

# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### PERSPECTIVA

## Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida

Cryptococcosis in AIDS patients, some considerations

Jairo Lizarazo<sup>a,\*</sup> y Elizabeth Castañeda<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Norte de Santander, Colombia

<sup>b</sup>Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

### ¿Es necesario el diagnóstico temprano de la criptococosis?

La criptococosis meníngea es una de las principales causas de muerte en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Se estima que afecta al año a casi un millón de individuos virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivos en el mundo, y a las 2 terceras partes de ellos les causa la muerte. La inmensa mayoría de estos pacientes viven en el África Subsahariana, y se calcula que allí esta micosis causa más muertes que la tuberculosis<sup>1</sup>. La criptococosis es la principal causa de meningitis comprobada por cultivo, en adultos en Sudáfrica y en otros países de la región suroccidental del continente africano<sup>2</sup>. Esta alta prevalencia se mantiene, no obstante, los grandes adelantos que se han logrado en el mundo con la terapia antirretroviral (TAR), debido a que solo un 37% de los pacientes de los países con ingresos medios y bajos la reciben<sup>3</sup>.

En nuestro país, el Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis ha señalado una incidencia de 2,4 casos por millón de habitantes en la población general; sin embargo, esta incidencia es más de mil veces mayor en la población VIH positiva (3,0 a 3,3 por mil personas)<sup>4,5</sup>. Además, en Colombia, la criptococosis meníngea es la segunda

infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central en los pacientes VIH positivos, solo superada por la toxoplasmosis cerebral<sup>6-9</sup>.

En Colombia, la mayoría los pacientes con sida no están recibiendo TAR en el momento de presentarse la criptococosis meníngea y, usualmente, sus células CD4<sup>+</sup> están por debajo de 100/ $\mu$ L, siendo altas sus cargas virales<sup>10</sup>. Además, al 20% de estos pacientes se les suele diagnosticar la criptococosis meníngea en los primeros 3 meses de iniciada la TAR<sup>11</sup>.

Datos de la Organización Mundial de la Salud señalan que en Colombia a diciembre de 2010, solo el 34% de los pacientes infectados por el VIH estaban recibiendo TAR<sup>12</sup>, cifra que se aproxima al 23,8% encontrado en un estudio de pacientes con criptococosis meníngea realizado en un hospital del tercer nivel de Cúcuta<sup>10</sup>.

Los pacientes con criptococosis meníngea requieren de tratamientos complejos y de hospitalizaciones prolongadas (por lo menos 14 días) con unos costos económicos elevados<sup>13</sup>. Según la Infectious Diseases Society of America (IDSA), el manejo de la criptococosis continúa siendo un reto, con pocas drogas nuevas o sin estudios recientes definitivos de su eficacia. Sin embargo, si el diagnóstico es hecho tempranamente, si los clínicos se adhieren a los principios básicos de las guías de manejo de IDSA y

\*Corresponding author.

Hospital Universitario Erasmo Meoz

Avenida 11E No 5AN - 71 B. Guaimaral. Cúcuta, Norte de Santander, Colombia. Tel.: 5829506 y 5746888.

Correo electrónico: jflizar@gmail.com (J. Lizarazo)

si la enfermedad predisponente es controlada, entonces, la criptococosis puede ser manejada con éxito en la gran mayoría de los pacientes<sup>13</sup>. A pesar del tratamiento óptimo, la letalidad hospitalaria por esta micosis es alta en los países con recursos limitados, con cifras superiores al 40% (49,2% en Colombia)<sup>10,14,15</sup>. Entre los factores que predicen mortalidad, los más importantes son la alteración de la conciencia de los pacientes en el ingreso al hospital y la alta carga de la infección micótica, hechos que suelen presentarse en los pacientes con diagnósticos tardíos<sup>16</sup>. Ello explica la mortalidad tan baja del 9% en un estudio controlado realizado en los Estados Unidos, en el cual la alteración de la conciencia de los pacientes fue un criterio de exclusión<sup>17</sup>. Además, entre los pacientes que sobrevivieron, las secuelas fueron frecuentes y graves y, dependiendo del seguimiento y de la oportunidad de administrar TAR, la supervivencia se redujo (46% a 4 meses en Colombia)<sup>10</sup>.

