



**Universidad de Guayaquil**

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**“PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH,  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA”**

**AUTOR: ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO**

**TUTOR: LUIS ENRIQUE RODRÍGUEZ ERAZO**

**GUAYAQUIL, MAYO 2018**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN		
<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>	PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA	
<b>AUTOR:</b>	Israel De Jesús Coronel Villavicencio	
<b>REVISOR/TUTOR:</b>	<b>Revisor:</b> Dr. Jorge Aurelio Ocaña García <b>Tutor:</b> Dr. Luis Enrique Rodríguez Erazo	
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad de Guayaquil	
<b>UNIDAD/FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Médicas	
<b>MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:</b>	Medicina	
<b>GRADO OBTENIDO:</b>	Médico	
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	Mayo, 2018.	<b>No. DE PÁGINAS:</b> 82
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Medicina Interna, Infectología	
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Criptococosis, infección, cultivos, CD4.	
<b>RESUMEN/ABSTRACT:</b> El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de Criptococosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología. El estudio fue de enfoque cuantitativo, analítico, retrospectivo y transversal, que analizó las historias clínicas de 99 pacientes con la enfermedad durante el período del 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2017. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 21. La prevalencia de criptococosis en pacientes con VIH durante el periodo de estudio fue del 5%, se encontró un predominio en el sexo masculino con el 87%, en pacientes adultos jóvenes con el 77% y en adultos medios con el 21%. El sitio más común de infección por criptococosis fue el sistema nervioso central, se encontró 77% de criptococosis meníngea. El 27% (22) correspondieron a casos nuevos y el 73% (60) fueron recaídas. El criptococo neoformans (89%) fue el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló de los cultivos realizados. El índice de mortalidad fue del 22%. Los principales factores de riesgo en la población de pacientes analizados fueron: conteo CD4+ < 200 células/mm <sup>3</sup> (80%), carga viral > 400.000 virus/mm <sup>3</sup> (74%), otras infecciones oportunistas (71%) y la enfermedad renal crónica (66%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la criptococosis con los factores de riesgo antes mencionados (p < 0,05). Se concluye que el conteo CD4+ < 200 células/mm <sup>3</sup> aumenta 13 veces el riesgo de criptococosis y la carga viral > 400.000 virus/mm <sup>3</sup> aumenta 10 veces el riesgo de criptococosis.		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	SI X	NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> 0969919732	<b>E-mail:</b> is_coronel@hotmail.com
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:</b>	<b>Nombre:</b> Universidad de Guayaquil – Facultad de Ciencias Médicas	
	<b>Teléfono:</b> 0422390311	
	<b>E-mail:</b> http://www.ug.edu.ec	



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD CIENCIAS MÉDICA**  
**CARRERA MEDICINA**  
**Unidad de Titulación**

---

Guayaquil, 7 de mayo del 2018

## **CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR**

Habiendo sido nombrado **JORGE AURELIO OCAÑA GARCÍA**, tutor del trabajo de titulación **PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA**, certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por **ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO**, con C.I. No. 0930603584, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MEDICO, en la Carrera/Facultad, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

---

Dr. Jorge Aurelio Ocaña García  
Ci: 0907884647



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD CIENCIAS MÉDICA**  
**CARRERA MEDICINA**  
**Unidad de Titulación**

---

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO  
EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE  
LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Yo, **ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO** con C.I. No. 0930603584, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA”** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN\*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente.

---

**ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO**  
**C.I. No. 0930603584**

\*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



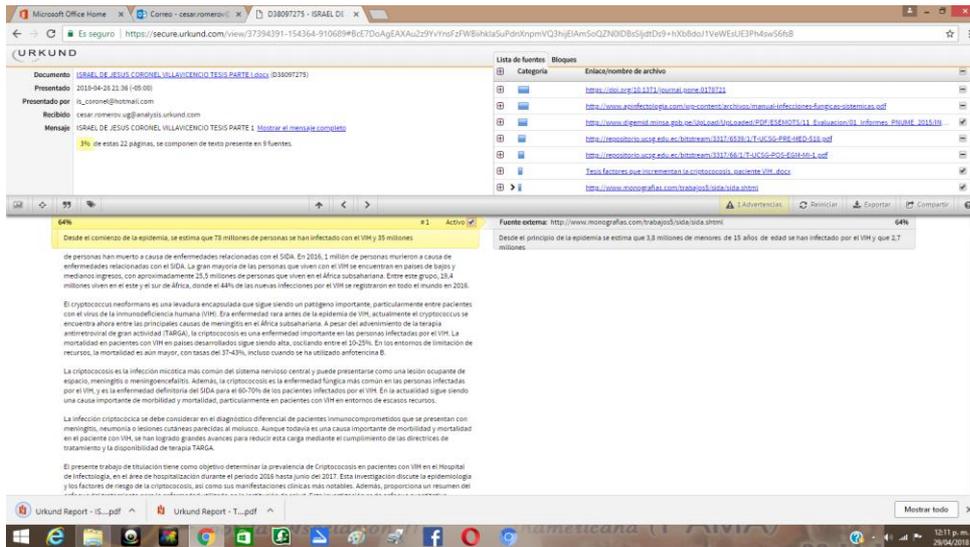
Universidad de Guayaquil

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA MEDICINA  
Unidad de Titulación

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado **LUIS ENRIQUE RODRÍGUEZ ERAZO**, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO**, CI. **0930603584**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de **MÉDICO**.

Se informa que el trabajo de titulación: **“PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA”**, ha sido orientado durante todo el período de ejecución en el programa antiplagio URKUND quedando el **3%** de coincidencia.



<https://secure.arkund.com/view/37394391-154364-910689>

DR. LUIS ENRIQUE RODRÍGUEZ ERAZO  
CI. 0911545176



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD CIENCIAS MÉDICA**  
**CARRERA MEDICINA**  
**Unidad de Titulación**

---

Guayaquil, 3 de mayo de 2018

**CERTIFICADO DEL TUTOR**

**Dr. Cecil Flores**

**DIRECTOR (A) DE LA CARRERA/ESCUELA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
Ciudad. - Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el informe correspondiente a la tutoría realizada al trabajo de titulación **“PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA”** del estudiante **ISRAEL DE JESÚS CORONEL VILLAVICENCIO**, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el estudiante está apto para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

\_\_\_\_\_  
**DR. LUIS ENRIQUE RODRÍGUEZ ERAZO**  
**CI. 0911545176**

## **DEDICATORIA**

A Dios por guiar mis pasos cada día y fortalecerme para superar todo obstáculo.

A mi querida familia, que siempre ha estado hasta el día de hoy apoyándome y acompañándome en especial a mi padre, razón primordial por la que he llegado hasta donde estoy, esto es por y para ustedes.

A mis amistades de la carrera, personas que dieron tantos pasos conmigo y ahora estamos aquí, en el último peldaño.

A la nueva generación de estudiantes de Medicina, que puedan utilizar este trabajo como guía para enriquecer su conocimiento y cree pasión por esta vocación.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por brindarme fortaleza y salud hasta el día de hoy para permitirme llegar hasta este nivel.

Agradezco a mis padres, con infinito amor esto no sería posible sin ustedes, tengo la dicha de seguir amparado por ustedes, luego de esto recompensaré lo que pueda para ustedes por tanto amor, esfuerzo y entrega.

A los amigos que me ha dado esta carrera, algunos serán imposibles de olvidar, otros difíciles de dejar, todos son importantes.

A una gran parte de mis docentes, que me llenaron de ansias y crearon curiosidad en mí por esta carrera cada día.

A la Escuela de Medicina de la Universidad de Guayaquil, que, a pesar de transitar por ciertos percances, forjó mi carácter, porque no crecemos cuando las cosas son fáciles, sino cuando enfrentamos retos.

Al Hospital de Infectología, la Maternidad Mariana de Jesús y el Hospital Francisco de Ycaza Bustamante, que formaron el inicio de mi vida profesional.

