



Facultad de
Ciencias Médicas

**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE
NEUROCRIPCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN EL
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ
MARIDUEÑA”, 2016

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: DOLORES ISABEL ZAMBRANO CASTRO

TUTOR: DR. WASHINGTON ALEMÁN ESPINOZA

SAMBORONDÓN, JUNIO 2018

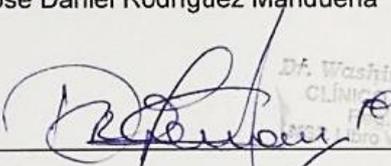
Guayaquil, 1 de junio del 2018

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, Washington René Alemán Espinoza, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "Caracterización clínico-epidemiológica de neurocriptococosis en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, 2016" presentado por la alumna Dolores Isabel Zambrano Castro, egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Enero-Diciembre del 2016 en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña"



Dr. Washington Alemán E.
CLÍNICO INFECTÓLOGO
E.S. Sant. 7968
C.C. 1.º Año VI Folio 450 N° 2817

Dr. Washington René Alemán Espinoza
C.I. # 0908532468
Docente Tutor
Facultad Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

A Dios y la Mater por ser mi guía constante. Por darme paciencia y perseverancia durante todos estos años; por abrirme una pequeña puerta cuando todo parecía perdido.

A mis padres Ramón e Isabel, por quienes empecé este camino. Han sido mi pilar y apoyo desde siempre. A mis hermanos Daniela y Carlos, que a pesar de no simpatizar con las ciencias médicas están en primera fila dándome ánimos. A mi familia se alegra de cada pequeña victoria. Hoy, casi en la meta, esto es por y para ustedes.

A mi Tuñita, que siempre ha estado pendiente, para que su niña tenga un mandil limpio, un desayuno antes de salir a clases o al llegar del hospital. Mi segunda mamita.

A la Dra. Sunny Sánchez, mi susagi, porque me enseñó mucho más que microbiología e investigación. Mi otra mamita, todo empezó con una “necesito un equipo”; hoy siete años después...somos un TEAM!

A la Dra. Priscilla Díaz y la Blga. Alexandra Narváez, por cada ocasión en que me escucharon y me dieron su hombro. Solo puedo decir Gracias.

A mis amigos y colegas de carrera, por siempre estar ahí y por cada momento de estudio y diversión; esto no hubiese sido lo mismo sin ustedes. Y un reconocimiento especial a Mafer Sánchez, Doménica Santamaría, Genaro Cedeño, Alicia Zambrano y Genaro Cucalón; por cada consuelo y palabra dicha en el momento exacto.

Una dedicatoria especial, a la Ma. Delia Aguirre, quién ya no está con nosotros. No olvidaré la confianza y fe que me mostró. Infinitas gracias, ruego por su descanso eterno.

RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, por darme las herramientas y el conocimiento durante mi preparación como Médico.

Al Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” por la oportunidad y facilidades otorgadas para realizar mi trabajo de titulación en sus instalaciones.

Al Dr. Washington Alemán, por ser un excelente docente y tutor, gracias por su apoyo y esfuerzo durante mi carrera y proceso de titulación.

A la Dra. Jenny Marcillo y Lcda. Geomara, por toda la ayuda, guía y apoyo durante la recolección y análisis de datos.

Al Dr. Luis Fernando Solórzano, por sus consejos durante mi carrera.

Un reconocimiento a cada una de las personas que me dieron un pequeño empujoncito o aporte durante mi formación. Hoy estoy cerca de lograrlo; y solo el principio del resto de mi vida.

GRACIAS POR TANTO

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Descripción del problema	7
1.3. Justificación	8
1.4. Objetivos generales y específicos	9
1.4.1. Objetivo general	9
1.4.2. Objetivos específicos	9
1.5. Formulación de hipótesis.....	10
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO	11
2.1. Criptococosis	11
2.1.1. Patogenia de la infección	11
2.1.2. Principales aspectos clínicos de la neurocriptococosis	12
2.1.3. Diagnóstico	13
2.1.4. Tratamiento	16
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	18
3.1. Diseño de la investigación	18
3.1.1. Tipo de investigación.....	18
3.1.2. Lugar	18
3.2. Población y muestra	18
3.2.1. Criterios de inclusión.....	19
3.2.2. Criterios de exclusión	19
3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	19
3.3.1. Toma y recolección de datos	19

3.3.2. Técnica de análisis de datos	20
3.3.3. Operacionalización de las variables	20
3.3.4. Cronograma	22
3.3.5. Recursos	23
3.4. Aspectos éticos y legales.....	24
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
4.1. Análisis de resultados	26
4.1.1. Descripción de la población de estudio	26
4.1.2. Objetivo específico 1.- Determinar la prevalencia de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida en el hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.	29
4.1.3. Objetivo específico 2.- Caracterizar clínicamente la neurocriptococosis en pacientes VIH-sida en la población seleccionada.....	30
4.1.4. Objetivo específico 3.- Establecer las características epidemiológicas de la neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida de la población seleccionada.....	31
4.1.5. Objetivo específico 4.- Relacionar la coinfección de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida con los signos y síntomas más frecuentes en la población de estudio.	32
4.2. Discusión de resultados.....	34
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
5.1. Conclusión	38
5.2. Recomendaciones	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	51

ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1. Operacionalización de variables	20
Tabla 2. Cronograma de actividades	22
Tabla 3. Descripción de los participantes VIH positivo con diagnóstico de síndrome neurológico	27
Tabla 4. Manifestaciones clínicas en pacientes VIH positivo con síndrome neurológico	28
Tabla 5. Parámetros de hematológicos en pacientes VIH positivo con síndrome neurológico	28
Tabla 6. Manifestaciones clínicas en pacientes VIH positivo con diagnóstico de neurocriptococosis	30
Tabla 7. Parámetros de hematológicos en pacientes VIH positivo con diagnóstico de neurocriptococosis	31
Tabla 8. Características epidemiológicas de pacientes VIH-positivo con diagnóstico de neurocriptococosis	32
Tabla 9. Relación de Neurocriptococosis vs. Variables clínico-epidemiológicas de la población	33

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la población de estudio.....	26
Figura 2. Prevalencia de neurocriptococosis en pacientes VIH-positivo por Tinta china y cultivo en Agar Sabouroud	29
Figura 3. Distribución geográfica de aislamientos de <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Cryptococcus gatti</i> en América Latina, identificados por su tipo molecular.....	55

RESUMEN

Antecedentes: La meningitis criptocócica es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en individuos VIH-positivo, constituyendo una enfermedad definitoria de Sida.

Objetivo: Caracterizar clínicamente y epidemiológicamente la neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida del hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”.

Metodología: Se estudiaron 120 pacientes VIH positivos con síndrome neurológico que acudieron al Hospital de Infectología durante el año 2016. Se obtuvieron datos clínico-epidemiológicos mediante una ficha clínica, además de los resultados reportados por el laboratorio de hospital de cultivo microbiológico y observación directa por tinta china. Los datos obtenidos se analizaron con el software estadístico SPSS, aplicando medidas de porcentaje, frecuencia y relación por Test Chi-cuadrado.

Resultados: La prevalencia de coinfección *Cryptococcus*-VIH fue de 25,0%. Se caracterizó clínicamente por fiebre (86,7%), cefalea (83,3%), pérdida de peso (83,3%) y vómitos (80,0%). Epidemiológicamente, el grupo etáreo mayormente afectado fue de 31 a 40 años (43,3%), predominando el sexo masculino (83,7%).

Conclusiones: La prevalencia de neurocriptococosis demuestra que la misma constituye un problema de salud en pacientes con VIH-sida y síndrome neurológico en Guayaquil.

Palabras clave: neurocriptococosis, *Cryptococcus neoformans*, VIH, Sida, neuroinfección.

ABSTRACT

Background: Cryptococcal meningitis is one of the most frequent opportunistic infections HIV-positive individuals, constituting a disease defining AIDS.

Objective: Clinically and epidemiologically characterize neurocriptococcosis in patients with HIV-AIDS from the hospital of Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña"

Methodology: 120 HIV-positive patients with neurological syndrome who attended the Hospital de Infectología during 2016 were studied. Clinical-epidemiological data were obtained through a clinical record, in addition to the results reported by the hospital laboratory of microbiological culture and direct observation by Chinese ink. The data obtained were analyzed with the statistical software SPSS, applying measures of percentage, frequency and relation by Chi-square test.

Results: The prevalence of *Cryptococcus*-HIV coinfection was 25.0%. It was clinically characterized by fever (86.7%), headache (83.3%), weight loss (83.3%) and vomiting (80.0%). Epidemiologically, the age group most affected was 31 to 40 years (43.3%), with male sex predominated (83.7%).

Conclusions: The prevalence of neurocriptococcosis shows that it constitutes a health problem in patients with HIV-AIDS and neurological syndrome in Guayaquil.

Key words: neurocriptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, HIV, AIDS, neuroinfection

INTRODUCCIÓN

A pesar del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARVAE) hace casi 30 años, las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) persisten como una causa importante de morbimortalidad en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH); sobre todo en pacientes en SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida)¹. La neurocriptococosis o meningitis criptocócica es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en individuos infectados con VIH. En países donde existe una alta prevalencia de la infección por VIH representa una la causa más común de meningitis en pacientes adultos².

Existen varios factores que impactan negativamente sobre la morbilidad y mortalidad de esta coinfección, entre ellas se destacan: el desconocimiento acerca del estado VIH-positivo, la resistencia a los fármacos antirretrovirales, la poca adherencia a este tratamiento y el uso de drogas recreativas, entre otros¹. Los patrones clínicos y radiológicos de las infecciones oportunistas del SNC en los pacientes con VIH suelen diferir de la presentación en los individuos inmunocompetentes. De forma adicional, la TARVAE puede desencadenar un empeoramiento paradójico de dichas infecciones causado por el síndrome de reconstitución inflamatorio inmune, conocido como IRIS de sus siglas en inglés¹.

En reportes previos, se ha indicado que aproximadamente el 10% de los pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica fallecen en el transcurso de las 10 semanas posteriores a diagnóstico; cifra que aumenta hasta el 50% en los países en vías de desarrollo³. Otros autores opinan que a pesar de la instauración del tratamiento antifúngico, la mayor parte de los fallecimientos por esta coinfección se producen durante las primeras 3 semanas post-diagnóstico debido al desarrollo de hipertensión endocraneana grave⁴.

Ecuador se encuentra entre los países de América Latina con las tasas más altas de prevalencia de la infección por VIH, con el 338 por 100 000 habitantes, lo cual representa la séptima causa de muerte general, con una tasa de mortalidad de 7,15 por 100 000 habitantes⁵. El número de defunciones por el VIH que se registra en el año 2013 es de 762, de los cuales 423 pertenecen a la provincia del Guayas, 71% son del género masculino⁶. En ese mismo año, las defunciones debido a las infecciones oportunistas por VIH en Ecuador son de 72 % para el género masculino y 83,27 % ocurren en individuos con edades entre 15 y 49 años⁶. Por tanto, se plantea esta investigación con el objetivo de caracterizar la neurocriptococosis en la población de estudio.