De todo lo anterior, se colige la obligación de hacer un diagnóstico precoz de la criptococosis en los pacientes con sida.

#### ¿Por qué es necesario el diagnóstico temprano de la criptococosis en los pacientes con sida?

- La criptococosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados con el VIH
- Las cifras de mortalidad y de secuelas neurológicas de la criptococosis meníngea siguen siendo elevadas, a pesar de un tratamiento óptimo
- Los costos económicos de los tratamientos intrahospitalarios de la criptococosis meníngea son altos
- El pronóstico de la criptococosis mejora cuando el tratamiento se instaura tempranamente
- En Colombia, la criptococosis meníngea es la segunda infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central en los pacientes VIH positivos
- El acceso a la TAR en Colombia es del 34% (OMS)

OMS: Organización Mundial de la Salud; TAR: terapia antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

#### ¿Disponemos de las pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico temprano?

Para el diagnóstico temprano de la criptococosis, se emplea la detección cualitativa o semicuantitativa de los antígenos capsulares (polisacáridos) (AgCr) del complejo de especies patógenas del género *Cryptococcus* (*C. neoformans*/*C. gattii*) en líquido cefalorraquídeo (LCR) o en suero. Desde hace muchos años, esta determinación se realiza con el empleo de la prueba de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos contra *C. neoformans*. La prueba de látex es sensible y específica, y se ofrece en varios estuches comerciales, los cuales, a su vez, traen los controles que deben realizarse con el fin de eliminar posibles reacciones

**Tabla 1 Sensibilidad (límite de detección) de las pruebas disponibles para determinar AgCr**

Reactivo	Sensibilidad (Ag Cr en ng/ml)			
	Serotipos (especie)			
	A ( <i>C. neoformans</i> )	B ( <i>C. gattii</i> )	C ( <i>C. gattii</i> )	D ( <i>C. neoformans</i> )
LFA IMMY	1	1	9	8
ELISA, Meridian Premier	28	23	< 2.000	170
Látex, Meridian CALAS	19	37	940	54

Fuente: IMMY (<http://www.immy.com/products/cryptococcal-antigen>).

inespecíficas. La prueba es reactiva en el 95% de los casos de criptococosis, tanto en los pacientes inmunocomprometidos como en los inmunocompetentes, y por su característica de una realización semicuantitativa, los resultados tienen valor pronóstico. En los pacientes con sida, el antígeno circulante se metaboliza más lentamente, por lo que los títulos se demoran mucho en descender, lo que limita su utilidad en el seguimiento de estos individuos. También se cuenta con un ensayo inmunoenzimático (ELISA), disponible comercialmente, para realizar esta determinación del antígeno capsular circulante<sup>4,5</sup>.

En 2009, los laboratorios IMMY (Immy Inc, Norman, Oklahoma, Estados Unidos) desarrollaron una prueba inmunocromatográfica denominada de flujo lateral (LFA AgCr) para determinar el AgCr de forma cualitativa o semicuantitativa en suero, orina, plasma y LCR. En julio de 2012, el LFA AgCr fue aprobado por la *Food and Drug Administration*. El LFA AgCr es estable a temperatura ambiente, proporciona resultados en 15 minutos, no requiere de procesamiento de las muestras, necesita poca experticia técnica, y puede ser realizado con una infraestructura física básica. Por consiguiente, puede ser considerada como una prueba para ser realizada en el sitio de la consulta (*Point of care test*)<sup>18-20</sup>.

La sensibilidad o límite de detección de las diferentes pruebas para determinar AgCr, expresada en ng/ml del antígeno capsular detectado, se presenta en la tabla 1.

La sensibilidad del LFA AgCr comparada con el cultivo ha sido determinada en LCR y suero con valores de 100%<sup>19,21</sup>. Además, en un estudio reciente realizado en Uganda con 2 series de muestras de LCR, las sensibilidades del LFA AgCr comparadas con el cultivo fueron 98,8 y 100% y las especificidades de 70,4 y 93,5% (Melissa Rolfe M, Butler E, Von Hohenberg M, Nabetta H, Kwizera R, Rajasingham R, et al. Evaluation of a novel point-of-care lateral flow assay to detect cryptococcal antigen in plasma and CSF. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) Poster# 953. 2012. Seattle, WA, Estados Unidos).