## TABLA DE CONTENIDO

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA .....	II
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR.....	III
LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS .....	IV
CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD .....	V
CERTIFICADO DEL TUTOR.....	VI
DEDICATORIA.....	VII
AGRADECIMIENTO .....	VIII
TABLA DE CONTENIDO.....	IX
ÍNDICE DE TABLAS.....	XI
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	XIII
RESUMEN .....	XV
ABSTRACT .....	XVI
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I .....	3
1. EL PROBLEMA .....	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFCOS.....	4
1.4 JUSTIFICACIÓN .....	5
1.5 DELIMITACIÓN .....	6
1.6 VARIABLES .....	6
1.6.1 VARIABLE INDEPENDIENTE: PACIENTES CON VIH.....	6
1.6.2 VARAIBLE DEPENDIENTE: PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS.....	6
1.6.3 VARIABLES INTERVINIENTES: .....	6
1.6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	7
1.7 HIPÓTESIS .....	8
CAPÍTULO II .....	9
2. MARCO TEÓRICO .....	9
2.1 OBJETO DE ESTUDIO .....	9
2.2 CAMPO DE INVESTIGACIÓN.....	20
2.3 REFERENTES INVESTIGATIVOS .....	30
CÓDIGO ORGÁNICO DE LA SALUD.....	35
MARCO CONCEPTUAL.....	36

CAPÍTULO III .....	39
3. MARCO METODOLÓGICO.....	39
3.1 METODOLOGÍA.....	39
3.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO .....	39
3.3 UNIVERSO Y MUESTRA .....	39
3.3.1 UNIVERSO.....	39
3.3.2 MUESTRA.....	39
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	40
3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	40
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	40
3.5 VIABILIDAD.....	40
3.6 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	40
3.7 RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS.....	41
3.7.1 RECURSOS HUMANOS .....	41
3.7.2 RECURSOS FISICOS .....	41
3.8 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN .....	41
3.9 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	41
3.10 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	42
CAPÍTULO IV .....	43
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	43
4.1 RESULTADOS .....	43
4.2 DISCUSIÓN.....	61
CAPÍTULO V.....	62
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	62
5.1 CONCLUSIONES.....	62
5.2 RECOMENDACIONES.....	63
CAPÍTULO VI.....	64
6. BIBLIOGRAFÍA.....	64

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Prevalencia.....	43
Tabla 2. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sexo.....	44
Tabla 3. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Grupos etarios.....	45
Tabla 4. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Residencia. ....	46
Tabla 5. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Procedencia. ....	47
Tabla 6. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Escolaridad.....	48
Tabla 7. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Ocupación. ....	49
Tabla 8. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Estado socioeconómico.....	50
Tabla 9. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sitio de infección. ....	51
Tabla 10. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipo de infección.....	52

Tabla 11. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Métodos de diagnóstico. ....	53
Tabla 12. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Microorganismo. ....	54
Tabla 13. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Manifestaciones clínicas. ....	55
Tabla 14. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Mortalidad. ....	56
Tabla 15. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: CD4+ .....	57
Tabla 16. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Carga viral. ....	58
Tabla 17. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipos de factores de riesgo. ....	59

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Prevalencia. ....	43
Ilustración 2. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sexo. ....	44
Ilustración 3. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Grupos etarios. ....	45
Ilustración 4. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Residencia. ....	46
Ilustración 5. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Procedencia. ....	47
Ilustración 6. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Escolaridad. ....	48
Ilustración 7. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Ocupación. ....	49
Ilustración 8. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Estado socioeconómico. ....	50
Ilustración 9. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sitio de infección. ....	51
Ilustración 10. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipo de infección. ....	52

Ilustración 11. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Métodos de diagnóstico. ....	53
Ilustración 12. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Microorganismo. ....	54
Ilustración 13. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Manifestaciones clínicas. ....	55
Ilustración 14. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Mortalidad. ....	56
Ilustración 15. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: CD4+ .....	57
Ilustración 16. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Carga viral. ....	58
Ilustración 17. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipos de factores de riesgo. ....	60



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD CIENCIAS MÉDICA  
ESCUELA/CARRERA MEDICINA  
Unidad de Titulación**

---

**“PREVALENCIA DE CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES CON  
VIH, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA”**

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Tutor:** Luis Enrique Rodríguez Erazo.

**RESUMEN**

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de Criptococosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología. El estudio fue de enfoque cuantitativo, analítico, retrospectivo y transversal, que analizó las historias clínicas de 99 pacientes con la enfermedad durante el periodo del 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2017. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 21. La prevalencia de criptococosis en pacientes con VIH durante el periodo de estudio fue del 5%, se encontró un predominio en el sexo masculino con el 87%, en pacientes adultos jóvenes con el 77% y en adultos medios con el 21%. El sitio más común de infección por criptococosis fue el sistema nervioso central, se encontró 77% de criptococosis meníngea. El 27% (22) correspondieron a casos nuevos y el 73% (60) fueron recaídas. El criptococo neoformans (89%) fue el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló de los cultivos realizados. El índice de mortalidad fue del 22%. Los principales factores de riesgo en la población de pacientes analizados fueron: conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> (80%), carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup> (74%), otras infecciones oportunistas (71%) y la enfermedad renal crónica (66%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la criptococosis con los factores de riesgo antes mencionados ( $p < 0,05$ ). Se concluye que el conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> aumenta 13 veces el riesgo de criptococosis y la carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup> aumenta 10 veces el riesgo de criptococosis.

**Palabras claves:** criptococosis, infección, cultivos, CD4.



Universidad de Guayaquil

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD CIENCIAS MÉDICA**  
**ESCUELA/CARRERA MEDICINA**  
**Unidad de Titulación**

---

**"PREVALENCE OF CRYPTOCOCCOSIS IN PATIENTS WITH HIV,  
INFECTOLOGY HOSPITAL"**

**Author:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Tutor:** Luis Enrique Rodríguez Erazo.

**ABSTRACT**

The objective of the present study was to determine the prevalence of Cryptococcosis in patients with HIV at the Infectology Hospital. The study was a quantitative, analytical, retrospective and transversal approach that analyzed the medical records of 99 patients with the disease during the period from January 1, 2016 to December 31, 2017. For the statistical analysis, the SPSS program was used version 21. The prevalence of cryptococcosis in HIV patients during the study period was 5%, a predominance was found in the male sex with 87%, in young adult patients with 77% and in middle adults with 21%. The most common site of infection by cryptococcosis was the central nervous system, 77% of meningeal cryptococcosis was found. 27% (22) corresponded to new cases and 73% (60) were relapses. *Cryptococcus neoformans* (89%) was the microorganism that was most frequently isolated from the cultures carried out. The mortality rate was 22%. The main risk factors in the population of patients analyzed were: CD4 + count <200 cells / mm<sup>3</sup> (80%), viral load > 400,000 viruses / mm<sup>3</sup> (74%), other opportunistic infections (71%) and chronic kidney disease (66%). A statistically significant association was found between cryptococcosis with the aforementioned risk factors ( $p < 0.05$ ). It is concluded that the CD4 + count <200 cells / mm<sup>3</sup> increases the risk of cryptococcosis 13 times and the viral load > 400,000 virus / mm<sup>3</sup> increases the risk of cryptococcosis 10 times.

**Key words:** cryptococcosis, infection, cultures, CD4.

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus, que usan el ARN y ADN del huésped para hacer ADN viral. Cuando el VIH infecta el cuerpo, tiene un largo período de incubación (latencia clínica) y finalmente causa los signos y síntomas de la enfermedad, como el SIDA (1). El VIH causa un daño severo al sistema inmune y eventualmente lo destruye al usar el ADN de las células CD4+ para reproducirse. En ese proceso, el virus finalmente destruye las células CD4+. El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. En 2016, se estima que 36,7 millones de personas vivían con el VIH, con una prevalencia global del VIH del 0,8% entre los adultos. Alrededor del 30% de estas mismas personas no saben que tienen el virus (2).