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES

1.1. Antecedentes

De acuerdo con las estadísticas sanitarias mundiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ecuador se encuentra entre los países de la región de las Américas con las tasas más altas de prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (275 por 100 000 habitantes). El 74,05% de los casos nuevos se concentran en la costa de este país y el 23,32% en la sierra, donde Pichincha y Guayas acumulan más del 60% de los mismos⁵. De la misma manera, según este reporte Ecuador exhibe una tasa de mortalidad por esta infección de 16 por 100 000 habitantes, únicamente superado por Perú con 17, en tanto Cuba, Costa Rica y Argentina presentan las más bajas (0,5; 5,0 y 7,1 en cada caso)⁵.

La infección por el VIH produce una caída sostenida y significativa del número de linfocitos T CD4+, tanto en la sangre como en los tejidos. Compromete igualmente la función de los macrófagos, a los cuales infecta. De esta forma interfiere con el principal mecanismo defensivo del organismo humano frente a las infecciones, incluida las ocasionadas por hongos⁷. En la medida que la pandemia del sida se incrementó, se convirtió en el principal factor predisponente para varias micosis, tanto superficiales como profundas. A diferencia de las que se originan en personas no infectadas por el HIV, por lo general estas presentan un cuadro clínico más agudo, con tendencia a la diseminación y una evolución más grave⁸.

El principal agente causal de la criptococosis es el complejo de especies *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*. Este comprende nueve tipos moleculares los cuales muestran correlación con las especies

del complejo, sus variedades y serotipos: *C. neoformans* var. *grubii* (ser. A) abarca los tipos genéticos AFLP1, AFLP1a y AFLP1b; *C. neoformans* var. *neoformans* (ser. D) el AFLP2 y *C. neoformans* intervariedad AD el AFLP 3; por su parte *C. gattii* (serotipos B y C) incluye los tipos AFLP4, AFLP5, AFLP6 y AFLP7⁹.

En América Latina, el estudio de la criptococosis y sus agentes etiológicos se ha vuelto cada vez más importante. Como esta micosis tiene una morbilidad y mortalidad significativas, con más de 5,000 personas afectadas con meningitis criptocócica cada año, y 2.400 muertes anuales atribuibles solo en América Latina¹⁰.

C. neoformans es el agente etiológico de la meningitis fúngica en el mundo, y en África subsahariana, la criptococosis meníngea es el tipo más común de meningitis en adultos infectados con VIH¹¹. De un total de 223,100 casos de criptococosis meníngea que se estima que ocurrieron en todo el mundo en personas que viven con el VIH en 2014, el tercer mayor número de casos en el mundo fueron de América Latina, con una incidencia estimada de 5.300 casos por año. De ellos, Brasil y Colombia fueron los países con mayor incidencia, entre 1,001 a 2,500 casos, seguido por Argentina y México con una incidencia de 501 a 1,000 casos¹¹.

En particular, una incidencia promedio anual de 4.5 casos de meningitis criptocócica por 10⁶ habitantes se informó en la población general de Rio de Janeiro¹². En Colombia, el promedio de la incidencia anual de criptococosis en la población general se ha estimado en 2,4 casos por 10⁶ habitantes; mientras que en la población infectada por VIH este valor se ha estimado en 3,000-3,300 casos por 10⁶ habitantes^{13,14}.

Hay pocos datos sobre la prevalencia de la criptococosis en América Latina. En México, un estudio de los agentes etiológicos de la meningoencefalitis encontró que la micosis más común era la criptococosis, con una prevalencia del 10%¹⁵. En Venezuela, un estudio de micosis sistémicas realizadas en un centro de referencia nacional encontró que la criptococosis ocupó el tercer lugar con una prevalencia del 19%, después de histoplasmosis y paracoccidioidomicosis; sin embargo, en la población con VIH se aisló *C. neoformans* en el 27% de los casos, siguiendo el agente etiológico de la histoplasmosis¹⁶.

Una encuesta nacional realizada en Argentina identificó la criptococosis como la segunda infección micótica profunda más frecuente con una prevalencia del 20%¹⁷. En México, *C. neoformans* tuvo una prevalencia de 21% causando fungemia en pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión, solo después de *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*)¹⁸. En el mismo país, la criptococosis fue la tercera infección micótica invasiva más común encontrada en un hospital altamente especializado, después de candidiasis y mucormicosis¹⁹. En Colombia, se ha reportado a la criptococosis como la micosis oportunista más común en pacientes VIH-sida con una prevalencia del 76%²⁰. En la misma población en Guatemala, se estimó que la criptococosis meníngea es la cuarta más infección micótica oportunista común después de la candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) e histoplasmosis diseminada²¹.

La caracterización de la sintomatología y comportamiento de la neurocriptococosis ha tomado interés en los últimos tiempos. Se reconoce su tropismo por el SNC, causando meningitis. En menor proporción, afecta los pulmones y órganos como la piel, los ojos, la próstata y los

huesos, entre otros²². Clásicamente, los pacientes con criptococosis meníngea presentan un cuadro clínico que consiste en cefalea y fiebre, que dura aproximadamente dos semanas. Muchos de estos pacientes también presentan náuseas, vómitos, afectación del nervio craneal y disminución de la agudeza visual debido a la hipertensión intracraneal²³. Si la enfermedad progresa sin tratamiento, cambios mentales, convulsiones y un estado disminuido de la conciencia que conduce al coma se observan^{2,24}. En Latinoamérica, la criptococosis meníngea también es la principal forma de clínica presentación de la coinfección por *C. neoformans*, con cefalea como el síntoma cardinal¹⁰.

A nivel mundial, como en muchos países en desarrollo, muchos casos de criptococosis en América Latina pueden no ser informado o confirmado por diagnóstico microbiológico, lo que en parte se refleja en el número de personas que viven con SIDA no atendidas, no diagnosticadas y pérdidas durante el seguimiento o que viven en áreas con recursos limitados, lo que no permite un diagnóstico rápido y correcto¹¹. En los estudios de autopsia realizados en América Latina, los pacientes VIH-positivo con neurocriptococosis, presentaban predominantemente formas diseminadas de la enfermedad, con afectación multiorgánica²⁵⁻²⁸.

Hasta el momento, las cifras aportadas en trabajos internacionales, muestran que el 99% de los aislados de *Cryptococcus* spp son susceptibles a la anfotericina B, la flucitosina y al fluconazol, drogas de elección en el tratamiento de la infección causada por este agente. No obstante, cada vez se reporta con mayor frecuencia la emergencia de aislados con susceptibilidad disminuida frente a estos antifúngicos. Esta problemática hace imprescindible ejercer la vigilancia de la resistencia in vitro de los aislados del complejo *C. neoformans/C. gattii*²⁹.

De las infecciones oportunistas del SNC en pacientes VIH, la criptococosis la segunda más común después de la toxoplasmosis según resultados partir de estudios clínicos y autopsias^{27,30,31}. Los mismos hallazgos se han descrito en Cuba³². La mayoría de los casos de criptococosis se informan en pacientes jóvenes VIH-positivos, siendo los hombres el sexo predominante¹⁰. Tal distribución epidemiológica también se ha encontrado en Latino América (Anexo 5).

Dada la relevancia clínico-epidemiológica de estas características, el presente trabajo se plantea como meta determinar las mismas en los aislados obtenidos de pacientes procedentes del Hospital de Infectología de Guayaquil, institución que atiende al 37% de los pacientes con VIH-sida de Ecuador. Los resultados obtenidos de esta investigación permitirán una mejor comprensión sobre la situación la criptococosis en Guayaquil, predecir la evolución de la enfermedad y mejorar los protocolos de tratamiento de los pacientes afectados.

1.2. Descripción del problema

De acuerdo a datos internacionales, este tipo de patología tiene un alto impacto sobre la calidad y esperanza de vida de estos pacientes que ha sido descrito previamente³³. Con frecuencia, algunas infecciones fúngicas son causa indirecta o directa de muerte en los enfermos con sida. Ejemplos de la afirmación anterior son la candidiasis bucofaríngea y la esofágica las cuales suelen precipitarlos a la caquexia y al empeoramiento de su estado general con las complicaciones que esto conlleva; la criptococosis y la neumocistosis por su parte, ocasionan *per se*, elevada morbimortalidad y evolución con tendencia a las recidivas³⁴.

A pesar de la terapia TARVAE, cada año se diagnostican alrededor de 1 millón de casos de meningitis criptocócica en pacientes con HIV⁴. En los países en desarrollo la incidencia de esta micosis es mayor que en los desarrollados. Se calcula que en Europa la padecen entre el 3 y el 5% de los enfermos con sida. Esta proporción se eleva hasta el 10% en Estados Unidos y Brasil, tanto que en África Central supera el doble y es, junto a la tuberculosis y la malaria, la infección más común de la región. Estas estadísticas se tornan aún más dramáticas al comprobar que a pesar de la instauración del tratamiento antifúngico la mayor parte de los fallecimientos por criptococosis meníngea se producen en las primeras tres semanas posteriores al diagnóstico debido a hipertensión endocraneana (HTE) grave⁴.

La criptococosis es una infección fúngica oportunista severa que causa morbilidad y mortalidad y puede manifestarse como meningitis, neumonía o criptococemia tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunodeprimidos^{35,36}. Cuadros de neuroinfección son comunes dentro de la práctica clínica en este medio, por tanto conocer la epidemiología permite la oportunidad de mejorar el abordaje a estos pacientes, en conjunto con la identificación de la sintomatología clínica más frecuentemente relacionada con el cuadro. Se ha descrito que fallas en el tratamiento conlleva a desenlaces no deseados y se asocian con retraso en diagnóstico y tratamiento³⁷.

1.3. Justificación

Las enfermedades oportunistas de carácter neurológico afectan con frecuencia este grupo poblacional, dependiendo del compromiso inmunológico, generalmente con un recuento de linfocitos CD4+ bajo³⁸. A pesar del impacto clínico y epidemiológico que representa la neurocriptococosis no se cuenta con la información suficiente para

generar una línea base consistente que conlleve al desarrollo de medidas de contingencia, programas de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Determinar la prevalencia de la neurocriptococosis, además de realizar su caracterización clínica; permitirá optar por intervenciones oportunas frente al cuadro y mejorar el estado de salud de los pacientes. De igual forma, la información obtenida ofrecerá una nueva perspectiva sobre la situación actual de la neurocriptococosis asociadas a VIH a los médicos, y constituye un punto de partida para la realización de estudios a gran escala que permitan realizar una caracterizaciones moleculares y de susceptibilidad que contribuyen a una mejor atención de los pacientes y conocimiento epidemiológico del personal de salud.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Caracterizar clínica y epidemiológicamente la neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida del hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”.

