración de una Guía de práctica clínica para la para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con VIH en el contexto colombiano.

Independencia editorial. El contenido de la presente guía fue desarrollado en su totalidad de forma independiente, libre de la influencia de la entidad financiadora, Pfizer Inc., la cual no participo ni tuvo ningún papel en las diferentes fases de desarrollo de la guía, incluyendo entre otras: la conformación del grupo desarrollador; la búsqueda sistemática, tamización y selección de GPC; el análisis e interpretación de la evidencia; la conformación del consenso de expertos; la generación de recomendaciones, la redacción del manuscrito, y la decisión de publicación.

Agradecimientos. Representantes de los pacientes Danna Camila González Sánchez, Asociación de usuarios del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Contribución de los autores. JC conceptualizó y lideró la GPC. MV realizó la coordinación metodológica, búsqueda sistemática y síntesis de la evidencia. JC, MV, CD y LN contribuyeron en la tamización y selección de la evidencia, análisis e interpretación de la evidencia, escribieron el primer borrador del manuscrito y la versión final. JC, MV, CD, LN, JO, JL, y CG participaron como miembros del grupo desarrollador en la definición del alcance, objetivos, pacientes considerados y aspectos clínicos a ser abordados en la GPC, evaluación de calidad de GPCs, y análisis y propuesta preliminar de las recomendaciones. EM, ML, SR, EC, PE, JG, EH, FV y CA participaron como miembros del consenso de expertos en el análisis y elaboración final de las recomendaciones. Todos los autores contribuyeron con la revisión del primer borrador del manuscrito, y leyeron y aprobaron la versión final.

Referencias

- Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis.* 1991;13(6):1163-9. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.6.1163>
- 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;2(1). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00357-16>
- May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):106-17. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.6>
- Elsegeiny W, Marr KA, Williamson PR. Immunology of Cryptococcal Infections: Developing a Rational Approach to Patient Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00651>
- Miyazato A. [Mechanism of *Cryptococcus* Meningoencephalitis]. *Med Mycol J.* 2016;57(1):J27-32. <https://doi.org/10.3314/mmj.57.J27>
- Esher SK, Zaragoza O, Alspaugh JA. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(7):e180057. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180057>
- Chen Z, Wang N, Huang Y, Wang M. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid cytokine changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome and central nervous system infection. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):523-30. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7587>
- Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
- Pasquier E, Kunda J, De Beudrap P, Loyse A, Temfack E, Molloy SF, et al. Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1122-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cix870>
- Cuenta de Alto de Costo (CAC), Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH en Colombia, 2022; Bogotá, D.C. 2023.
- Escandon P, Lizarazo J, Agudelo CI, Castaneda E. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and Analysis of Data from Laboratory-Based Surveillance. *J Fungi (Basel).* 2018;4(1). <https://doi.org/10.3390/jof4010032>
- Bermas A, Geddes-McAlister J. Combatting the evolution of antifungal resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol.* 2020;114(5):721-34. <https://doi.org/10.1111/mmi.14565>
- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. Bogotá DC. 2017, Disponible en gpc.minsalud.gov.co.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>
- Schunemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016;76:89-98. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Gutiérrez GC, Pulido Álvarez AC, de la Hoz AM, Alviar KM, Muñoz Velandía ÓM, Guerrero Carvajar R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Bogotá DC: Fundación Santa Fe de Bogotá - Centro de Estudios e Investigación en Salud; 2014.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
- Haas AD, Radin E, Birhanu S, Low AJ, Saito S, Sachatpeth K, et al. Prevalence of and factors associated with late diagnosis of HIV in Malawi, Zambia, and Zimbabwe: Results from population-based nationally representative surveys. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(2):e0000080. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000080>
- Reus S, Portilla, J., Gimeno, A., Sánchez-Payá, J., García-Henarejos, J. A., Martínez-Madrid, O. Predictors of progression and death in patients with advanced HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(3):142-9. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(04\)73054-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(04)73054-2)
- Meya DB, Kiragga AN, Nalintya E, Morawski BM, Rajasingham R, Park BJ, et al. Reflexive Laboratory-Based Cryptococcal Antigen Screening and Preemptive Fluconazole Therapy for Cryptococcal Antigenemia in HIV-Infected Individuals With CD4 <100 Cells/microL: A Stepped-Wedge, Cluster-Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80(2):182-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001894>
- Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1994;18(5):789-92. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.5.789>
- Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB, et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):464-7. <https://doi.org/10.1093/cid/civ263>
- 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;20(1):1030. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v20i1.1030>
- Chang CC, Hall V, Cooper C, Grigoriadis G, Beardsley J, Sorrell TC, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J.* 2021;51 Suppl 7:118-42. <https://doi.org/10.1111/imj.15590>
- 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;50(3):291-322. <https://doi.org/10.1086/649858>
- 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.
- Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, et al. CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;66(suppl_2):S152-S9. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1143>
- Awotiwoon AA, Johnson S, Rutherford GW, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD004773. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004773.pub3>
- Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol.* 2015;78:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2014.10.003>
- 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;57(1). <https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18>
- Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Rep.* 2015;2(2):90-9. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0046-y>
- Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(10):711-7. <https://doi.org/10.1007/s100960100616>
- Batungwanayo J, Taelman H, Bogaerts J, Allen S, Lucas S, Kagame A, et al. Pulmonary cryptococcosis associated with HIV-1 infection in Rwanda: a retrospective study of 37 cases. *AIDS.* 1994;8(9):1271-6. <https://doi.org/10.1097/00002030-199409000-00008>
- Bogaerts J, Rouvroy D, Taelman H, Kagame A, Aziz MA, Swinne D, et al. AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983-1992): epidemiologic and diagnostic features. *J Infect.* 1999;39(1):32-7. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(99\)90099-3](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(99)90099-3)
- Calvo B, Fischman O, Castelo Filho A, Reis Filho J, Del Bianco R, Barbosa RM, et al. [Detection of capsular polysaccharide antigen of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS and neurocryptococcosis in Sao Paulo, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1991;33(6):485-90. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651991000600009>
- Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to