Desde el comienzo de la epidemia, se estima que 78 millones de personas se han infectado con el VIH y 35 millones de personas han muerto a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA. En 2016, 1 millón de personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA. La gran mayoría de las personas que viven con el VIH se encuentran en países de bajos y medianos ingresos, con aproximadamente 25,5 millones de personas que viven en el África subsahariana. Entre este grupo, 19,4 millones viven en el este y el sur de África, donde el 44% de las nuevas infecciones por el VIH se registraron en todo el mundo en 2016 (3).

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada que sigue siendo un patógeno importante, particularmente entre pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1). Era enfermedad rara antes de la epidemia de VIH, actualmente el *Cryptococcus* se encuentra ahora entre las principales causas de meningitis en el África subsahariana (2). A pesar del advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la criptococosis es una enfermedad importante en las personas infectadas por el VIH. La mortalidad en pacientes con VIH en países desarrollados sigue siendo alta, oscilando entre el 10-25%. En los entornos de limitación de recursos, la mortalidad es

aún mayor, con tasas del 37-43%, incluso cuando se ha utilizado anfotericina B (3).

La criptococosis es la infección micótica más común del sistema nervioso central y puede presentarse como una lesión ocupante de espacio, meningitis o meningoencefalitis. Además, la criptococosis es la enfermedad fúngica más común en las personas infectadas por el VIH, y es la enfermedad definitoria del SIDA para el 60-70% de los pacientes infectados por el VIH. En la actualidad sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, particularmente en pacientes con VIH en entornos de escasos recursos (3).

La infección criptocócica se debe considerar en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunocomprometidos que se presentan con meningitis, neumonía o lesiones cutáneas parecidas al molusco. Aunque todavía es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con VIH, se han logrado grandes avances para reducir esta carga mediante el cumplimiento de las directrices de tratamiento y la disponibilidad de terapia TARGA (4).

El presente trabajo de titulación tiene como objetivo determinar la prevalencia de Criptococosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología, en el área de hospitalización durante el período 2016 hasta junio del 2017. Esta investigación discute la epidemiología y los factores de riesgo de la criptococosis, así como sus manifestaciones clínicas más notables. Además, proporciona un resumen del enfoque del tratamiento para la enfermedad utilizado en la institución de salud.

Esta investigación es de enfoque cuantitativo, analítica, retrospectiva y transversal. Se utilizó la base de datos del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña para seleccionar los registros clínicos de los pacientes con infección por VIH con diagnóstico de criptococosis. Se investigaron variables epidemiológico y clínicos de los pacientes hospitalizados, para identificar los principales factores de riesgo asociados a la criptococosis en la población de estudio.

# **CAPÍTULO I**

## **1. EL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

*Cryptococcus neoformans* es un importante patógeno oportunista y una de las principales causas de mortalidad en pacientes con SIDA en gran parte del mundo en desarrollo. Es la causa más común de meningitis en el centro y el sur de África, lo que representa el 40% de todos los casos en un estudio reciente de Malawi (4). La introducción de la terapia antirretroviral (TARGA) se ha asociado con una disminución en la incidencia de meningitis criptocócica en el mundo desarrollado. Sin embargo, en muchos entornos de recursos bajos, la mayoría de los pacientes continúan presentándose tarde a los programas de tratamiento, con bajos recuentos de CD4, alto riesgo de nuevos eventos de SIDA y alta mortalidad temprana. Entre el 8 y el 26% de los pacientes mueren en el primer año de TARGA, y la mayoría de las muertes se producen en los primeros meses (5).

La meningitis criptocócica es uno de los principales contribuyentes a esta mortalidad temprana, y representa hasta el 20% de todas las muertes. Esto constituye una pesada carga para los centros de salud y representó el 31% de todos los días de internación en un estudio de Sudáfrica. El tratamiento de los casos que presentan tanto antes como después de la iniciación de la TAR sigue siendo inadecuado, con una mortalidad aguda en series no seleccionadas de entre el 20 y el 50%, incluso con el mejor tratamiento actual.

Es importante tener información estadística actualizada sobre el comportamiento epidemiológico e historia natural de la infección por criptococo en pacientes con VIH que son atendidos en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. Existe un déficit de investigaciones en los últimos 3 años sobre esta enfermedad motivo por el cual se planteó este estudio.

### **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cómo influyen los factores de riesgo en los pacientes con VIH y criptococosis que presentan complicaciones en el Hospital de Infectología durante el periodo 2016 y 2016?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de Criptococosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología, en el área de hospitalización durante el período 2016 hasta junio del 2017, mediante la revisión estadística para contribuir con estrategias de prevención.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFCOS**

1. Presentar el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con Criptococosis hospitalizados en el Hospital de Infectología.
2. Identificar los principales factores de riesgo asociados a la criptococosis en la población de estudio.
3. Relacionar los factores de riesgo con las complicaciones de la enfermedad.

## **1.4 JUSTIFICACIÓN**

Es una investigación cuantitativa que determinó la prevalencia de criptococosis en pacientes con VIH del Hospital de Infectología, durante el período 2016 y 2017. Se documentó los principales referentes teóricos de la enfermedad, su perfil clínico-epidemiológico y los factores de riesgo asociados a la infección y complicaciones presentadas, así como la mortalidad durante el periodo de estudio.

A nivel mundial, América Latina ocupa el tercer lugar entre las regiones con la mayoría de los casos de meningitis criptocócica relacionada con el SIDA. En 2015, las Organización Mundial de la Salud recomendó la evaluación rutinaria del perfil epidemiológico de las enfermedades oportunistas en pacientes con VIH. Sin embargo, en Ecuador no se han emitido informes actualizados sobre la criptococosis en pacientes con VIH. Este trabajo de investigación se justifica debido al déficit de estudios sobre la criptococosis en pacientes VIH positivos. No hay estudios recientes publicados sobre esta combinación de enfermedades en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, según lo indica el repositorio general de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil. Además, a nivel latinoamericano existen pocas publicaciones relacionadas al tema de estudio. Esto creo dificultad para extrapolar y comparar los resultados de las investigaciones.

Los resultados de esta investigación ayudaron a profundizar y actualizar los conocimientos de la criptococosis en pacientes con infección por VIH. Además, servirán de base para futuros proyectos relacionados con el tema de estudio y permitirán descubrir nuevas líneas de investigación. Se realizaron recomendaciones enfocadas en los resultados y conclusiones del estudio, con la finalidad de desarrollar estrategias de prevención de enfermedades oportunistas en pacientes con infección por VIH.

## **1.5 DELIMITACIÓN**

**Naturaleza:** Es un estudio básico, de observación indirecta y analítico.

**Campo:** Salud pública.

**Área:** Infectología.

**Aspecto:** VIH y Criptococosis.

**Tema de investigación:** Prevalencia de criptococosis en pacientes con VIH, Hospital de Infectología.

**Lugar:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

## **1.6 VARIABLES**

**1.6.1 VARIABLE INDEPENDIENTE:** Pacientes con VIH.

**1.6.2 VARIABLE DEPENDIENTE:** Prevalencia de criptococosis.

**1.6.3 VARIABLES INTERVINIENTES:**

- Edad.
- Sexo.
- Residencia.
- Procedencia.
- Ocupación.
- Escolaridad.
- Comorbilidades.
- Manifestaciones clínicas.
- CD4+.
- Carga viral.
- Mortalidad

#### 1.6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN
<b>Prevalencia</b>	Número de personas que padecen una enfermedad o lesión en un momento dado	Se obtendrá la totalidad de pacientes con obesidad y operados de manga gástrica durante un año.	Baja, media y alta
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su evaluación diagnóstica.	Todas las personas evaluadas y tratadas se clasificarán por edades obteniéndolas de los expedientes médicos.	Numérica Intervalos de edades: 20-40 años 41-60 años > 60 años
<b>Sexo</b>	Diferencia física entre hombre y mujer	Se determinará el sexo en que más se presenta la enfermedad.	Nominal: Masculino Femenino
<b>CD4+</b>	Tipo de célula blanca llamada linfocito que tiene moléculas CD4 en su superficie son producidas por el cuerpo para combatir infecciones como parte del sistema inmunológico.	< 200 células/mm <sup>3</sup> 200-350 células/mm <sup>3</sup> 351-500 células/mm <sup>3</sup> > 500 células/mm <sup>3</sup>	Numérica
<b>Carga Viral</b>	La carga viral es la cantidad de virus en una muestra de sangre (número de copias por ml de sangre ó c/ml).	10.000-200.000 virus/ml 201.000-400.000 virus/ml > 400.000 virus/ml	Numérica
<b>Modalidades clínicas de la criptococosis</b>	Sistema afectado por la enfermedad	Pulmonar SNC, etc.	Nominal
<b>Complicación</b>	Factor secundario que dificulta la recuperación inmediata y total del paciente	Se anotarán en orden las complicaciones presentadas durante los controles postoperatorios.	Nominal
<b>Factor de riesgo</b>	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión	Se anotarán en orden los factores de riesgo presentados durante los controles postoperatorios.	Nominal

## **1.7 HIPÓTESIS**

Los factores de riesgo presentes en pacientes con infección con VIH se asocian a infección de criptococosis.