### ¿Disponemos de las pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico temprano de la criptococosis?

- La determinación del antígeno circulante en el LCR o en el suero de los pacientes con criptococosis es una de las pruebas inmunológicas empleadas con mayor éxito para el diagnóstico de esta micosis
- Esta determinación se realiza con pruebas disponibles comercialmente: aglutinación de partículas de látex y ELISA
- La prueba de aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-*Cryptococcus neoformans* ha sido ampliamente empleada en Colombia, y su gran sensibilidad y especificidad han sido documentadas
- Recientemente, está disponible una prueba inmunocromatográfica que detecta niveles menores de antígeno circulante, lo que incrementa la sensibilidad del examen
- Esta prueba es aproximadamente 5 veces más sensible que la de látex. Un título en prueba de látex de 1:5 equivale a un título de LFA de 1:40

LCR: líquido cefalorraquídeo.

### ¿Qué experiencias hay descritas con el empleo de estas pruebas?

Antes de disponer de la TAR, 3 estudios realizados en Dinamarca, el Reino Unido y Argentina se abstuvieron de recomendar la búsqueda del antígeno capsular del *C. neoformans* en el suero de pacientes infectados por el VIH como un medio para realizar el diagnóstico precoz de la criptococosis<sup>22-24</sup>. Sin embargo, en un estudio similar hecho en Colombia, los resultados sugirieron lo contrario, siendo esta prueba especialmente útil en aquellos pacientes con altas cargas virales y bajos niveles de células CD4<sup>+</sup><sup>25</sup>.

Estudios realizados en países de Asia y África<sup>26-30</sup> con alta prevalencia de infección por VIH y acceso limitado a la TAR han demostrado que existe una alta prevalencia de antigenemia de *Cryptococcus spp.* en los pacientes VIH positivos de reciente diagnóstico con avanzado estado de inmunodeficiencia, específicamente con recuentos de células CD4<sup>+</sup> menores de 200/ $\mu$ L. Las cifras de prevalencia de la antigenemia de *Cryptococcus spp.* fueron en orden descendente de 17,7% en Camboya<sup>26</sup>, 12,2% en el Congo<sup>27</sup>, 10,6% en Uganda<sup>28</sup> y 7% en Sudáfrica<sup>29</sup>. Otro estudio realizado en Uganda mostró una prevalencia del 5,8%<sup>30</sup>. El informe preliminar colombiano señaló una prevalencia del 4,8%<sup>25</sup>. Los estudios internacionales citados han resaltado el hecho de que una parte significativa de estos pacientes eran asintomáticos o no tenían manifestaciones clínicas que hicieran sospechar la criptococosis. De todos los pacientes examinados, el porcentaje de asintomáticos o sin manifestaciones clínicas de criptococosis fueron, en orden decreciente, Camboya 10,8%, Uganda 4,0%, Congo 3,1% y Sudáfrica 1,0%. Estos datos indican que entre 1 y 10 pacientes de cada 100 de los recientemente diagnosticados con infección por VIH, sin TAR, y con recuentos de células CD4<sup>+</sup> < 200/ $\mu$ L, logran ser diagnosticados como criptococosis antes de que tengan manifestaciones clínicas de la enfermedad, lo que implica la posibilidad de administrar un tratamiento temprano y, por ende, mejorar su pronóstico.

Se sabe que en los pacientes con sida se puede detectar el AgCr en sangre periférica en un promedio de 22 días previos a la aparición de los síntomas, mientras que en el 11% pueden presentarse resultados similares hasta 100 días antes de las manifestaciones de la enfermedad<sup>31</sup>. Esta antigenemia es poco frecuente en pacientes con recuentos de células CD4<sup>+</sup> > 100/ $\mu$ L<sup>29</sup>.