1.4.2. Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida en el hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.
- Caracterizar clínicamente la neurocriptococosis en pacientes VIH-sida en la población seleccionada.
- Establecer las características epidemiológicas de la neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida de la población seleccionada.

- Relacionar la coinfección de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida con los signos y síntomas más frecuentes en la población de estudio.

1.5. Formulación de hipótesis

H1: La neurocriptococosis se manifiesta por síntomas como inespecíficos como cefalea, fiebre y vómitos en pacientes VIH-positivo.

H2: La neurocriptococosis se presenta con más frecuencia en adultos jóvenes VIH-positivo entre los 30-40 año, de sexo masculino.

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1. Criptococosis

La infección por *C. neoformans/C. gattii* dejó de ser infrecuente en el hombre y hoy se reconoce como un agente oportunista habitual de mortalidad elevada. En los últimos reportes se recogen estimados de hasta 500.000 muertes por año. Esto se debe fundamentalmente al incremento de paciente inmunocomprometidos en la población general³⁹. Su relevancia médica dio lugar al aumento en el interés por esta levadura en la comunidad científica y al desarrollo de un número creciente de investigaciones a nivel mundial⁴⁰.

2.1.1. Patogenia de la infección

C. neoformans/C. gattii generalmente penetran al cuerpo humano por inhalación de levaduras desecadas o esporas suspendidas en el aire⁴¹. En la mayoría de los casos, las partículas fúngicas son eliminadas por los mecanismos de defensa del hospedador. No obstante, bajo determinadas condiciones (inmunosupresión, inhalación de agentes particularmente virulentos o de gran número de partículas infecciosas) la infección puede progresar y ocasionar posterior diseminación hacia el SNC. A este nivel el hongo puede traspasar la barrera hematoencefálica mediante de tres mecanismos principales: 1) diapédesis a través de los espacios intercelulares, 2) trancistosis de las células endoteliales y 3) “caballo de Troya” recurriendo a los fagocitos como vehículos⁴².

La predilección del hongo por el SNC depende de la presencia de altas concentraciones del precursor de la actividad de lacasa. El cerebro contiene compuestos fenólicos como la noradrenalina, el ácido 3,4-dihidroxifenil, el ácido homocanílico, el ácido 5-hidroxiindolacético, la serotonina y la dopamina⁴³. Este último, se relaciona con varias funciones

sensoriales y motoras, se encuentra en cantidades abundantes en el cerebro incluyendo los núcleos putamen y caudado, así como la sustancia gris que son los más afectados por *C. neoformans/C. gattii*⁴⁴.

En la respuesta del hospedador frente a *Cryptococcus* merece destacar la participación de los componentes celulares de la inmunidad innata, los neutrófilos, los macrófagos y las células asesinas naturales⁴⁵. Los linfocitos T CD4+ sensibilizados estimulan la producción de citocinas proinflamatorias como γ -INF, IL2, IL12, IL18, que dan origen a una respuesta con predominio de citocinas de tipo Th1. Esta genera la estimulación de los macrófagos y la producción de granulomas epitelioides compactos que controlan la infección⁴⁶. La protección o susceptibilidad frente al hongo depende del desenlace de diversos factores derivados del patógeno y del hospedador, descritos previamente los cuales determinaran el cuadro clínico del sujeto al interactuar con el hongo⁴⁷.

2.1.2. Principales aspectos clínicos de la neurocriptococosis

En general las manifestaciones clínicas de la criptococosis dependen del sitio de infección. La más frecuente e importante debido a sus implicaciones clínicas y terapéuticas resulta la infección del SNC⁴⁸. Según el estudio clínico publicado por Colombo y Rodríguez, la neuroinfección por *Cryptococcus* spp. se puede clasificar en diferentes síndromes: meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, ventriculitis, aumento de presión intracraneal y lesiones en parénquima⁴⁹.

Mientras la meningitis infecciosa compromete las meninges, en la encefalitis la principal afección se produce a nivel del parénquima cerebral. Usualmente los mecanismos inflamatorios implican tanto la una

como la otra y esta condición resulta común en pacientes afectados por *C. neoformans/C. gattii*. A diferencia de las meningitis bacterianas, en las causadas por estas levaduras, los pacientes afectados presentan signos y síntomas de carácter crónico que incluyen cefalea, fiebre, letargia, déficits sensoriales y parálisis entre otros, en tanto resulta frecuente la ausencia de irritación meníngea clásica (meningismo)⁵⁰.

Las lesiones parenquimatosas se caracterizan por la formación de abscesos, quiste o granulomas que se conocen como criptococomas por su origen etiológico. Las manifestaciones en estos casos dependen de la localización y extensión de la lesión⁵¹. Algunos individuos con infección por citomegalovirus, demencia asociada a VIH e incluso criptococosis, pueden presentar examen neurológico normal. No obstante, la presencia de demencia subaguda, la pérdida de los sentidos de la vista y la audición, así como el letargo o excitación deben alertar hacia una evaluación más concienzuda⁵².

El diagnóstico diferencial debe realizarse con meningitis tuberculosa, neurosífilis, carcinomatosis meníngea, toxoplasmosis y encefalitis virales. Se tiene un alto índice de sospecha en pacientes con infección avanzada por el VIH (recuento de células CD4+ <100 células/ μ L) que presenten fiebre y dolor de cabeza. En cada caso, la gravedad del cuadro dependerá del equilibrio entre la respuesta inmune del anfitrión y los mecanismos patogénicos producidos por la levadura⁵³.

2.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha según la epidemiología y la clínica que presenta el paciente y se confirma mediante el aislamiento e identificación de *C. neoformans/C. gattii*. Las levaduras se pueden observar por medio

del examen directo con tinta china del líquido cefalorraquídeo (LCR), en la orina u otros fluidos corporales; esta prueba resulta positiva en el 50% de los casos; en los pacientes con sida la detección aumenta al 75%⁵⁴. Sin embargo, pueden existir falsos positivos en presencia de otros agentes como *Rhodotorula*, *Candida*, *Klebsiella pneumoniae* o artefactos que pueden confundir el diagnóstico y falsos negativos en especial cuando el número de levadura es <10,000 cél/mL o estas presentan cápsulas pequeñas⁵⁵.

El diagnóstico inicial se confirma con el aislamiento e identificación del hongo según sus características morfológicas y fisiológicas. El medio de cultivo que más se emplea es el ADS, siempre que no contenga ciclheximida. En este medio desarrolla colonias a partir de 48-72 horas mucoides, brillantes, convexas, de color blanco-amarillento (aspecto de leche condensada). Al examen microscópico de la colonia se reportan levaduras encapsuladas redondeadas con diámetro de 7 a 15 μm ⁵⁶.

Aunque ocasionalmente el cultivo del LCR pudiera resultar negativo en pacientes con neurocriptococosis, ésta constituye la prueba de oro para confirmar esta afección. Por lo general, los falsos negativos son debidos a la baja carga de levaduras o células poco viables (en especial en el curso de tratamientos antifúngicos)⁵⁷. Algunos expertos sugieren que la presencia de anticuerpos séricos específicos confiere un signo de buen pronóstico y una mejor respuesta al tratamiento; sin embargo, su utilidad diagnóstica es baja debido a la pobre sensibilidad y especificidad de las pruebas diseñadas a este efecto⁵³.

La presencia de polisacáridos capsulares permitió el desarrollo de pruebas diagnósticas mediante la detección de antígeno criptocócico

(CrAg)⁵⁸. Su detección en suero y LCR mediante aglutinación al látex e inmunoensayos enzimáticos (EIA) está disponible desde hace más de 35 años⁵⁸. La sensibilidad de las mismas varía de 83 a 97% llegando a 100% en LCR, en tanto que la especificidad se encuentra entre 93 y 98%⁵⁹. CrAg-látex tiene una sensibilidad reducida frente al serotipo C y los EIA frente a los serotipos C y D. La tasa de falsos positivos es menor del 1% y en general se explica por problemas técnicos o infecciones asociadas a otros hongos, Ej: *Trichosporon beigeli*, *Capnocytophaga canimorsus* y *Stomatococcus mucilaginosus*.

Por su parte, los resultados falsos negativos suelen observarse durante las infecciones tempranas debido a la baja carga de hongos, con el fenómeno de prozona y en infecciones con levaduras poco encapsuladas⁶⁰. La limitación principal de su uso se basa en la subjetividad de la interpretación de los resultados en el caso de la prueba de aglutinación al látex y la mayor complejidad, así como la necesidad de equipos de laboratorio (lavador y lector) en el caso de los EIA. Esto hace que este último, sea inadecuado en entornos con ninguna o mínima infraestructura⁶¹.

Un enfoque diferente, la espectrofotometría de masas basada en el tiempo de vuelo de la matriz absorbida/ionizada con rayos laser (MALDI-TOF, de sus siglas en inglés), se basa en la identificación del patrón de proteínas de los diferentes microorganismos. Por comparación directa del patrón espectral del organismo en cuestión, con bases de datos de patrones conocidos de diferentes microorganismos, es posible identificar el género, la especie, e incluso los niveles resistencia⁶².

A pesar de que esta técnica fue descrita por primera vez hace 30 años, captó la atención de la comunidad científica en los últimos 10 años, pues se evidenció su potencial creando una revolución en los laboratorios microbiológicos⁶³. Hasta el momento se conocen cuatro sistemas comerciales basados en este método de los cuales la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA, de sus siglas en inglés) aprobó el primero para su uso en laboratorios de microbiología clínica. Su evaluación mostró resultados prometedores al ser capaz de identificar con precisión y rapidez hongos levaduriformes y miceliales a partir de cultivos positivos con una alta concordancia (> 90%) en comparación con los métodos convencionales⁶⁴.

La misma requiere una etapa de extracción de las proteínas antes del análisis espectrofotométrico, en especial cuando se trata de la identificación de hongos. Los sistemas más modernos, tales como el Vitek MS, logran superar esto mediante el uso de un paso único de lisis con ácido fórmico, por lo que la técnica resulta más rápida y fácil de usar⁶⁵. Con el desarrollo de la biología molecular, se diseñaron técnicas capaces de detectar agentes fúngicos a partir de muestras clínicas. Hoy se emplean fundamentalmente para la caracterización de estos agentes y estudios epidemiológicos⁶⁶.

2.1.4. Tratamiento

Entre las enfermedades infecciosas, el tratamiento de la criptococosis ha sido uno de los más estudiados; sin embargo, todavía quedan muchos aspectos terapéuticos por resolver. Aún resulta preocupante el hecho que a pesar de los avances médicos, la tasa de mortalidad durante los tres primeros meses de tratamiento de la neurocriptococosis sobrepase el 20% y alcance el 100% en los pacientes que no reciben tratamiento oportuno⁵⁷.