La comprobación de la hipótesis se realizó con la prueba estadística de chi cuadrado, considerando como valor estadísticamente significativo y p-valor  $< 0,05$ . El criterio de decisión fue que si la probabilidad del p-valor es  $< 0,05$  se acepta la hipótesis del investigador.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 OBJETO DE ESTUDIO**

##### **VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El VIH es un retrovirus de ARN que infecta glóbulos blancos específicos con el receptor CD4 en su superficie (células CD4 +). CD4 es secuestrado por el VIH, que lo usa para obtener acceso a la célula. Una vez dentro de la célula, el material genético del virus, el ARN, se convierte en ADN en un proceso llamado transcripción inversa (3). El ADN viral se inserta en el ADN del huésped donde permanece durante toda la vida de la célula. La célula huésped sintetiza el ARN y las proteínas virales, se ensamblan nuevas partículas de VIH que escapan e infectan otras células CD4 +. A medida que el virus abandona la célula, interrumpe la membrana celular y conduce a la muerte de la célula huésped (4). El VIH es tan destructivo porque infecta y destruye los glóbulos blancos que son responsables de la regulación de otras células inmunes. Esto causa que el individuo se vuelva severamente inmunocomprometido, lo que lleva al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (5).

##### **VISIÓN GLOBAL DE LA INFECCIÓN POR VIH**

El número anual de nuevas infecciones por VIH en todo el mundo ha disminuido en un 30%. La Organización Mundial de la Salud reportó 22,7 millones en 2017 en comparación con 3,5 millones de nuevas infecciones en el pico de la pandemia en 1996 (5). Del 2013 a 2017, el número de personas que recibieron tratamiento para el VIH en países de ingresos bajos y medianos aumentó 12 veces, lo que permitió salvar millones de vidas. La provisión de antirretrovirales profilácticos a mujeres embarazadas VIH-positivas ha evitado un estimado de 2000,000 nuevas infecciones por VIH acumuladas en los últimos 12 años (6).

Las tres rutas principales para la transmisión del VIH son (6):

- Sangre contaminada (por ejemplo, entre usuarios de drogas inyectables)
- Sexo: vaginal, anal (y muy raramente oral)

- De madre a hijo (ya sea en el embarazo, durante el nacimiento o a través de la leche materna)

En todo el mundo, aproximadamente el 60% de las nuevas infecciones por VIH se contraen a través del sexo entre hombres y mujeres. Los otros casos generalmente se deben a:

- Bebés que adquieren el virus de sus madres (10%)
- Usuarios de drogas que comparten agujas (10%)
- Sexo entre hombres (5-10%)

El SIDA se produce cuando el virus destruye el sistema inmunitario y deja al paciente muy susceptible a otras infecciones que amenazan la vida. Se define por la aparición de más de 20 infecciones oportunistas o cánceres relacionados con el VIH. La tuberculosis (TB) es la infección más común y es la principal causa de muerte entre las personas infectadas por el VIH en África. La tuberculosis mata a casi un cuarto de millón de personas que viven con el VIH cada año. Otras infecciones oportunistas comúnmente asociadas con el SIDA incluyen candidiasis (o 'aftas'), sarcoma de Kaposi, neumonía fúngica, toxoplasmosis, infección por citomegalovirus o virus del herpes simple. Surgen complicaciones adicionales si los pacientes están coinfectados con otros virus como la hepatitis B y C (3,6).

## **EL SISTEMA INMUNE SALUDABLE**

El sistema inmune protege el cuerpo al reconocer los antígenos contra bacterias y virus invasores y reaccionar ante ellos. Un antígeno es cualquier sustancia que induce un estado de sensibilidad y capacidad de respuesta inmune. Estos antígenos interactúan con los anticuerpos y las células inmunitarias, lo que inicia una respuesta inmune. Este proceso destruye el antígeno, permitiendo que el cuerpo esté libre de infecciones. Los tipos de antígenos incluyen bacterias, virus, hongos y parásitos. Cuando un virus como el VIH debilita o destruye el sistema inmunitario, el cuerpo queda vulnerable a las infecciones (7).

El sistema inmune consiste en órganos y tejidos linfoides, que incluyen la médula ósea, el timo, los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, las adenoides, el apéndice, la sangre y los vasos linfáticos (Figura 1). Todos los componentes del sistema inmune son vitales en la producción y el desarrollo de linfocitos o glóbulos blancos. Los linfocitos B (o células B) y los linfocitos T (o células T) se producen a partir de células madre en la médula ósea. Las células B permanecen en la médula ósea para completar el proceso de maduración, pero los linfocitos T viajan a la glándula del timo para completar su maduración. Los linfocitos T se vuelven inmunocompetentes, se multiplican y se vuelven más diferenciados (7).

### **Linfocitos B**

La función principal de los linfocitos B es la inmunidad humoral (anti-cuerpo). Cada célula B puede reconocer objetivos de antígenos específicos y puede secretar anticuerpos específicos. Los anticuerpos funcionan recubriendo antígenos, lo que hace que los antígenos sean más vulnerables a la fagocitosis (envolvimiento e ingestión de organismos invasores por leucocitos y / o macrófagos) o desencadenando el sistema del complemento, dando lugar a una respuesta inflamatoria. Los anticuerpos son moléculas de proteína sérica altamente especializadas. Ellos se agrupan en cinco clases, cada una con una función especializada: inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgM, IgE e IgD (7).

### **Linfocitos T**

Los linfocitos T tienen dos funciones principales: regulación del sistema inmune y destrucción de células que portan antígenos diana específicos. Cada célula T tiene un marcador de superficie, como CD4 +, CD8 + y CD3 +, que lo distingue de otras células. Las células CD4 + son células auxiliares que activan las células B, las células asesinas y los macrófagos cuando está presente un antígeno diana específico. Hay dos tipos principales de células CD8 +. El primer tipo, las células citotóxicas CD8 +, mata las células infectadas por virus o bacterias, así como las células cancerosas. El segundo tipo de células CD8 +, células supresoras de T, inhibe o suprime la respuesta inmune. El recuento normal de células CD8 + está entre 300 y 1,000 células en adultos y niños. La proporción normal de CD4 +: CD8 + está entre 1.0 y 2.0 (7,8).

Las células T pueden secretar citoquinas (sustancias químicas que matan las células), como el interferón. Las citoquinas se pueden unir a las células diana y activar el proceso inflamatorio. También promueven el crecimiento celular, activan los fagocitos y destruyen las células diana. Las interleuquinas son citoquinas que sirven como mensajeros entre los glóbulos blancos. Las interleucinas recombinantes (sintetizadas en laboratorio) se están estudiando actualmente en ensayos clínicos para pacientes con infección por VIH (7,8).