En nuestro país, en un estudio realizado en 2002 y que utilizó la prueba del látex para determinar la antigenemia en pacientes infectados con el VIH, se encontró una prevalencia de AgCr del 4,8% en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos reactividad que se asoció con recuentos de CD4<sup>+</sup> < 100/ $\mu$ L y cargas virales superiores a 300.000 copias/mL<sup>25</sup>. Cuando se realizó el estudio con el empleo de las mismas muestras con el LFA AgCr, la reactividad alcanzó el 6,9%<sup>32</sup>.

Por otra parte, la presencia de AgCr en pacientes VIH positivos asintomáticos que han dado comienzo al TAR es un factor independiente de predicción de mortalidad a las 12 semanas de instaurados tales antirretrovirales. Además, el riesgo atribuible para mortalidad de los pacientes con AgCr es del 18%, similar a la mortalidad atribuible por tuberculosis<sup>29</sup>. Es probable que la detección temprana de la criptococosis y el seguimiento prospectivo de estos pacientes hagan revertir esta situación.

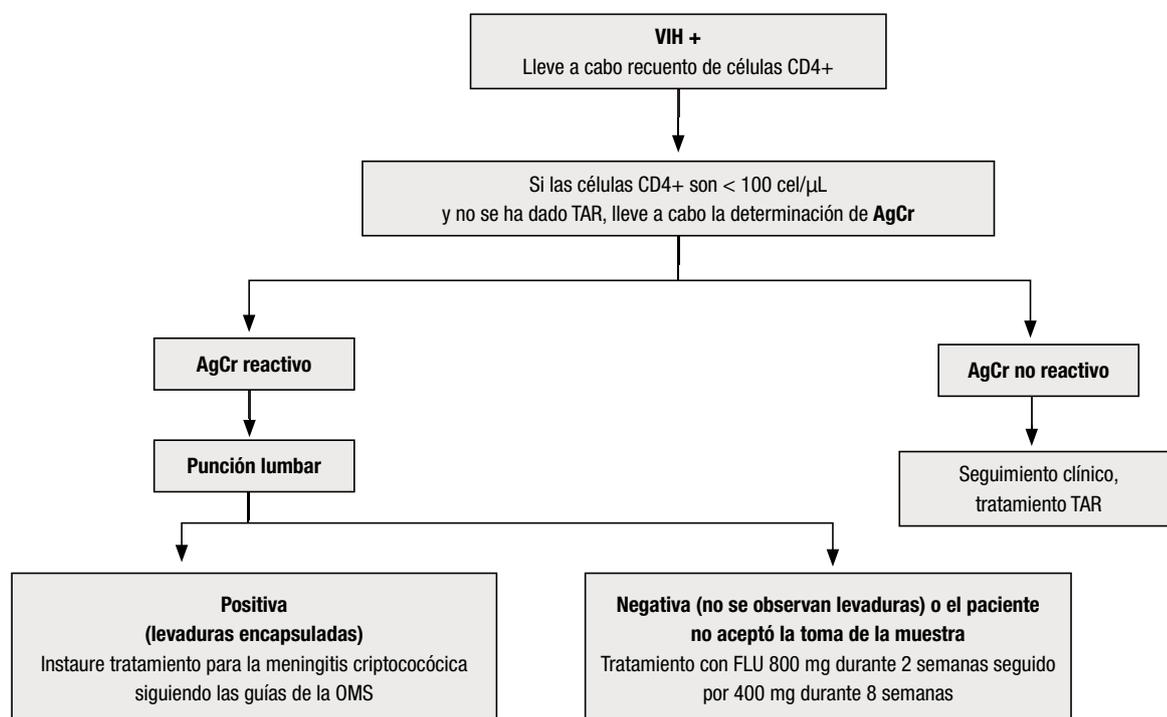
En sueros obtenidos en pacientes de Tailandia, la prueba de LFA AgCr para la detección del antígeno capsular del *Cryptococcus* demostró su alto nivel de acuerdo con una prueba de ELISA<sup>19</sup>. Ante las ventajas conocidas de las pruebas para llevar a cabo en el sitio de la consulta, a saber, rapidez, facilidad de realización y no requerir refrigeración, entre otras, se hace necesario demostrar su potencial utilidad en el diagnóstico temprano de la criptococosis de los pacientes colombianos.