Los datos publicados hasta el momento coinciden en que la respuesta a la terapia convencional de la criptococosis es poco predecible y las recurrencias son comunes. Entre el 60 y el 70% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento pero se reportan un número importante de fallos terapéuticos que conllevan al desenlace fatal⁶⁷. Básicamente los agentes antifúngicos de elección en el manejo de la meningitis criptocócica incluyen desoxicolato de anfotericina B intravenosa o sus formulaciones lipídicas, la flucitosina y el fluconazol.

El esquema más efectivo hasta el momento consiste en tres fases. Durante la primera (inducción) se administra de forma simultánea anfotericina B desoxicolato (0.7 - 1 mg/kg por vía intravenosa) y flucitosina (100 mg/kg/día por vía oral dividido en 4 tomas) durante dos semanas. En la segunda fase (consolidación) el tratamiento de elección es fluconazol (400 mg/día) durante ocho semanas. Debido al riesgo de recaídas, es recomendable realizar una terapia de mantenimiento (tercera y última fase de tratamiento) con fluconazol (200 mg/día) hasta 12 - 18 meses después de lograr recuentos de CD4+ superiores a 200 células/ μ L y supresión exitosa de la replicación viral del VIH⁶⁸. Durante todo el curso del tratamiento se recomienda seguir al paciente con controles clínicos y antigenemia⁵⁵.

Las cifras alarmantes de fallos terapéuticos y recaídas indican la carencia de un régimen óptimo para el control de esta infección. Esto hace necesario la evaluación de nuevas estrategias e impulsó el desarrollo de nuevos agentes tales como el ravuconazol, el albaconazol y el isavuconazol los cuales se encuentran actualmente en diferentes estadios de desarrollo.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

Esta investigación corresponde a un estudio transversal, o experimental y prospectivo, durante el año 2016, que busca identificar la sintomatología y características epidemiológicas que con más frecuencia presentan los individuos VIH positivos que manifiestan coinfección por *Cryptococcus* spp.

3.1.2. Lugar

El estudio se lleva a cabo en el Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”, debido a que es el centro de salud de referencia nacional en atención a patologías infecciosas; sobre todo VIH.

3.2. Población y muestra

El universo de esta investigación corresponde a todos los pacientes VIH positivo que ingresaron al Hospital de Infectología durante el periodo establecido; que a partir del departamento de estadística se indicó que fueron 435 pacientes aproximadamente.

La población se corresponde a los pacientes VIH-positivos que ingresaron al Hospital de Infectología durante el periodo establecido con diagnóstico de síndrome neurológico.

La muestra está dado por individuos VIH-positivo que ingresaron al Hospital de Infectología durante el periodo establecido con diagnóstico de síndrome neurológico y cumplen criterios de inclusión.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Individuos con serología positiva para VIH
- Individuos ingresados con síntomas neurológicos como cefalea, cambios conductuales, convulsiones y signos meníngeos.
- Individuos mayores de 18 años

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico previo o durante estancia hospitalaria.
- Pacientes con diagnóstico de otras infecciones oportunistas como Toxoplasmosis, Cisticercosis, Histoplasmosis, Tuberculosis, etc.

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

3.3.1. Toma y recolección de datos

La recolección de datos se realizó a partir de las carpetas con historias clínicas del departamento de estadística del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”. Previa selección de participantes de estudios a partir de la base de datos de análisis clínico del laboratorio de la unidad hospitalaria en mención.

Una vez seleccionados los participantes, se aplicó una ficha clínica donde fueron expuestos los datos de filiación, estado de la enfermedad,

comorbilidades, parámetros hematológicos (hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos), nivel de CD4+ y carga viral, profilaxis o administración de TARVAE, signos y síntomas como: cefalea, signos meníngeos, cambios conductuales, convulsiones, fiebre, vómitos, pérdida de peso, adenopatías, déficit motor. También se solicitó, permiso de la institución para acceder a los resultados de tinta china, cultivo en agar Sabouroud y Agar urea, exámenes en LCR que realizados a todos los pacientes con síntomas de neuroinfección.

3.3.2. Técnica de análisis de datos

Una vez obtenida la información necesaria, los datos colectados fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados mediante el software estadístico SPSS versión 22. Para dar respuesta a los tres primeros objetivos específicos se empleó medidas de frecuencia y porcentajes. Mientras para el cuarto se realizó asociación estadística mediante el Test Chi-cuadrado y Odds Ratio entre la presencia de la coinfección por *Cryptococcus* spp., y las manifestaciones clínicas y epidemiológicas más frecuentes.

3.3.3. Operacionalización de las variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO DE MEDICION DE DATOS	ESTADISTICA
Criptococosis	Infección micótica oportunistas que afecta con mayor frecuencia a pacientes inmunocompetentes	Infección micótica oportunistas en pacientes VIH positivos	-Presencia - Ausencia	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino en pacientes VIH-positivo.	-Masculino -Femenino	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente el desarrollo del estudio	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente VIH-positivo y desarrollo del estudio	18 a 20 años. 21 a 30 años. 31 a 40 años. 41 a 50 años. 51 a 60 años. 61 a 70 años. 71 a 80 años. 81 a 90 años.	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Signos y síntomas clínicos	Elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico	Elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico en pacientes VIH positivos	SI o No: -Cefalea -Cambios conductuales -Vómitos -Trastornos visuales -Signos meníngeos -Fiebre -Convulsiones -Pérdida de peso -Hematocrito: <30%; ≥30%	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Parámetros hematológicos	Parámetros analizados en laboratorio clínico para como ayuda en el diagnóstico de una patología	Parámetros analizados en laboratorio clínico para diagnóstico de una patología en pacientes VIH positivos	- Hemoglobina: <10g/dl; ≥10 g/dl -Plaquetas: <100; ≥100 -Leucocitos <3.500mL; ≥3.500mL -CD4+: ≤100 101-149 150-199 ≥200	Nominal	Ficha clínica/exámenes de laboratorio	Frecuencia; Porcentaje

Días de Evolución de enfermedad	Tiempo en días con signos y síntomas de enfermedad manifestado por el paciente	Tiempo en días con signos y síntomas de enfermedad manifestado por paciente VIH positivo	< 1 semana 1 a 4 semanas > 1 mes	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia/porcentaje
Diagnóstico por Tinta china	Método de diagnóstico de criptococosis mediante observación directa de levadura	Método de diagnóstico de criptococosis mediante observación directa de levadura en pacientes VIH-positivos	-Positivo -Negativo	Nominal	Ficha clínica/exámenes de laboratorio	Frecuencia/porcentaje
Diagnóstico por Agar Sabouroud	Método de diagnóstico de criptococosis mediante cultivo y aislamiento de levadura	Método de diagnóstico de criptococosis mediante cultivo y aislamiento de levadura en pacientes VIH-positivos.	-Positivo -Negativo	Nominal	Ficha clínica/exámenes de laboratorio	Frecuencia/porcentaje

3.3.4. Cronograma

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	MESES												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Elaboración de ficha técnica.	Dolores Zambrano Castro	X	X	X										
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis a consejo.	Dolores Zambrano Castro				X	X								
Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Dolores Zambrano Castro				X	X								
Elaboración de anteproyecto.	Dolores Zambrano Castro						X	X						
Entrega del primer borrador	Dolores Zambrano Castro								X					
Aprobación del anteproyecto.	Dolores Zambrano Castro									X				
Recolección de datos.	Dolores Zambrano Castro				X	X	X	X	X					
Procesamiento de datos.	Dolores Zambrano Castro									X	X			
Elaboración final del trabajo de titulación.	Dolores Zambrano Castro									X	X	X	X	
Entrega final de tesis.	Dolores Zambrano Castro												X	X

Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Dolores Zambrano Castro	X
Sustentación de tesis.	Dolores Zambrano Castro	X

En el Anexo 4, se expone el cronograma de trabajo con mayor detalle y especificaciones.

3.3.5. Recursos

Recursos humanos:

Investigadora: estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”: Srta. Dolores Zambrano Castro

Tutor: Docente tiempo completo, especialista en Infectología Clínica: Dr. Washington Alemán Espinoza

Recursos Materiales

Materiales	Valor (\$)
Computadora	250.00
Movilización	150.00
Internet	300.00
Impresión y empastado	40.00
Copias	75.00
Anillados	60.00
Imprevisto	50.00
Total	925.00

3.4. Aspectos éticos y legales

Esta investigación fue aprobada por el departamento de docencia e investigación del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” y miembros del consejo directivo de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencia Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”, Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Se aplicó procedimiento para garantizar aspectos éticos en estudios con sujetos humanos. Para ello, la selección de pacientes aplicó criterios de inclusión y exclusión establecidos. Debido al diseño del estudio, no se contó con la necesidad de firmar consentimiento informado. No obstante, se requirió el permiso del Jefe de Sala y Departamento de Estadística.

Al elaborar la base de datos se usaron códigos numéricos para mantener la privacidad de los resultados. Solo los responsables del estudio tuvieron acceso a la misma y manejaron la información con estricta confidencialidad. Se tuvieron en cuenta los principios básicos de la bioética establecidos en la Declaración de Helsinki (2008) (beneficencia, no maleficencia, respeto a la persona y justicia). A todos los individuos se les explicó que su participación en la investigación era absolutamente voluntaria.

Marco legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos de la Constitución de la República del Ecuador detallados a continuación^{69,70}:

- Art. 350: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad la formación académica y profesional con visión científica y humanista; la investigación científica y tecnológica; la innovación, promoción, desarrollo y difusión de los saberes y las culturas; la construcción de soluciones para los problemas del país, en relación con los objetivos del régimen de desarrollo”.
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010 “Fomentar y ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional.
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “El Sistema de Educación Superior se regirá por los principios de autonomía responsable, cogobierno, igualdad de oportunidades, calidad, pertinencia, integralidad y autodeterminación para la producción del pensamiento y conocimiento en el marco del diálogo de saberes, pensamiento universal y producción científica tecnológica global. Estos principios rigen de manera integral a las instituciones, actores, procesos, normas, recursos, y demás componentes del sistema, en los términos que establece esta Ley”.
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados

4.1.1. Descripción de la población de estudio

Se obtuvo una base de 150 individuos; de los cuales 30 pacientes fueron excluidos del estudio por tener datos insuficientes en la historia clínica. Por lo cual, la muestra corresponde a 120 participantes con diagnóstico de síndrome neurológico que cumplieron criterios de inclusión aplicados a la investigación.