- Cryptococcus neoformans in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):499-508. <https://doi.org/10.1086/313992>
40. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321(12):794-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198909213211205>
 41. Desmet P, Kayembe KD, De Vroey C. The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-positive/AIDS patients in Kinshasa, Zaire. *AIDS.* 1989;3(2):77-8. <https://doi.org/10.1097/00002030-198902000-00004>
 42. Likasitwattanukul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV infected children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;34:935-9.
 43. Lin TY, Yeh KM, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;42(3):220-6.
 44. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, Mirza SA, Gould SM, Mhlongo N, et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naïve South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS.* 2006;20(17):2199-206. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3280106d6a>
 45. Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 1994;18(3):369-80. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.3.369>
 46. Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of *Cryptococcus* by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 8):1098-105. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.007328-0>
 47. Sekhon AS, Garg AK, Kaufman L, Kobayashi GS, Hamir Z, Jalbert M, et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for the detection of cryptococcal antigen. *Mycoses.* 1993;36(1-2):31-4. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1993.tb00684.x>
 48. Swinne D, Bogaerts J, Van de Perre P, Batungwanayo J, Taelman H. Evaluation of the cryptococcal antigen test as a diagnostic tool of AIDS-associated cryptococcosis in Rwanda. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1992;72(4):283-8.
 49. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol.* 1994;32(7):1680-4. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.7.1680-1684.1994>
 50. Wadhwa A, Kaur R, Bhalla P. Profile of central nervous system disease in HIV/AIDS patients with special reference to cryptococcal infections. *Neurologist.* 2008;14(4):247-51. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181678a7a>
 51. Rutherford G, Horvath H, Anglemeyer A. Diagnosis of and screening for cryptococcal infection in people with HIV: Systematic review and GRADE evidence profiles 2015.
 52. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010;10:67. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-67>
 53. Sathyanarayanan V, Razak A, Chakraborty J. Clinical profile of disseminated cryptococcal infection - a case series. *Asian Pacific Trop Med.* 2010;3:818-20. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(10\)60197-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60197-6)
 54. Nelson MR, Bower M, Smith D, Reed C, Shanson D, Gazzard B. The value of serum cryptococcal antigen in the diagnosis of cryptococcal infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect.* 1990;21(2):175-81. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(90\)91727-U](https://doi.org/10.1016/0163-4453(90)91727-U)
 55. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS.* 2002;16(7):1031-8. <https://doi.org/10.1097/00002030-200205030-00009>
 56. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(10):1019-23. <https://doi.org/10.1093/cid/cir613>
 57. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, Surinthon Y, Autthathainchai R, Sawatwong P, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):321-5. <https://doi.org/10.1093/cid/cir379>
 58. Helou S, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH, Negroni R. [Respiratory cryptococcosis in HIV positive patients.]. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16(3):126-9.
 59. Taelman H, Bogaerts J, Batungwanayo J, Van de Perre P, Lucas S, Allen S. Failure of the cryptococcal serum antigen test to detect primary pulmonary cryptococcosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1994;18(1):119-20. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.1.119>
 60. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-84. <https://doi.org/10.1086/425368>
 61. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 3:S37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
 62. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 2016;72(4):405-38. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.007>
 63. Glimaker M, Johansson B, Bell M, Ericsson M, Blackberg J, Brink M, et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis--rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(9):657-63. <https://doi.org/10.3109/00365548.2013.799289>
 64. Park N, Nigo M, Hasbun R. Comparison of Four International Guidelines on the Utility of Cranial Imaging Before Lumbar Puncture in Adults with Bacterial Meningitis. *Clin Neuroradiol.* 2022;32(3):857-62. <https://doi.org/10.1007/s00062-022-01143-4>
 65. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD005647. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005647.pub3>
 66. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, Brouwer AE, Muzoora C, Taseera K, et al. Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7224-31. <https://doi.org/10.1128/AAC.01698-15>
 67. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(2):171-9. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.171>
 68. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis.* 2006;43(8):1069-73. <https://doi.org/10.1086/507895>
 69. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1004-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710922>
 70. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1291-302. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110404>
 71. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1764-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16301-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16301-0)
 72. 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;48(12):1775-83. <https://doi.org/10.1086/599112>
 73. Shapiro AE, Tenforde MW, Chiller TM, Ford N, Rajasingham R. An updated systematic review of HIV-associated cryptococcal meningitis treatment strategies. *HIV Med.* 2023;24(4):507-12. <https://doi.org/10.1111/hiv.13412>
 74. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1109-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904>
 75. Lawrence DS, Ssali A, Moshashane N, Nabaggala G, Maphane L, Harrison TS, et al. Decision making in a clinical trial for a life-threatening illness: Therapeutic expectation, not misconception. *Soc Sci Med.* 2022;305:115082. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115082>
 76. Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(4):429-37. <https://doi.org/10.1093/jac/44.4.429>
 77. Nocua-Baez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortes JA. [Azoles of then and now: a review]. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(3):219-30. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
 78. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1998;18(2):83-97. <https://doi.org/10.2165/00002018-199818020-00001>