### **Fagocitos**

Los fagocitos incluyen monocitos y macrófagos, glóbulos blancos grandes que engullen y digieren las células que llevan partículas antigénicas. Se encuentran en todo el cuerpo, los fagocitos liberan al cuerpo de las células gastadas, inician la respuesta inmune presentando antígenos a los linfocitos, son importantes en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación, y llevan receptores para citocinas. Las células dendríticas, otro tipo de fagocitos, también son células presentadoras de antígenos. Tienen largas extensiones filiformes que ayudan a atrapar linfocitos y antígenos y se encuentran en el bazo y los ganglios linfáticos (8).

### **Complemento**

El sistema de complemento consiste en 25 proteínas. El complemento puede inducir una respuesta inflamatoria cuando funciona con anticuerpos para facilitar la fagocitosis o debilitar la membrana celular bacteriana. Las proteínas del complemento interactúan entre sí en una cascada de activación secuencial, promoviendo el proceso inflamatorio. A pesar de la artillería pesada que el sistema inmunitario tiene contra los depredadores extranjeros, el VIH lo derrota con el tiempo (8).

### **ESTRUCTURA DEL VIH**

El VIH consiste en un centro cilíndrico rodeado por una envoltura de bicapa lipídica en forma de esfera. Hay dos glicoproteínas virales principales en esta bicapa lipídica, gp120 y gp41. La función principal de estas proteínas es mediar el reconocimiento de las células CD4 + y los receptores de quimiocinas, lo que permite que el virus se una e invada las células CD4 +. La esfera interna

contiene dos copias monocatenarias del material genómico, ARN, así como múltiples proteínas y enzimas necesarias para la replicación y maduración del VIH: p24, p17, transcriptasa inversa, integrasa y proteasa (8).

A diferencia de otros retrovirus, el VIH usa nueve genes para codificar las proteínas y enzimas necesarias. Los tres genes principales son gag, pol y env. El gen gag codifica las proteínas del núcleo. El gen pol codifica las enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. El gen env codifica los componentes estructurales del VIH conocidos como glucoproteínas. El resto de genes-rev, nef, vif, vpu, vpr y tat-son importantes para la replicación viral y la mejora de la tasa de infectividad del VIH (8).

### **CICLO DE VIDA DEL VIH**

Las células hospedadoras infectadas con el VIH tienen una vida más corta debido a que el virus las usa como "fábricas" para producir copias múltiples del nuevo VIH. Por lo tanto, el VIH continuamente usa nuevas células anfitrionas para replicarse. Hasta 10 millones a 10 mil millones de viriones (virus individuales) se producen diariamente. En las primeras 24 h después de la exposición, el VIH ataca o es capturado por células dendríticas en las membranas mucosas y la piel. Dentro de los 5 días posteriores a la exposición, estos infectados las células llegan a los ganglios linfáticos y finalmente a la sangre periférica, donde la replicación viral se vuelve rápida (8).

Los linfocitos CD4 + que se reclutan para responder al antígeno viral migran a los ganglios linfáticos. Estos se activan y proliferan a través de la interacción compleja de citocinas liberadas en el microambiente de los ganglios linfáticos. Esta secuencia de eventos hace que las células CD4 + sean más susceptibles a la infección por VIH, y explica la linfadenopatía generalizada característica del síndrome retroviral agudo que se observa en adultos y adolescentes (9). Por el contrario, los monocitos infectados por el VIH permiten la replicación viral, pero resisten la muerte. Por lo tanto, los monocitos actúan como reservorios de VIH y como efectores de daño tisular en órganos tales como el cerebro. El ciclo de vida del VIH incluye seis fases: unión e ingreso, transcripción inversa, integración, replicación, gemación y maduración (3,7,9).

### **Encuadernación y entrada**

Las proteínas de la envoltura gp120 y gp41 se unen a receptores de células CD4 + y correceptores en el exterior de células CD4 + y macrófagos. Los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4 facilitan la entrada del virus. Los virus trópicos de células T requieren que CXCR4 se una y las cepas macrotrópicas del virus requieren CCR5. R5 es el virus más común transmitido durante la infección aguda, y más tarde durante la infección X4 es el virus más común. La presencia de una mutación homocigótica inactiva del alelo CCR5 ha provocado resistencia a la infección por el virus R5 (9).

La unión de las proteínas y los receptores y correceptores fusiona la membrana del VIH con la membrana celular CD4 + y el virus ingresa a la célula y al macrófago CD4 +. La membrana del VIH y las proteínas de la envoltura permanecen fuera de la célula CD4 +, mientras que el núcleo del virus entra en la célula CD4 +. Las enzimas de las células CD4 + interactúan con el núcleo viral y estimulan la liberación del ARN viral y las enzimas virales transcriptasa inversa, integrasa y proteasa (9).

### **Transcripción inversa**

El ARN del VIH debe convertirse en ADN antes de que pueda incorporarse en el ADN de la célula CD4 +. Esta incorporación debe ocurrir para que el virus se multiplique. La conversión del ARN del VIH en ADN se conoce como transcripción inversa y está mediada por la enzima transcriptasa inversa del VIH. El resultado es la producción de una sola cadena de ADN del ARN viral. La única cadena de este nuevo ADN luego se replica en el ADN bicatenario del VIH (9).

### **Integración**

Una vez que se ha producido la transcripción inversa, el ADN viral puede ingresar al núcleo de la célula CD4 +. La enzima viral integrasa luego inserta el ADN viral en el ADN de la célula CD4 +. Este proceso se conoce como integración. La célula CD4 + ahora se ha cambiado a una fábrica utilizada para producir más VIH (9).

## **Replicación**

El nuevo ADN, que se formó por la integración del ADN viral en la célula CD4+, causa la producción de ADN mensajero que inicia la síntesis de las proteínas del VIH (9).

## **Brote**

Las proteínas del VIH y el ARN viral, todos los componentes necesarios para crear un nuevo virus se reúnen en la membrana celular CD4 + para formar nuevos virus. Estos nuevos virus atraviesan las diferentes partes de la pared celular al gestar. Muchos virus pueden atravesar la pared de una célula CD4 +. Estos nuevos virus abandonan la célula CD4 + y contienen todos los componentes necesarios para infectar otras células CD4 + (9).

## **Maduración**

El nuevo virus tiene todos los componentes necesarios para infectar otras células CD4 + pero no puede hacerlo hasta que haya madurado. Durante este proceso, la enzima proteasa del VIH corta las proteínas largas del VIH del virus en unidades funcionales más pequeñas que luego se vuelven a unir para formar un virus maduro. El virus ahora está listo para infectar otras células (10).

## **TIPOS DE VIH**

Hay dos tipos de VIH que causan SIDA: VIH tipo 1 (VIH-1) y VIH-2. Sabemos poco sobre el VIH-2. Los estudios han demostrado similitudes sorprendentes, pero también diferencias importantes entre VIH-1 y VIH-2. Tienen los mismos modos de transmisión y están asociados con las mismas infecciones oportunistas, pero el VIH-2 parece progresar más lentamente. La mayoría de los casos de VIH-2 se encuentran en África occidental y en países relacionados con África occidental de alguna manera como Portugal, Francia, Angola, Mozambique, Brasil e India (10).

Se han encontrado varios subtipos de VIH-1 en áreas geográficas específicas y en grupos específicos de alto riesgo. Una persona puede ser coinfectada con diferentes subtipos. Los siguientes son subtipos de VIH-1 y sus distribuciones geográficas (10):

- Subtipo A: África Central, África Subsahariana
- Subtipo B: América del Sur, Brasil, Estados Unidos, Tailandia, Europa, Caribe, India, Japón
- Subtipo C: Brasil, India, Sudáfrica
- Subtipo D: África Central, África Subsahariana Subtipo E: Tailandia, República Centroafricana, sudeste de Asia
- Subtipo F: Brasil, Rumania, República Democrática del Congo (Zaire)
- Subtipo G: República Democrática del Congo (Zaire), Gabón, Tailandia, Rusia, África Central
- Subtipo H: República Democrática del Congo (Zaire), Gabón, Rusia, África Central
- Subtipo I: Chipre
- Subtipo O: Camerún, Gabón (10)

Los subtipos están distribuidos de manera desigual en todo el mundo. Actualmente, el subtipo C representa más de la mitad de todas las nuevas infecciones por VIH en todo el mundo. África tiene la mayoría de los subtipos, aunque el subtipo B es menos frecuente. No hay subtipos conocidos de VIH-2 (10).