En una serie de artículos recientes, se presenta evidencia que permite recomendar la determinación del AgCr como prueba tamiz para el diagnóstico temprano de la criptococosis en pacientes infectados con el VIH. En los artículos mencionados, los temas destacados son el rango de las célu-

### Experiencias con el diagnóstico temprano

- Los pacientes asintomáticos con antígeno capsular positivo tienen alto riesgo de desarrollar criptococosis meníngea y de morir por esta enfermedad
- Los pacientes con recuentos bajos de células CD4<sup>+</sup> (<100/ $\mu$ L), sin tratamiento antirretroviral o de reciente inicio (< 3 meses), son los más propensos para desarrollar la criptococosis
- La alta carga de la infección micótica demostrada en el suero o en el LCR y la presencia de signos neurológicos como la alteración de la conciencia son predictores de mal pronóstico
- El antígeno capsular del *Cryptococcus neoformans* puede ser detectado semanas antes de la aparición de los síntomas
- La determinación del AgCr es costo efectiva en los lugares en que la carga de la meningitis por *Cryptococcus* es alta

LCR: líquido cefalorraquídeo.



**Figura 1.** Algoritmo para la detección temprana de la criptococosis mediante la determinación del AgCr en pacientes con reciente diagnóstico de infección por el VIH

las CD4+<sup>33</sup>, el costo efectividad de realizar la prueba para prevenir muertes, especialmente en países de muy bajos recursos con una alta prevalencia de infección por *Cryptococcus*<sup>34</sup>, la recomendación de realizar la prueba aun en los pacientes de Estados Unidos con sida avanzado y células CD4+ < 100/μL, debido al alto costo del tratamiento para la criptococosis<sup>35</sup> y, finalmente, la inclusión de la prueba y el establecimiento del tratamiento antifúngico y de la TAR<sup>36</sup>.

### Propuesta y algunas consideraciones...

Con base en lo expuesto anteriormente, se plantea esta propuesta modificada a partir de recomendaciones recientes<sup>36,37</sup> (fig. 1).

En resumen, la propuesta busca detectar precozmente la criptococosis en pacientes VIH positivos, asintomáticos, con recuentos de células CD4+/μL < 100/μL, que no

**Tabla 2 Factores a considerar para la implementación de la determinación del Ag Cr en el diagnóstico temprano de la criptococosis**

Factores	
A favor	Por resolver
La meningitis por <i>Cryptococcus</i> es una de las enfermedades oportunistas más comunes en los pacientes colombianos infectados con el VIH	Disponibilidad de la determinación de los niveles de células CD4+ en el momento del diagnóstico del VIH
El diagnóstico temprano es recomendable para evitar morbimortalidad	Las punciones lumbares no se realizan de rutina
En los pacientes infectados con el VIH con células CD4+ < 100 μL, el AgCr puede estar circulando aun antes de presentarse sintomatología alguna	El tratamiento en los pacientes asintomáticos con AgCr detectable no ha sido establecido
La mortalidad en nuestro país es alta	La prueba no está incluida en el Plan Obligatorio de Salud
El acceso al TAR es reducido < 50%	
Se dispone en el mercado de una prueba sensible para determinar el AgCr	
La prueba, como prueba tamiz, es costo efectiva	

TAR: terapia antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

han recibido TAR por medio de una prueba inmunológica rápida. La positividad de la misma obliga a la realización de la punción lumbar para detectar la criptococosis meníngea. Esta detección temprana también se podría implementar aún en este mismo tipo de pacientes que lleven menos de 3 meses recibiendo la TAR.