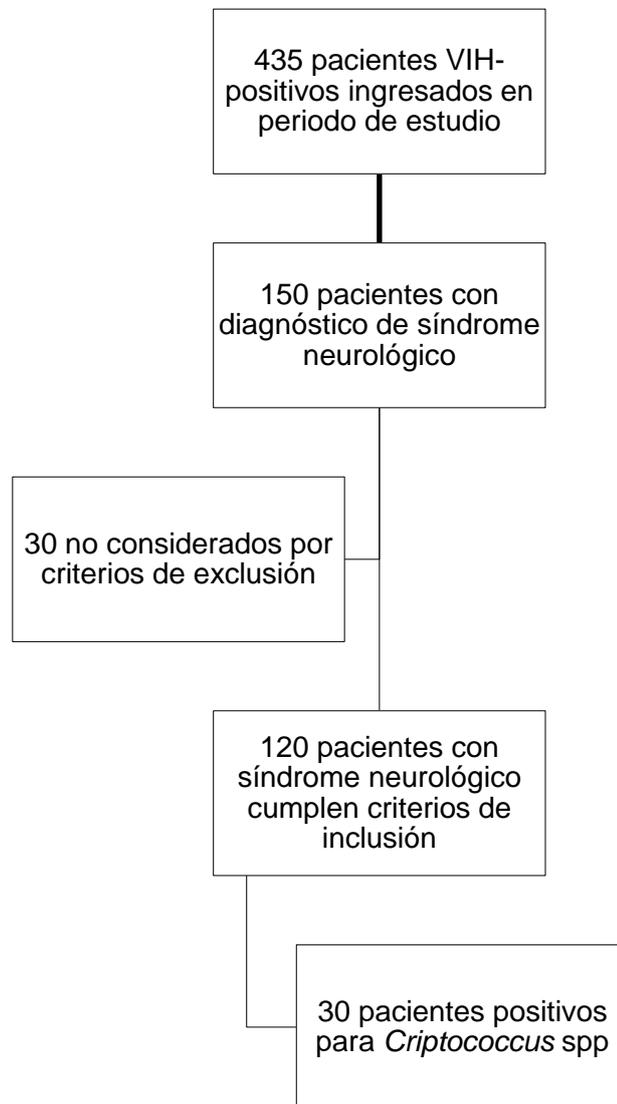


Figura 1. Distribución de la población de estudio

Se realiza un análisis estadístico descriptivo de la población general del estudio, que evidencia que la edad media de individuos VIH positivos que participaron en el estudio fue de 38 años; predominando el sexo masculino (77,5%). Clínicamente, se presentaron a emergencia con sintomatología de neuroinfección con una duración de entre 1 a 4 semanas (39,2%), mientras se describió el uso de terapia antirretroviral en el 55,8% de los participantes. De igual forma, se reportó los niveles de CD4+ de los pacientes; aunque no se encontró en el historial clínico de un número considerable de individuos (60,0%). El detalle se expone en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de los participantes VIH positivo con diagnóstico de síndrome neurológico

Variable	Media	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Edad	38		
Grupo etéreo			
18-20 años		2	1,7
21-30 años		30	25,0
31-40 años		46	38,3
41-50 años		28	23,3
51-60 años		8	6,7
61-70 años		5	4,2
>70 años		1	0,8
Sexo			
Masculino		93	77,5
Femenino		27	22,5
Duración síntomas de neuroinfección			
< 1 semana		44	36,7
1 a 4 semanas		47	39,2
> 4 semanas		29	24,2
Uso de Terapia antirretroviral			
SI		67	55,8
NO		53	44,2
Niveles CD4 +			
≤100	236	23	19,2
101-149		2	1,7
150-199		-	-
≥200		23	19,2
No refiere		72	60,0

Clínicamente, estos pacientes manifestaron síntomas variados, siendo el más frecuente la pérdida de peso (84,2%), seguido por la fiebre (80,0%) y cefalea (76,7%) Los datos de frecuencia y porcentaje se exponen en la tabla 4.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en pacientes VIH positivo con síndrome neurológico

Variable	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Pérdida de peso	101	84,2
Fiebre	96	80,0
Cefalea	92	76,7
Vómitos	90	75,0
Trastornos visuales	44	36,7
Adenopatías	42	35,0
Déficit motor	35	29,2
Convulsiones	27	22,5
Signos meníngeos	27	22,5
Cambios conductuales	25	20,8

De igual forma, se consideró dentro del grupo de variables parámetros hematológicos, que permiten evaluar el estado general del paciente. Se observó que la media de estas variables se ubicó dentro de los rangos normales. Tales datos se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros de hematológicos en pacientes VIH positivo con síndrome neurológico

Variable	Media	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Hemoglobina (%)	11,9		
<30		48	40,8
>30		71	59,2
Hematocrito (g/dl)	31,9		
<10		48	40,0

≥10		72	60,0
Plaquetas (10⁹ g/L)	240		
<100		8	6,7
≥100		112	93,3
Leucocitos (mL)	6,1		
<3.500		18	15,0
≥3.500		102	85,0

4.1.2. Objetivo específico 1.- Determinar la prevalencia de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida en el hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

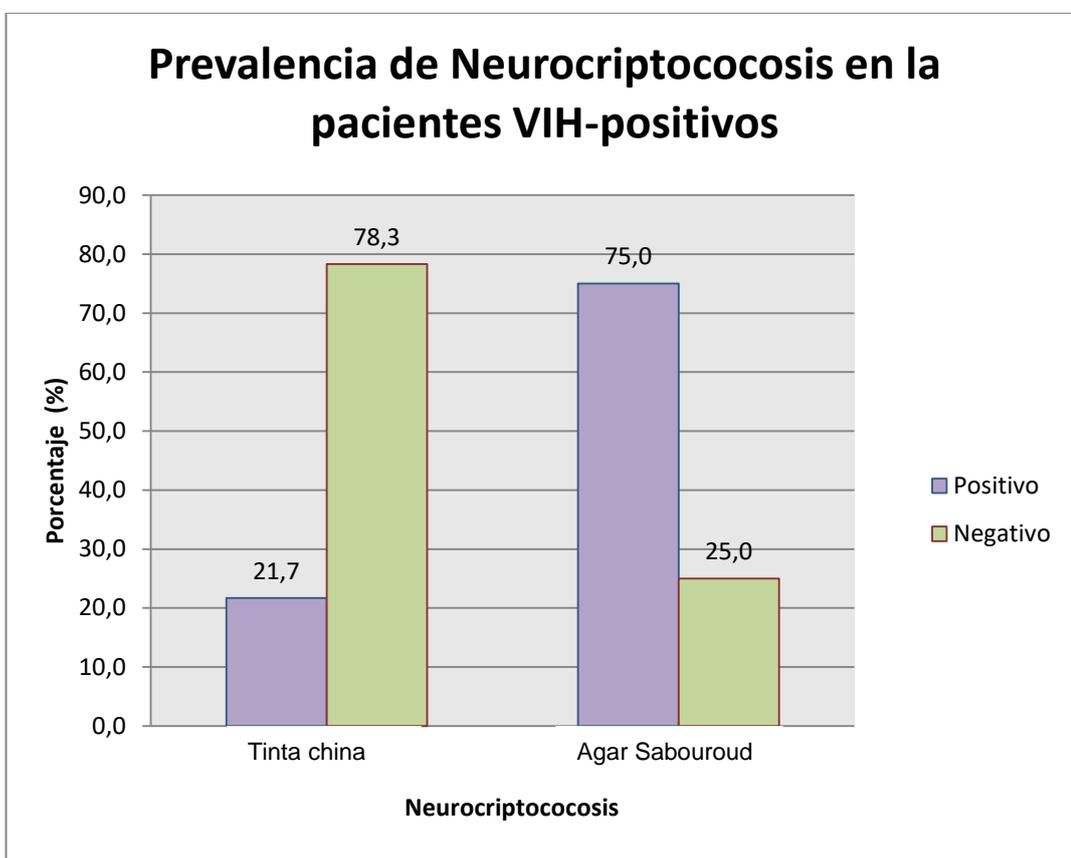


Figura 2. Prevalencia de neurocriptococosis en pacientes VIH-positivo por Tinta china y cultivo en Agar Sabouroud

Se determinó la prevalencia de neurocriptococosis mediante Tinta china y cultivo por Agar Sabouroud correspondiendo al 21,7% y 25,0%

respectivamente. Se observa una variación entre ambos métodos, que se corresponde a la variación reportada por la literatura entre ambas técnicas diagnósticas.

4.1.3. Objetivo específico 2.- Caracterizar clínicamente la neurocriptococosis en pacientes VIH-sida en la población seleccionada.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas en pacientes VIH positivo con diagnóstico de neurocriptococosis

Variable	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Fiebre	26	86,7
Cefalea	25	83,3
Pérdida de peso	25	83,3
Vómitos	24	80,0
Trastornos visuales	12	40,0
Adenopatías	11	36,7
Signos meníngeos	9	30,0
Cambios conductuales	9	30,0
Déficit motor	8	26,7
Convulsiones	7	23,3

Se realizó una caracterización de los síntomas y signos más frecuentes que presentaron los pacientes VIH-positivos coinfectados por *Cryptococcus* spp. Se indicó que el síntoma más frecuente fue la fiebre (86,7%), seguido por cefalea y pérdida de peso con similar frecuencia (83,3%) y vómitos en diversas cantidades (80,0%).

Tabla 7. Parámetros de hematológicos en pacientes VIH positivo con diagnóstico de neurocriptococosis

Variable	Media	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Hematocrito (%)	10,0		
<30		18	60,0
>30		12	40,0
Hemoglobina (g/dl)	30,9		
<10		17	56,7
≥10		13	43,3
Plaquetas (10⁹ g/L)	207		
<100		3	10,0
≥100		27	90,0
Leucocitos (mL)	5,4		
<3.500		6	20,0
≥3.500		24	80,0

De igual forma, la descripción de los parámetros hematológicos de estos pacientes indicó que línea de células rojas se encuentra alterada notablemente en estos pacientes con un 60,0% de individuos con hematocrito <30% y un 56,7% con hemoglobina <10 g /dL. Mientras las línea blanca y plaquetas se reportan dentro de parámetros aceptables en un gran porcentaje de pacientes. La descripción se observa en la tabla 7.

4.1.4. Objetivo específico 3.- Establecer las características epidemiológicas de la neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida de la población seleccionada.

Al analizar las características epidemiológicas en estos pacientes, se obtuvo que la media de edad fuera de 34 años, lo que indica que esta coinfección se da en individuos adultos jóvenes. Mientras el sexo predominante es el masculino (83,7%). Adicionalmente, se describe la duración de la sintomatología, uso de TARVAE Y niveles de CD4+ en los pacientes; datos descritos en la siguiente tabla.