### **EFFECTOS EN EL SISTEMA INMUNE**

La patogénesis del VIH es básicamente una lucha entre la replicación del VIH y la respuesta inmune del paciente, a través de reacciones mediadas por células e inmunes. La carga viral del VIH media directa e indirectamente la destrucción de las células T CD4 +. Hay destrucción de células maduras CD4 +; Células progenitoras CD4 + en la médula ósea, el timo y los órganos linfoides periféricos; así como células CD4 + dentro del sistema nervioso, como microglia. El resultado de esta destrucción es la falla de la producción de células T y la supresión inmune eventual (10).

Hay muchos mecanismos de depleción de células CD4 + por infección por VIH. Los efectos citopáticos directos mediados por VIH incluyen la destrucción de células individuales, así como la fusión celular o la formación de sincitios. El sincitio es una fusión de múltiples células CD4 + no infectadas con una célula

CD4 + infectada por VIH a través de la interacción CD4-gp120. Esta fusión da como resultado un sincitio multinucleado o célula gigante, que en última instancia puede servir como un medio para producir muchos viriones. Las respuestas inmunitarias naturales del hospedador también juegan un papel en la depleción de células CD4 +, principalmente a través de células T citotóxicas CD8 +, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y células asesinas naturales. Otros mecanismos incluyen respuestas autoinmunes, anergia, activación mediada por superantígenos de células T y muerte celular programada (apoptosis) (10).

El VIH puede infectar muchos tipos de células. La diseminación del VIH fuera de los órganos linfoides al cerebro, la médula espinal, el pulmón, el colon, el hígado y el riñón por lo general ocurre tarde durante la enfermedad. La Tabla 1 proporciona una lista parcial de las células susceptibles a la infección por VIH.

El sistema inmune de los niños infectados por el VIH experimenta cambios que son similares a los de los adultos. La activación de las células B se produce en la mayoría de los niños al inicio de la infección, evidenciada por la presencia de hipergammaglobulinemia ( $> 1.750 \text{ g / l}$ ) con niveles elevados de anticuerpos anti-VIH-1. Esto refleja tanto la desregulación de la supresión de células T de la síntesis de anticuerpos de células B como la mejora activa de CD4 + de la respuesta humoral de linfocitos B. Además, a medida que la enfermedad del VIH progresa a través de una inmunosupresión más severa y un agotamiento de las células CD4 +, el recuento de CD8 + aumenta, produciendo una disminución general en la relación CD4 +: CD8 +. (3,8,10)

### **CATEGORÍAS CLÍNICAS DE INFECCIÓN POR VIH**

Los niños infectados con el VIH a menudo tienen una enfermedad grave cuando se evalúan por primera vez, o pueden desarrollar SIDA a lo largo del tiempo, al igual que los adultos infectados con el VIH. Los bebés y los niños pequeños normalmente tienen recuentos de CD4 + más altos que los de los adultos. El recuento normal de CD4 + en los niños varía con la edad, pero es igual al valor del adulto para cuando el niño tiene 6 años. Las categorías

inmunológicas y clínicas se usan para evaluar el estado de la enfermedad del VIH en niños y para tomar decisiones de tratamiento (10).

Infección primaria o síndrome retroviral agudo: La infección primaria se refiere al momento en que el VIH ingresa por primera vez en el cuerpo. En el momento de la infección primaria con VIH, la sangre de una persona conlleva una carga viral alta, lo que significa que hay muchos virus individuales en la sangre. La cantidad de copias de virus por mililitro de plasma o sangre puede exceder el millón. Los adultos recién infectados a menudo experimentan un síndrome retroviral agudo (10).

Los signos y síntomas del síndrome retroviral agudo incluyen fiebre, mialgia (dolor muscular), dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, sudores nocturnos, pérdida de peso y erupción cutánea. Estos signos y síntomas generalmente ocurren de 2 a 4 semanas después de la infección, desaparecen después de algunos días y a menudo se diagnostican erróneamente como influenza o mononucleosis infecciosa. Un importante síntoma diferenciador que a menudo está ausente es la secreción nasal o congestión nasal (10).

Durante la infección primaria, el recuento de CD4 + en la sangre disminuye notablemente, pero rara vez desciende a menos de 200 células /  $\mu$ L. El virus se dirige a las células CD4 + en los ganglios linfáticos y el timo durante este tiempo, lo que hace que la persona infectada por el VIH sea vulnerable a las infecciones oportunistas y limita la capacidad del timo para producir linfocitos T. La prueba de anticuerpos del VIH usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o un inmunoensayo enzimático puede arrojar resultados positivos o negativos dependiendo del tiempo de la seroconversión. La PCR de ADN y la PCR de ARN serán positivas, pero la confirmación con análisis de transferencia de Western puede arrojar un resultado indeterminado porque la seroconversión puede demorar entre 2 y 8 semanas. El tiempo promedio para la seroconversión es de 25 días (8,10,11).

### **Latencia Clínica / Enfermedad Asintomática (Etapa Clínica 1)**

Aunque los pacientes recientemente infectados con VIH generalmente experimentan un período de años "clínicamente latente" entre la infección por VIH y los signos y síntomas clínicos del SIDA, existe evidencia de la replicación del VIH y la destrucción del sistema inmune del huésped desde el inicio de la infección. Temprano durante este tiempo, conocido como Etapa Clínica 1, el sistema inmune produce anticuerpos en un intento de protegerse del VIH. Esto es cuando se establece el "punto de ajuste viral". La carga viral del punto de ajuste puede usarse para predecir qué tan rápido ocurrirá la progresión de la enfermedad (11).

Las personas con puntos de ajuste de carga viral más altos tienden a exhibir una progresión más rápida de la enfermedad que aquellas con puntos de ajuste de carga viral más bajos. Durante la latencia, los pacientes infectados por el VIH pueden tener o no signos y síntomas de infección por VIH, aunque la linfadenopatía persistente es común. En adultos infectados con VIH, esta fase puede durar de 8 a 10 años. El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas del VIH y el ensayo Western blot o inmunofluorescencia serán positivos. El recuento de CD4 + es superior a 500 células /  $\mu$ L en niños mayores de 5 años (11).

### **Signos leves y síntomas del VIH (Etapa clínica 2)**

Las personas infectadas con el VIH pueden parecer saludables durante años, y luego los signos y síntomas menores de infección por VIH comienza a aparecer. Pueden desarrollar candidiasis, linfadenopatía, molusco contagioso, hepatoesplenomegalia persistente, erupciones pruriginosas populares, herpes zóster y / o neuropatía periférica. La carga viral aumenta, y la cuenta de CD4 + cae entre 350-499 / uL en niños mayores de 5 años. Una vez que los pacientes se encuentran en esta etapa, permanecen en la etapa 2. Se les puede reasignar la etapa 3 o 4 si se presenta una afección de uno de ellos, pero no pueden reasignarse a la Etapa clínica 1 o 2 si se vuelven asintomáticos (11).

### **Signos y síntomas avanzados del VIH (estadio clínico 3)**

Los pacientes infectados por el VIH con sistemas inmunes debilitados pueden desarrollar infecciones que amenazan la vida. El desarrollo de criptosporidiosis, tuberculosis pulmonar y ganglionar linfática, emaciación, fiebre persistente (más prolongada que un mes), es común la candidiasis persistente, la neumonía bacteriana recurrente y otras infecciones oportunistas. Estos pacientes pueden estar perdiendo, o perdiendo peso. Su carga viral continúa aumentando, y el recuento de CD4 + cae a menos de 200-349 células/ $\mu$ L en niños mayores de 5 años (11).