79. Bates DW, Yu DT. Clinical impact of drug-drug interactions with systemic azole antifungals. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(10):801-13. <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.10.799473>
80. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337(1):15-21. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707033370103>
81. Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Choksawadphinyo K. The efficacy of fluconazole 600 mg/day versus itraconazole 600 mg/day as consolidation therapy of cryptococcal meningitis in AIDS patients. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(4):293-8.
82. Ngan NTT, Flower B, Day JN. Treatment of Cryptococcal Meningitis: How Have We Got Here and Where are We Going? *Drugs*. 2022;82(12):1237-49. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01757-5>
83. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1991;324(9):580-4. <https://doi.org/10.1056/NEJM199102283240902>
84. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):291-6. <https://doi.org/10.1086/515110>
85. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(12):793-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199203193261203>
86. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med*. 1992;327(12):864-72. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209173271208>
87. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*. 1985;151(3):528-34. <https://doi.org/10.1093/infdis/151.3.528>
88. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(12):848-51. <https://doi.org/10.1097/00006454-198912000-00004>
89. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997;278(11):925-31. <https://doi.org/10.1001/jama.278.11.925>
90. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2441-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065711>
91. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(6):542-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509024>
92. The White House. 2021. National HIV/AIDS Strategy for the United States 2022-2025. Washington, DC.
93. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):791-802. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70170-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70170-5)
94. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
95. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD009012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009012.pub3>
96. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1165-73. <https://doi.org/10.1093/cid/cit019>
97. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312884>
98. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1532-8. <https://doi.org/10.1086/652652>
99. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005575>