Tabla 8. Características epidemiológicas de pacientes VIH-positivo con diagnóstico de neurocriptococosis

Variable	Media	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Edad	34		
Grupo etéreo			
18-20 años		-	-
21-30 años		11	36,7
31-40 años		13	43,3
41-50 años		4	13,3
51-60 años		1	3,3
61-70 años		1	3,3
>70 años		-	-
Sexo			
Masculino		26	83,7
Femenino		4	13,3
Duración síntomas de neuroinfección			
< 1 semana		12	40,0
1 a 4 semanas		12	40,0
> 4 semanas		6	20,0
Uso de Terapia antirretroviral			
SI		14	46,7
NO		16	53,3
Niveles CD4 +			
≤100	163	6	20,0
101-149		-	-
150-149		-	-
≥200		3	10,0
No refiere		21	70,0

4.1.5. Objetivo específico 4.- Relacionar la coinfección de neurocriptococosis en pacientes con VIH-sida con los signos y síntomas más frecuentes en la población de estudio.

Finalmente, se realizó un análisis de relación mediante el Test estadístico Chi-cuadrado entre las variables de mayor frecuencia y la coinfección infección por *Cryptococcus* spp. Se evidencia que no existe una relación estadística entre las variables, lo que indica que no existe

dependencia entre las misma; es decir que la presencia de estas variables no ejerce influencia en la presencia o no de la neurocriptococosis en esta población de estudio. El detalle se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Relación de Neurocriptococosis vs. Variables clínico-epidemiológicas de la población

Variable	Neurocriptococosis		X ²	Odds Ratio	IC (95%)
	POSITIVO	NEGATIVO			
Sexo	SI	26	0,126	2,231	(0,703 - 7,077)
	NO	4			
Uso de ARV	SI	14	0,158	0,599	(0,261 - 1,375)
	NO	16			
Fiebre	SI	26	0,218	1,857	(0,579 - 5,948)
	NO	4			
Cefalea	SI	25	0,230	1,716	(0,588 - 5,007)
	NO	5			
Pérdida de peso	SI	25	0,543	0,921	(0,301 - 2,813)
	NO	5			
Vómitos	SI	24	0,319	1,454	(0,530 - 3,990)
	NO	6			
Trastornos visuales	SI	12	0,409	1,208	(0,517 - 2,822)
	NO	18			
Adenopatías	SI	11	0,495	1,101	(0,466 - 2,605)
	NO	19			
Signos meníngeos	SI	9	0,187	1,714	(0,672 - 4,372)
	NO	21			
Cambios conductuales	SI	9	0,122	1,982	(0,766 - 5,123)
	NO	21			
Déficit motor	SI	8	0,460	0,848	(0,336 - 2,142)
	NO	22			
Convulsiones	SI	7	0,540	1,065	(0,399 - 2,841)
	NO	23			
Hematocrito <30 %	SI	18	0,009	3,000	(1,279 - 7,031)
	NO	12			
Hemoglobina <10 g/dl	SI	17	0,034	2,370	(1,021 - 5,497)
	NO	13			
Leucocitos <3,500 mL	SI	6	0,270	1,625	(0,551 - 4,792)
	NO	24			

4.2. Discusión de resultados

C. neoformans es un hongo oportunista que afecta con frecuencia a individuos infectados por el VIH tipo 1 (VIH-1)^{9,71}. Según los reportes consultados, los porcentajes varían desde 2% en Europa Occidental y Estados Unidos⁷² hasta 91% en Sudáfrica⁷³. La utilización masiva de TARVAE, no sólo redujo la frecuencia de la micosis sistémica que ocasiona esta levadura, sino que provocó cambios significativos en las manifestaciones clínicas y en los resultados de las pruebas de diagnóstico de laboratorio.

Hasta el momento sólo se conoce dos reportes sobre el estudio de la criptococosis en Ecuador. Chiang et al., realizó una revisión de historias clínicas y consideró el examen directo con tinta china en orina como método diagnóstico para esta micosis y reporta que la criptococosis representa una de las principales causas de estancia hospitalaria en el mismo hospital en el que se llevó a cabo la presente investigación⁷⁴. Dicho estudio presenta varias limitantes, entre ellas la del criterio diagnóstico ya que la muestra ideal en este caso es el LCR y el examen directo puede ofrecer resultados tanto falsos positivos como negativos, así mismo no contempló aspectos relevantes tales como el aislamiento e identificación del agente, la susceptibilidad y el cuadro clínico asociado entre otros. Este hecho hace que los datos autóctonos sobre esta infección en Ecuador sean pobres e imprecisos.

No obstante, Sánchez et al., indicó en una muestra de 82 LCR una prevalencia de coinfección por *C. neoformans* del 33%, concluyendo que la infección criptococócica es una micosis oportunista importante en pacientes VIH-sida⁷⁵. El Hospital de Infectología de Guayaquil atiende al 41,4 % de los pacientes con VIH-sida de Ecuador⁷⁶. Como se expuso anteriormente, esta condición es ampliamente reconocida como la

principal predisponente para el desarrollo de la criptococosis³⁴. Como se observa en los resultados del presente trabajo, la edad (31-40 años y 21-30 años), y el sexo (masculino) son factores que favorecieron el padecimiento de esta micosis entre los pacientes con VIH ingresados en el Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez Maridueña”. Como se muestra a continuación, las infecciones por *C. neoformans* en este grupo poblacional es una constante entre los diferentes reportes internacionales.

Colom et al., reportó para el periodo 1998 – 1999 en España, que de 167 centros hospitalarios, 28 documentaron 58 casos de criptococosis y 20 documentaron 43 casos, de los cuales el 88,4% eran varones y más del 50% se encontraban entre los 30 y 40 años⁷⁷. De igual forma Bruno et al., en Uruguay analizaron 198 historias clínicas de pacientes con VIH-sida; de ellos 43 (21%) tuvieron como motivo de ingreso alguna manifestación neurológica relacionada con la criptococosis, 32 eran hombres con una edad promedio de 39,1 años (rango de 21 – 69 años)⁷⁸. Por su parte Lizarazo et al. en el estudio conducido durante el periodo 1997 – 2005 revelaron que de 931 pacientes con criptococosis el 82,7% eran varones entre los 20 y 39 años de edad⁷⁹.

Aunque la criptococosis también se reporta en edades extremas, la casuística consultada releva que mayoría de los pacientes con esta micosis a nivel mundial se encuentran entre los 20 y 60 años. Este hallazgo pudiera estar relacionado con una mayor exposición a *Cryptococcus* entre los adultos en edad social y laboralmente activa durante sus actividades cotidianas, ya que el mismo es un saprobiótico ampliamente distribuido en la naturaleza⁷³. Si bien se acepta que la principal fuente de infección para el hombre son las excretas de aves, fundamentalmente de palomas, cada vez aparecen con mayor frecuencia

publicaciones sobre nuevas evidencias de su presencia en los más disímiles sustratos⁸⁰.

Las principales causas de ingreso de los pacientes con criptococosis suelen ser las manifestaciones que ocasiona su agente causal a nivel del SNC. Entre ellas se destaca la tríada cefalea, fiebre y vómitos, la cual constituye la presentación predominante⁸¹. De ellos la cefalea es el síntoma que se reporta con mayor frecuencia (90 - 100%) en los pacientes con neurocriptococosis^{23,82}. Esto puede diferir de una población a otra; así por ejemplo, el vómito fue la manifestación predominante (68,6%) en el estudio realizado por Chipungu et al.⁸³ Lizarazo describió que en Colombia la infección que más afectó a los pacientes con VIH de 76 centros hospitalarios fue la neurocriptococosis con una prevalencia del 95,7% (891 casos); en su estudio, el síntoma clínico predominante fue la cefalea (85,2%), en tanto las náuseas y vómito se impusieron a la fiebre con 59,1% y 59% respectivamente seguidos por otras manifestaciones clínicas menos frecuentes⁷⁹.

Por otra parte, los trabajos realizados en España por Colom y cols., demostraron que los síntomas predominantes en la serie de pacientes incluidos en su estudio fueron la cefalea y la fiebre, dejando de lado las náuseas y los vómitos⁷⁷. El hallazgo de pérdida de peso como manifestación más frecuente en la cohorte de pacientes incluidos en este trabajo, difiere de los reportes consultados y aunque los cálculos demostraron una asociación estadística con la presencia de neurocriptococosis, esta pudo estar favorecida por el síndrome de desgaste que suelen presentar los pacientes con sida.

Las manifestaciones clínicas relacionadas al SNC no son exclusivas de pacientes seropositivos al VIH. Así fue expuesto por Lizarazo et al., cuyos estudios en pacientes seropositivos y seronegativos determinaron que la presencia de estos y las secuelas neurológicas en ambos grupos era un hallazgo común (40,6% vs 32%)⁸⁴. En este estudio la diferencia principal estuvo dada en que los pacientes seronegativos tenían un pronóstico más favorable.

La evidencia de la infección por *C. neoformans* en más del 30% de los individuos estudiados demuestra su importancia en los pacientes seropositivos al VIH en Guayaquil, Ecuador y la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales oportunos con vistas a implementar intervenciones certeras según el caso. Además de las manifestaciones clínicas se evaluaron parámetros hematológicos que ayudan a determinar el estado general e inmunológico del paciente. Las alteraciones de éstos se consideran un factor de mal pronóstico⁸⁵.

En general, la sintomatología de inicio de la neurocriptococosis puede ser muy discreta e inespecífica por lo que se requiere un alto índice de sospecha para establecer un diagnóstico oportuno y certero. La presencia de la tríada de cefalea, fiebre y vómitos, acompañados de pérdida de peso con o sin signos meníngeos en individuos seropositivos al VIH, deben ser criterios de alerta para realizar una evaluación diagnóstica que permita confirmar o descartar esta micosis, incluso en ausencia de alteraciones de los parámetros hematológicos. Durante el análisis también deben tenerse presente la presencia de otros procesos patológicos asociados.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusión

- Se concluye que la prevalencia de la neurocriptococosis en la población de estudio se corresponde con los reportes de la literatura; representando una de las infecciones más frecuentes en los pacientes VIH-positivo.
- Los síntomas y signos más frecuentes de la coinfección fueron fiebre, cefalea y pérdida de peso. A pesar de los reportes que indican la presentación clínica de fiebre, cefalea y vómitos, como triada sugestiva de neurocriptococosis; estos corresponden a síntomas que se manifiestan en una gran variedad de cuadros clínicos. Además, se observó una marcada alteración en la línea de células rojas de los pacientes.
- La coinfección fue más prevalente en pacientes entre los 31-40 años, con una media de 34 años; siendo el sexo masculino el predominante con una duración.
- Finalmente, no se observó una relación entre las variables más frecuentes del estudio y la presencia de neurocriptococosis en los pacientes.