### **Etapas clínicas 4**

Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, o SIDA, pueden continuar desarrollando nuevas infecciones oportunistas, como neumonía *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente neumonía *Pneumocystis carinii*), infección por citomegalovirus, toxoplasmosis, complejo *Mycobacterium avium*, meningitis criptocócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sarcoma de Kaposi y otras infecciones que comúnmente ocurre con un sistema inmune severamente deprimido. La carga viral es muy alta y el recuento de CD4 + es inferior a 200 células/ $\mu$ L en niños mayores de 5 años. En este punto del curso de la enfermedad, la muerte puede ser inminente (11).

## **2.2 CAMPO DE INVESTIGACIÓN**

### **CRIPTOCOCOSIS**

#### **MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES CRIPTOCÓCICAS EN PACIENTES CON VIH**

La levadura asexual *Cryptococcus neoformans* se clasifica en cuatro serotipos basados en el polisacárido capsular, glucuronoxilomannan (GXM). Los tipos capsulares A a D corresponden a las variantes *C. neoformans* var. *grubii* (A), *C. neoformans* var. *gattii* (B y C) y *C. neoformans* var. *neoformans* (D). Recientemente, *C. gattii* ha sido clasificada como una especie separada, ya que el análisis detallado ha demostrado que es genéticamente distinta de *C. neoformans* (12,13).

El *Cryptococcus* se distribuye por todo el mundo y existe en altas concentraciones en guano de aves, particularmente palomas y pollos. Sin embargo, la infección humana generalmente ocurre sin un historial de contacto directo con las aves. El *C. gattii*, por el contrario, generalmente ocurre en los trópicos y subtropicos y se encuentra en la vegetación en descomposición, particularmente de los árboles de eucalipto. Un brote de infecciones por *C. gattii* que se produjo en la isla de Vancouver entre 1999 y 2004 estuvo relacionado con la importación de eucaliptos procedentes de Australia (13).

La criptococosis es una infección oportunista bien reconocida entre las personas con déficits en la inmunidad celular, como los pacientes con VIH y otras poblaciones inmunocomprometidas, incluidos los pacientes con trasplante de órganos y afecciones reumatológicas que requieren agentes inmunosupresores. En pacientes con VIH, se clasifica como una enfermedad que define la condición SIDA. A pesar de la reducción en el número de casos entre pacientes con VIH desde el advenimiento de la terapia TARGA en el mundo desarrollado, aproximadamente un millón de casos de criptococosis ocurren en todo el mundo cada año, con la mayor carga en África. En los EE. UU., se siguen viendo casos, especialmente entre pacientes con VIH diagnosticados al final del curso de la enfermedad y entre personas que reciben agentes inmunosupresores (13).

## **PATOGÉNESIS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El *Cryptococcus* es una levadura basidiomiceta que sobrevive ambientalmente en la forma sexual, produciendo hifas con basidiosporas terminales (cadenas de levadura sin escaldar). Estas basidiosporas pueden romperse y convertirse en aerosoles de 1 y 3 micras de tamaño, lo suficientemente pequeñas como para depositarse en los alvéolos (11). En la mayoría de los huéspedes, la infección es asintomática. Sin embargo, en el paciente con inmunodeficiencia severa mediada por células, el organismo puede entrar en la circulación y sobrevivir in vivo en el estado asexual haploide que conduce a la enfermedad diseminada (13).

Las características del *Cryptococcus* que permiten su supervivencia dentro del huésped incluyen una cápsula de polisacárido, que permite al organismo escapar de la fagocitosis. Además, la enzima fenol oxidasa usa catecolaminas como sustrato para producir melanina, que se acumula en la pared celular. Es el uso de catecolaminas que puede proporcionar una predilección por la participación del sistema nervioso central (SNC) (13).

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis afectan más comúnmente a los pulmones y al SNC, aunque pueden estar involucrados otros sitios. El sitio de infección parece variar según el serotipo de *Cryptococcus* y la inmunocompetencia del huésped. Por ejemplo, el *Cryptococcus gattii* típicamente causa una infección pulmonar en huéspedes inmunocompetentes, pero también puede causar enfermedad entre personas infectadas con VIH. La enfermedad pulmonar generalmente se presenta como una neumonía aguda o como granulomas no calcificados, que a menudo son difíciles de detectar radiográficamente. Algunos pacientes desarrollan tos prolongada o disnea debido a una neumonía crónica (13).

El criptococo generalmente causa enfermedad oportunista en pacientes con déficits en la inmunidad mediada por células. Aunque la incidencia y la mortalidad han disminuido en la era del TARGA, la meningitis criptocócica sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población con SIDA, especialmente en el mundo en desarrollo. La meningitis criptocócica generalmente se presenta con un dolor de cabeza de comienzo insidioso y varias semanas de duración (8,13).

La fiebre, por lo general, no ocurre hasta tarde en el curso de la enfermedad, y la rigidez nuchal a menudo está ausente. En pacientes con SIDA con meningitis criptocócica, la afectación extraneuronal es bastante común, llegando al 50% en una serie de casos. Los sitios comunes de infección incluyen los pulmones, la médula ósea, la piel y el tracto genitourinario (8,13).

La diseminación cutánea se puede observar en aproximadamente el 10% de los casos (típicamente descritos como lesiones cutáneas que aparecen en el molusco) y como afectación ósea en aproximadamente el 5%. Mientras que la meningitis criptocócica generalmente ocurre en pacientes inmunocomprometidos, también se puede observar en individuos inmunocompetentes (13).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la criptococosis se realiza con mayor frecuencia mediante la prueba de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido capsular. Este antígeno puede obtenerse del fluido cerebrospinal (FCE) o del suero, y cuando está presente en el LCR, es más del 90% sensible y específico para el diagnóstico de la meningitis criptocócica (14).

Sin embargo, pueden ocurrir falsos positivos, particularmente en presencia de un factor reumatoide positivo. En entornos de recursos limitados, la prueba de antígeno de aglutinación de látex a menudo no está disponible, por lo que los métodos de detección del organismo incluyen hemocultivos, cultivo de LCR y frotis de tinta de la India. Sin embargo, la tinción de tinta de India es menos sensible que el antígeno capsular. En un estudio de adultos con VIH negativo con criptococosis, la tinta de la India era 51% sensible y el cultivo de LCR 89% sensible entre los 157 pacientes con meningitis (14).

Por el contrario, la prueba de antígeno tenía una sensibilidad del 97% y del 87% del SNC y la sangre, respectivamente. En un estudio en el que participaron tanto pacientes VIH positivos como negativos, la tinción con tinta India fue positiva en 80% (48/60) de los pacientes con meningitis criptocócica. Si se aísla del cultivo, el *Cryptococcus* aparece como levadura en gemación de base estrecha singular que es ureasa negativa y se puede distinguir por su crecimiento preferencial en agar de alpiste (14).

El diagnóstico de meningitis criptocócica se establece mediante punción lumbar, que generalmente muestra una presión de apertura elevada, proteínas elevadas y un recuento elevado de glóbulos blancos. Los indicadores de enfermedad más grave en el muestreo de LCR incluyen presión de apertura elevada, bajo nivel de glucosa, recuento de leucocitos de menos de 20 células por mm<sup>3</sup>, título elevado de antígeno criptocócico y presencia del organismo por tinción con tinta india (14).

## **TRATAMIENTO**

Se divide en una fase de inducción de dos semanas, seguida de una fase de consolidación de 8 semanas y luego una fase de mantenimiento prolongado (14). Se hace una distinción importante en las directrices para diferenciar el tratamiento del SNC frente a otras formas de criptococosis; por lo tanto, se debe realizar una punción lumbar en pacientes inmunocomprometidos con enfermedad criptocócica para descartar meningitis (15).

El manejo inicial recomendado de la meningitis criptocócica en pacientes con VIH consiste en el régimen rápidamente fungicida de anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg /kg /día). Los resultados clínicos mejoraron en pacientes con SIDA con meningitis criptocócica en Sudáfrica cuando la fase de inducción consistió en la combinación de flucitosina y anfotericina B, versus anfotericina B sola. Los estudios han demostrado que la anfotericina B (0,7 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) es más rápidamente fungicida y tiene menor riesgo de fracaso micológico a las dos semanas que la anfotericina B sola o en combinación con fluconazol (16).