### Algunas consideraciones adicionales

Finalmente, es importante considerar que si bien en la actualidad existe una serie de factores a favor de la implementación de la determinación del AgCr para el diagnóstico temprano de la criptococosis en pacientes colombianos infectados con el VIH, también hay unas situaciones que deben resolverse para lograrla. (tabla 2)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23:525-30.
- 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.
- World Health Organization, UNAIDS. Towards Universal Access: Scaling up Priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector. Progress Report 2010. World Health Organization, Ginebra, Suiza. [consultado 12 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/data/en/index2.html>
- Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E; Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomedica*. 2007;27:94-109.
- Escandón P, De Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón A, Bello S et al. Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Criptococosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 2006-2010. *Biomedica*. 2012;32:386-98.
- Lizarazo J, Castro F, De Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. *Infectio*. 2006;10:226-31.
- Ávila G, González G. Algunas manifestaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en pacientes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva 2001-2004. *Acta Neurol Colomb*. 2007;23:90-4.
- Castano-Osorio JC, Sánchez-Vallejo G, Franco-Andrew D, González de Schoeder MM, Giraldo-García AM. Determinación de las características clínico-epidemiológicas de la neuroinfección en pacientes con diagnóstico de VIH/sida en el departamento del Quindío. *Infectio*. 2007;11:173-82.
- Mantilla JC, Cárdenas N. Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH-SIDA: estudio de autopsias en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia. *Colombia Médica*. 2009;40:422-31.
- Lizarazo J, Chaves O, Peña Y; Escandón P, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Med Colomb*. 2012;37:49-61.
- Jarvis JN, Meintjes G, Harrison TS. Outcomes of cryptococcal meningitis in antiretroviral naïve and experienced patients in South Africa. *J Infect*. 2010;60:496-8.
- Havliř D, Beyrer C. The beginning of the end of AIDS? *N Engl J Med*. 2012;367:685-7.
- 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;50:291-322.
- Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, Newell ML. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa. *S Afr Med J*. 2011;101:251-2.
- Moreira Tde A, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratorial study and fungi varieties in 96 patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:255-8.
- Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med*. 2007;4:e21.
- 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;337:15-21.
- Percival A, Thorkildson P, Kozel TR. Monoclonal antibodies specific for immunorecessive epitopes of glucuronoxylomannan, the major capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*, reduce serotype bias in an immunoassay for cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:1292-6.
- Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, Surinthong Y, Autthateinchai R, Sawatwong P, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:321-5.
- Anderson DA, Crowe SM, Garcia M. Point-of-care testing. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8:31-7.
- 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;53:1019-23.
- Hoffmann S, Stenderup J, Mathiesen LR. Low yield of screening for cryptococcal antigen by latex agglutination assay on serum and cerebrospinal fluid from Danish patients with AIDS or ARC. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:697-702.
- 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;21:175-81.
- Negróni R, Cendoya C, Arechavala AI, Fobles AM, Bianchi M, Bava AJ, et al. Detection of *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide antigen in asymptomatic HIV-infected patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;37:385-9.
- Lizarazo J, Peña Y, Chaves O, Omaña R, Huérfano S, Castañeda E. Diagnóstico temprano de la criptococosis y la histoplasmosis en pacientes que viven con el VIH. Informe preliminar. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2002;7:453-8.
- Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeth C, Dousset JP, et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:555-9.
- Desmet P, Kayembe KD, De Vroey C. The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-positive/AIDS patients in Kinshasa, Zaire. *AIDS*. 1989;3:77-8.

28. Tassie JM, Pepper L, Fogg C, Biraro S, Mayanja B, Andia I, et al. Systematic screening of cryptococcal antigenemia in HIV-positive adults in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:411-2.
29. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;48:856-62.
30. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Trop Med Int Health*. 2007;12:929-35.
31. 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;16:1031-8.
32. Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Chiller T, Castañeda E. Evaluación de una prueba inmunocromatográfica para la detección del antígeno de *Cryptococcus* spp. en el diagnóstico temprano de la criptococosis en pacientes infectados con VIH. *Infectio*. 2012;16:10.
33. Pongsai P, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts. *J Infect*. 2010;60:474-7.
34. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Ebireer AM, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51:448-55.
35. Pajasingham R, Boulware DR. Reconsidering cryptococcal antigen screening in the U.S. among persons with CD4 < 100 cells/mcL. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1742-4.
36. Pajasingham R, Meya DB, Boulware DR. Integrating cryptococcal antigen screening and pre-emptive treatment into routine HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:e85-91.
37. Jarvis JN, Govender N, Chiller T, Park BJ, Longley N, Meintjes G, et al. Cryptococcal antigen screening and pre-emptive therapy in patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings: a proposed algorithm for clinical implementation. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012;11:374-9.