5.2. Recomendaciones

- Continuar y ampliar los estudios de caracterización integral acerca de este problema de salud en Ecuador, aplicando métodos de diagnóstico molecular y estudios de susceptibilidad *in vitro* que permitan la identificación de la levadura; y por ende, un tratamiento etiológico oportuno y adecuado.
- Realizar estudios a mayor escala que permitan obtener datos propios de la población, que conlleven al desarrollo de planes de prevención, promoción y tratamiento que mejoren la morbimortalidad de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662-74.
2. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):13-24.
3. Tenforde MW, Wake R, Leeme T, Jarvis JN. HIV-associated Cryptococcal meningitis: bridging the gap between developed and resource-limited settings. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2016;3:92-102.
4. Cox G, Perfect J. Treatment of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients [Internet]. UptoDate. 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients>
5. OMS. Estadísticas sanitarias mundiales 2014 [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2014. Disponible en: www.who.int
6. Usiña J, Carrera S. Anuario de la Estadística Recursos y Actividades de Salud 2013 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2013. Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2013.pdf
7. Cotugno N, Douagi I, Rossi P, Palma P. Suboptimal Immune Reconstitution in Vertically HIV Infected Children: A View on How HIV Replication and Timing of HAART Initiation Can Impact on T and B-cell Compartment. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:805151.

8. Mandell, Douglas, Bennett. Mandell, Douglas y Bennet Enfermedades infecciosas. Principios y práctica + acceso online [Internet]. Séptima. Bennett J, Dorlin R, Bennett J, editores. España: Elsevier Health Sciences; 2011. 3701 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=0bxeVsuyi58C>
9. Cogliati M. Global Molecular Epidemiology of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: An Atlas of the Molecular Types. Scientifica. 2013;2013:675213.
10. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozi MT, Castaneda E. The status of cryptococcosis in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113(7):e170554.
11. 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 [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2017]; Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
12. Leimann BCQ, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. Cad Saude Publica. 2008;24(11):2582-92.
13. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castaneda E. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. Biomed Rev Inst Nac Salud. 2007;27(1):94-109.
14. Escandon P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobon A, Bello S, et al. Cryptococcosis in Colombia: results of the national surveillance program for the years 2006-2010. Biomed Rev Inst Nac Salud. 2012;32(3):386-98.

15. Barriga A, Asumir E, Mercado G. Actualidades y tendencias en la etiología de las meningoencefalitis causadas por hongos y bacterias (1980-2004). *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2005;52(4):240-5.
16. Reviakina V, Panizo M, Dolante M, Selgrad S. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002-2006. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2007;27(2):112-9.
17. Davel G, Canteros C. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39(1):28-33.
18. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro LA, Cervantes-Tovar RM, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in Mexico city: A. *Med Mycol*. 2016;54(6):600-4.
19. Méndez L, Mejía J, Manzano P, Hernández F, López R, Silva I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(5):581-7.
20. Castro-Jiménez MÁ, Rey-Benito GJ, Duque-Beltrán S, Pinilla-Guevara CA, Bello-Pieruccini S, Agudelo-Mahecha CM, et al. Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/sida: un estudio de casos en Colombia. *Infectio*. 2011;15(2):92-7.
21. Medina N, Samayoa B, Lau-Bonilla D, Denning DW, Herrera R, Mercado D, et al. Burden of serious fungal infections in Guatemala. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017;36(6):965-9.
22. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179-206.
23. Baradkar V, Mathur M, De A, Kumar S, Rathi M. Prevalence and clinical presentation of Cryptococcal meningitis among HIV seropositive patients. *Indian J Sex Transm Dis*. 2009;30(1):19-22.

24. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e334-43.
25. Reséndiz M, Velázquez G, Pérez J, Chávez L, Olvera J. Criptococosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México. *Patología.* 2008;46(3):222-7.
26. Klock C, Cerski M, Goldani LZ. Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 patients. *Int J Surg Pathol.* 2009;17(6):444-8.
27. Mantilla J, Cárdenas N. Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH-SIDA: estudio de autopsias en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia. *Colomb Médica.* 2009;40(4).
28. Torres RG, Etchebehere RM, Adad SJ, Micheletti AR, Ribeiro B de M, Silva LEA, et al. Cryptococcosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients Clinically Confirmed and/or Diagnosed at Necropsy in a Teaching Hospital in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(4):781-5.
29. Bicmen C, Doluca M, Gulat S, Gunduz AT, Tuksavul F. Species level identification and antifungal susceptibility of yeasts isolated from various clinical specimens and evaluation of Integral System Yeasts Plus. *New Microbiol.* 2012;35(3):327-34.
30. 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 de Cúcuta, 1995-2005. *Infectio.* 2006;10(4):226-31.
31. Agudelo S, Murcia F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio.* 2015;19(2):52-9.

32. Lamotte Castillo JA. Caracterización de los pacientes en fase sida con infecciones del sistema nervioso central. MEDISAN. 2014;18(4):469-75.
33. García J, Novoa A. Criptococosis. Una amenaza para pacientes inmunodeprimidos. Gaceta Médica Espirituana. 2011;13(3):15-7.
34. Alspaugh JA. Virulence mechanisms and *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. *Cryptococcus Model Basidiomycetes Deadly Pathog.* 2015;78:55-8.
35. Da Silva BK, Freire AK, Bentes ADS, Sampaio IDL, Santos LO, Dos Santos MS, et al. Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex from the Amazonas State in Brazil. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29(1):40-3.
36. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* mayo de 2012;142(5):1140-1149.e3; quiz e13-14.
37. Bicanic T, Meintjes G, Woods R, Hayes M, Rebe K, Bekker L, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naive or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;45(1):76-80.
38. Marcillo J. VIH/SIDA y su incidencia en la aparición de complicaciones neurológicas en pacientes del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo [Internet]. UCSG. 2007. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/123456789/2243/1/T-UCSG-POS-EGM-MI-10.pdf>

39. Messina FA, Negroni R, Maiolo EI, Arechavala A, Villafane MF, Santiso G, et al. Cryptococcal meningitis in patients with diabetes and AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):643-6.
40. Armstrong-James D, Meintjes G, Brown GD. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends Microbiol*. 2014;22(3):120-7.
41. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. Cuarta. México: Mc Graw Hill; 2014. 425 p.
42. Miyazato A. Mechanism of *Cryptococcus* meningoencephalitis. *Med Mycol J*. 2016;57(1):J27-32.
43. Nosanchuk JD, Rosas AL, Lee SC, Casadevall A. Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9220):2049-50.
44. Hurd Y, Suzuki M, Sedvall G. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat*. 2001;22(1-2):127-37.
45. Aratani Y, Kura F, Watanabe H, Akagawa H, Takano Y, Ishida-Okawara A, et al. Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defence against *Cryptococcus neoformans*. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 9):1291-9.
46. Kawakami K, Qifeng X, Tohyama M, Qureshi MH, Saito A. Contribution of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in host defence mechanism against *Cryptococcus neoformans*. *Clin Exp Immunol*. 1996;106(3):468-74.
47. Wozniak KL, Olszewski MA, Wormley FLJ. Molecules at the interface of *Cryptococcus* and the host that determine disease susceptibility. *Fungal Genet Biol FG B*. 2015;78:87-92.

48. Adamu H, Petros B, Zhang G, Kassa H, Amer S, Ye J, et al. Distribution and clinical manifestations of *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2831.
49. Colombo AC, Rodrigues ML. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. *An Acad Bras Cienc*. 2015;87(2 Suppl):1293-309.
50. Kasper D, Fauci A. *Harrison's Infectious Diseases* [Internet]. Décimo octava. New York: Mc Graw Hill; 2012. 3920 p. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
51. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol*. 1996;27(8):839-47.
52. Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. *Neurol Clin*. 2002;20(1):1-22, v.
53. Chayakulkeeree M, Perfect J. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):507-544, v-vi.
54. Barcia V, Sanchez S. Utilidad de la prueba de tinta china como tamizaje para meningitis por *Cryptococcus* spp / Utility of indian ink as screening for meningitis by *Cryptococcus* spp. *Rev Cienc Unemi*. 2016;9(20):63-7.
55. Tsuji O, Barbabosa I, Rivera T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediátrica México*. 2005;26(1):18-28.
56. Sánchez-Giler S, Zambrano-Castro D. *Cryptococcus* spp. en la era del VIH-SIDA. Samborondón, Ecuador: Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2016. 80 p.

57. 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.
58. Kozel TR, Bauman SK. CrAg lateral flow assay for cryptococcosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6(3):245-51.
59. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for Cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(19):38-45.
60. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol FG B*. 2015;78:49-54.
61. Makadzange AT, McHugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. *Semin Neurol*. 2014;34(1):47-60.
62. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1614-9.
63. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier P-E, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;49(4):543-51.
64. Bader O, Weig M, Taverne-Ghadwal L, Lugert R, Gross U, Kuhns M. Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1359-65.

65. Iriart X, Lavergne R, Fillaux J, Valentin A, Magnaval J, Berry A, et al. Routine identification of medical fungi by the new Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight system with a new time-effective strategy. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2107-10.
66. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):490-526.
67. Córdoba S, Isla MG, Szusz W, Vivot W, Altamirano R, Davel G. Susceptibility profile and epidemiological cut-off values of *Cryptococcus neoformans* species complex from Argentina. *Mycoses*. 2016;59(6):351-6.
68. Day JN, Chau TTH, Lalloo DG. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2522-3.
69. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en: http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_boisillo.pdf
70. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en: http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137
71. Mazuelos EM, Garcia AIA. Microbiological aspects of the cryptococcosis in the post-HAART era. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 1:40-5.
72. Hasimoto e Souza LK, Costa CR, Fernandes O de FL, Abrao FY, Silva TC, Tremea CM, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(3):343-7.

73. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2011;77(914):769-73.
74. Chiang H, Tettamanti D, Castro G. Tinta china en orina como método de diagnóstico en criptococosis diseminada asociado a VIH/SIDA. Estudio transversal realizado en el hospital de infectología «José Rodríguez M.» durante el año 2009. *Rev Med FCM-UCSG*. 2011;16(2):116–123.
75. Sánchez Giler S, Zambrano Castro D, Martínez Machín GF, Fernández Andreu CM, Illnait-Zaragoz MT. Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop*. 2016;68(1):0–0.
76. MSP. Análisis de la situación del VIH en el Ecuador 2010 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2011. Disponible en: <https://instituciones.msp.gob.ec>
77. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, Martín-Mazuelos E, Hermoso-de-Mendoza M, Torres-Rodríguez JM, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoamer Micol*. 2001;18:99–104.
78. Bruno L, Laborde G, Broli F, Pérez G, Dufrechou C. Vih-Sida: complicaciones neurológicas de los pacientes asistidos en un hospital general de adultos. *Arch Med Interna*. 2013;35(1):5-8.
79. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007;27(1):94–109.

80. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Wickes BL, Fell JW. Systematics of the Genus *Cryptococcus* and Its Type Species *C. neoformans*. En: *Cryptococcus* [Internet]. Washington, DC: AMS Press; 2011. Disponible en: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555816858.ch01>
81. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A, et al. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India*. 2007;55(3):226-32.
82. Kumar S, Wanchu A, Chakrabarti A, Sharma A, Bambery P, Singh S. Cryptococcal meningitis in HIV infected: experience from a North Indian tertiary center. *Neurol India*. 2008;56(4):444-9.
83. Chipungu C, Veltman JA, Jansen P, Chiliko P, Lossa C, Namarika D, et al. Feasibility and acceptability of Cryptococcal antigen screening and prevalence of cryptocococemia in patients attending a resource-limited HIV/AIDS Clinic in Malawi. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(5):387-90.
84. Lizarazo J, Cahves O, Peña Y, Escandón P, Agudelo C, 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 Médica Colomb*. 2012;37(2):49-61.
85. Xu X-G, Pan W-H, Bi X-L, Fang W, Chen M, Zhu Y, et al. Comparison of clinical features in patients with persistent and nonpersistent cryptococcal meningitis: twelve years of clinical experience in four centers in China. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(8):625-31.

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE APROBACIÓN DE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. JOSÉ DANIEL RODRIGUEZ MARIFUENA"

 Ministerio de Salud Pública
Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña"

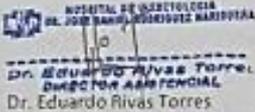
Guayaquil, 25 de Agosto del 2017

CERTIFICO

Que la Srta. Dolores Isabel Zambrano Castro portadora de la cedula de identidad 0926481383, estudiante de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo de la ciudad en Guayaquil, realizó su trabajo de titulación "Caracterización clínico Epidemiológica de Neurocriptococosis en pacientes de VIH/SIDA" dentro de las instalaciones del Hospital "Dr. Jose Daniel Rodríguez Maridueña" desde el 1 de Agosto hasta el 16 de Diciembre del 2016 tiempo que duro su investigación.

Es todo en cuanto puedo informar en honor a la verdad.

Atentamente,


Dr. Eduardo Rivas Torres
Director Asistencial Hospital de Infectología
"Dr. Jose D. Rodríguez Maridueña"



Julian Comnel 900 y José Mascote
Tlf. 22942541 Email: hospinfec@hospinfec.msp.gov.ec
www.msp.gov.ec

ANEXO 2

CARTA DE APROBACIÓN DE JEFE DE SALA

Cuayaquil, julio del 2016

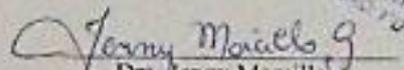
Dr.
Pedro Barberán
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mi consideración

Por permito de la presente me dirijo a usted con la finalidad de informarle que se ha autorizado a la Sra. Dolores Isabel Zambrano Castro con CI # 0926481383 y código estudiantil 2011100645 a realizar su trabajo de titulación "Caracterización etnioepidemiológica de neurocriptococosis en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña", dentro de las instalaciones de esta unidad hospitalaria.

Agradezco de antemano la atención a la presente.

Atentamente


Dra. Jenny Marcillo
Médico Tratante "Sala Varones 2"

Dra. Jenny Marcillo
MÉDICO CLÍNICO
LABORATORIO 11 de 11

ANEXO 3

FICHA CLÍNICA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES VIH POSITIVOS + INFECCION NEUROLOGICA

Historia clínica				
Fecha		Tinta china	+	-
Código		Cultivo		
Edad				
Impresión diagnóstica				

Laboratorio	#	Signos y síntomas	SI	NO
Hematocrito		Cefalea		
Hemoglobina		Cambios conductuales		
Plaquetas		Vómitos		
Leucocitos		Trastornos visuales		
CD4+		Sg Meníngeos		
Carga viral		Fiebre (T>38°C)		
Uso de ARV		Convulsiones		
Días de evolución		Pérdida de peso		
Menos de 1 Semana		Adenopatías		
1 a 4 semanas		Déficit motor		
Más de 1 mes				

ANEXO 4

CRONOGRAMA DETALLADO DE ACTIVIDADES

TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE NEUROCRIPCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DR. JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA, 2016

ESTUDIANTE: DOLORES ISABEL ZAMBRANO CASTRO

7MA PROMOCIÓN - COHORTE SEPTIEMBRE 2017

ACTIVIDADES	FECHAS
Elaboración del Perfil del Trabajo de titulación	FEBRERO-MAYO, 2016
Recepción del Perfil del tema del trabajo de titulación	MAYO 31, 2016
Revisión del Tema y ficha Técnica (perfil del proyecto)	JUNIO-JULIO , 2016
Taller de elaboración de tesis	AGOSTO, 2016
Solicitud de permiso por escrito por el hospital	AGOSTO, 2016
Corrección del perfil del Trabajo de titulación del estudiantes	AGOSTO, 2016
-Revisión y ajustes de las fichas por los estudiantes	
-Recepción del TEMA del trabajo de Graduación, con documentos habilitantes	SEPTIEMBRE, 2016
Aprobación de perfil del proyecto de Titulación por Consejo Directivo	OCTUBRE, 2016

ANTEPROYECTO

Inicio del elaboración del anteproyecto	OCTUBRE A DICIEMBRE, 2016
Entrega del anteproyecto : Sexta promoción	ENERO 15, 2017
Revisión de anteproyecto por docentes revisores	FEBRERO-MARZO, 2017
Ajustes del anteproyecto por estudiantes	ABRIL, 2017
Recolección y procesamiento estadístico de datos	ABRIL A JUNIO, 2017
Revisión de anteproyecto para nueva entrega	JUNIO, 2017
Entrega de anteproyecto: Séptima promoción	JUNIO 25, 2017
Ajustes de anteproyecto por estudiantes	JULIO 10-20, 2017
Entrega final de anteproyecto	AGOSTO, 2017

TESIS

Elaboración Final Del Trabajo De Titulación: Sexta promoción	ABRIL A JULIO, 2017
Revisión de Borrador Final de Tesis por Tutor	JULIO 07-11, 2017
Entrega Del Borrador Final De La Tesis: Sexta promoción	JULIO 18, 2017
Revisión de Borrador Final de Tesis por Tutor	AGOSTO A DICIEMBRE, 2017
Entrega Del Borrador Final De La Tesis: Séptima promoción	DICIEMBRE 15 DEL 2017
Revisión De Tesis Por Docentes revisores	DICIEMBRE 18 – ENERO 31, 2018
Ajustes Final Tesis Por Estudiantes	ABRIL 1 – MAYO 30, 2018
Elaboración artículo de científico	
Entrega Final De La Tesis	JUNIO 1, 2018
Entrega de artículo científico	
Entrega Documento Habilitantes Para Sustentación	JUNIO 4-8, 2018
Proceso De Sustentación	SEPTIEMBRE 4-8, 2018

ANEXO 5

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE *C. neoformans* y *C. gatti*

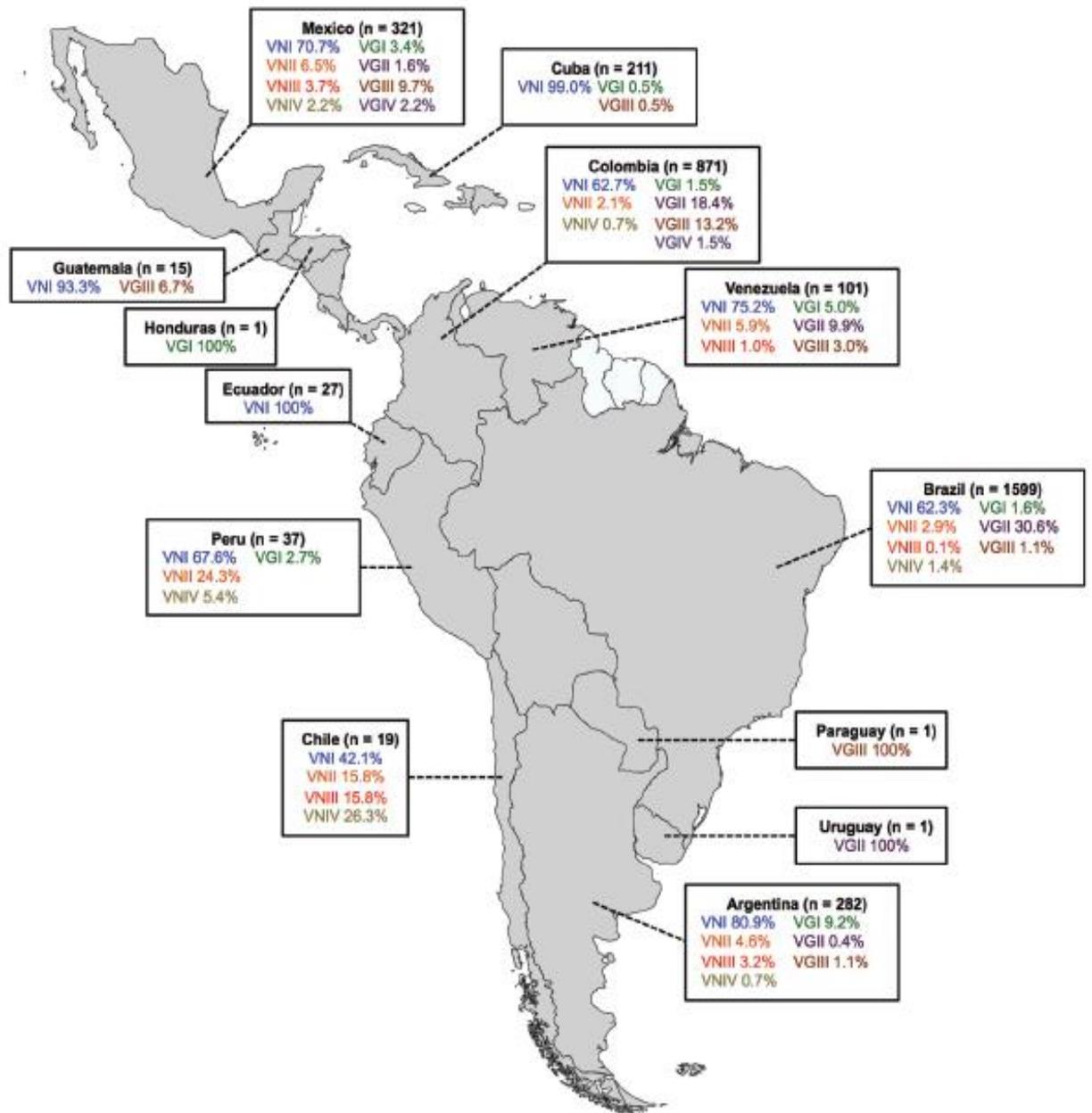


Figura 3. Distribución geográfica de aislamientos de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti* en América Latina, identificados por su tipo molecular.

Tomado de "The status of cryptococcosis in Latin America" por C. Firactive, J. Lizarazo, MT. Illait-Zaragozi, y E. Castaneda, 2018, *Men Inst Oswldo Cruz*; 113(7): e170554.