Con respecto a la dosis adecuada de anfotericina B, un estudio comparó dos dosis diferentes (0,7 mg/kg/día versus 1 mg/kg/día) en un grupo de pacientes con VIH con meningitis criptocócica en Sudáfrica; ambos grupos también fueron tratados con flucitosina por 14 días. La dosis más alta de anfotericina B fue más rápidamente fungicida. Si bien no hubo diferencias en la mortalidad en este estudio, se ha demostrado que una eliminación más rápida de la infección se correlaciona con mejores resultados clínicos (16).

Las formulaciones lipídicas de anfotericina se consideran terapias alternativas a la anfotericina B; estos agentes son útiles en el contexto de la insuficiencia renal y generalmente se asocian con menos eventos adversos en comparación con la anfotericina B (16). Aunque no se han demostrado beneficios en los resultados clínicos con anfotericina liposomal, se ha demostrado una tendencia hacia la eliminación fungicida más temprana. Cabe destacar que estas formulaciones son considerablemente más costosas y, en general, no están disponibles en entornos de recursos limitados. Para cualquier producto de anfotericina, es importante proporcionar hidratación intravenosa antes y después de las dosis como una medida de protección renal, y controlar de cerca los electrolitos y la función renal. Típicamente, los pacientes que reciben anfotericina requieren la administración de potasio suplementario, y a veces magnesio y fósforo también (17).

La mejoría en los resultados para los pacientes con meningitis criptocócica depende no solo de la elección del tratamiento antimicótico inicial, sino también del tratamiento apropiado de la presión intracraneal elevada. Una mayor presión de apertura es un indicador de mal pronóstico en la meningitis criptocócica y se asocia con una mayor carga de hongos en el SNC (6,8,13). Por lo tanto, las presiones de apertura superiores a 25 cm de LCR se deben tratar con punciones lumbares seriales (p. Ej., diarias) hasta que la presión se normalice a menos de 20 cm de LCR. Un enfoque es eliminar un volumen de FCE que reduce a la mitad la presión de apertura (típicamente 20-30 ml), especialmente en entornos con presiones extremadamente altas. Para los síntomas recurrentes, se debe repetir el drenaje lumbar (17).

Si bien las lesiones masivas del SNC o los criptococos son poco frecuentes, las imágenes con tomografía computarizada o resonancia magnética se deben realizar antes de la punción lumbar para evitar el riesgo de hernia. La colocación del drenaje lumbar temporal puede ser necesaria si la presión de apertura no se puede controlar de otra manera, particularmente si las secuelas neurológicas son persistentes (18).

Incluso en ausencia de síntomas neurológicos, se debe realizar una punción lumbar entre los pacientes inmunocomprometidos con enfermedad criptocócica para excluir la meningitis subyacente. Incluso en ausencia de meningitis, los pacientes inmunocomprometidos con enfermedad grave o diseminada (es decir, la participación en más de un sistema de órganos o un hemocultivo positivo parac) deben tratarse con el mismo régimen antifúngico que aquellos con meningitis (18).

En entornos de escasos recursos, algunas recomendaciones son difíciles de cumplir, ya que la anfotericina B, y particularmente sus formulaciones de lípidos, pueden no estar disponibles. Aunque los datos son limitados con respecto a la terapia inicial más efectiva en entornos donde no hay acceso inmediato a estos medicamentos, un estudio reciente mostró que el fluconazol en dosis altas (1200 mg al día) conduce a una disminución más rápida del título de antígeno CSF que la dosificación tradicional 800 mg diarios (19).

Además, un ensayo controlado aleatorizado en Malawi mostró que un régimen de inducción oral de fluconazol (1200 mg diarios) más flucitosina (100 mg / kg diarios) dio como resultado un aclaramiento fungicida más temprano y una tendencia hacia la disminución de la mortalidad en comparación con la inducción con 1200 mg de fluconazol solo. Este enfoque es una recomendación alternativa en las directrices actuales, y particularmente útil en África, donde el fluconazol ahora está ampliamente disponible, aunque el acceso a la flucitosina sigue siendo limitado. Es importante reconocer que en los casos en que se usa fluconazol solo, se ha informado resistencia (especialmente en África) y puede provocar una recaída sintomática (19).

Si el acceso a la flucitosina es limitado, se prefiere el régimen de inducción de anfotericina B más fluconazol. Un estudio de fase II recientemente publicado mostró una tendencia hacia una mejor duración a largo plazo resultados de la terapia de inducción con anfotericina B más 800 mg de fluconazol al día en comparación con la anfotericina B sola. Cuando se puede utilizar la formulación de anfotericina B más flucitosina, la terapia de inducción debe continuarse durante dos semanas, después de lo cual se debe repetir la

punción lumbar para evaluar la esterilización de la LCR. Debe iniciarse la terapia de consolidación con fluconazol 400 mg diarios durante 8-10 semanas, pero si el cultivo de LCR es positivo, se debe considerar reinstaurar el régimen de inducción de dos semanas según el estado clínico del paciente (20).

Es de destacar que el crecimiento dentro del LCR generalmente ocurre dentro de una a dos semanas. La extensión de la terapia de inducción también se recomienda entre los pacientes que permanecen en estado comatoso, se deterioran clínicamente o tienen presiones intracraneales elevadas persistentes y una respuesta clínica deficiente (21).

En el paciente VIH positivo con meningitis, a menudo es necesaria una terapia de mantenimiento de por vida. Después de la terapia de inducción y consolidación, se recomienda el tratamiento supresivo de por vida con fluconazol (200 mg diarios) una vez que se ha producido la esterilización del LCR. También se puede usar itraconazol (400 mg diarios), pero se ha demostrado que es inferior al fluconazol, por lo que se recomienda solo en los casos en que no se puede administrar fluconazol. Si la reconstitución inmune ocurre debido al inicio de un régimen TARGA exitoso, el recuento de linfocitos T CD4 + permanece por encima de 100 células/mm<sup>3</sup> durante al menos tres meses y la carga viral del VIH es baja/indetectable, se puede considerar la interrupción del tratamiento (21).

Es de destacar que se debe administrar un mínimo de 12 meses de tratamiento antifúngico antes de la interrupción. Algunos especialistas prefieren documentar la esterilización del LCR con punción lumbar repetida en esta situación, aunque esta práctica no es esencial. Un estudio prospectivo aleatorizado de pacientes con VIH con meningitis criptocócica evaluó si la terapia de mantenimiento podría detenerse después del inicio de TARGA y la posterior reconstitución inmune. Después de 48 semanas de seguimiento, no hubo casos de meningitis recurrente en aquellos pacientes cuya terapia de mantenimiento había sido detenida. Sin embargo, si el recuento de CD4 cae por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup> durante el seguimiento, la terapia de mantenimiento con fluconazol debe reiniciarse (21).

A pesar del importante papel de las pruebas de antígenos en el diagnóstico de la enfermedad criptocócica, tanto el suero como los antígenos FCE tienen un papel limitado en el control de la respuesta al tratamiento. Si bien el título del suero disminuye con el tiempo en la mayoría de los pacientes, no diferencia bien entre la respuesta clínica y la enfermedad persistente. Sin embargo, la monitorización del nivel del antígeno del LCR puede ser útil durante la infección aguda, ya que un título inmutable o en aumento se ha correlacionado con una falla clínica y microbiológica (21).

Existen varias interacciones medicamentosas notables entre los agentes antifúngicos utilizados para tratar la criptococosis y los antirretrovirales. El aclaramiento de nevirapina se reduce dos veces con fluconazol; para compensar esto en un ensayo clínico, aquellos a los que se les recetó nevirapina redujeron su dosis de fluconazol para la terapia de consolidación de 800 mg a 400 mg diarios (21).

El fluconazol también aumenta el área bajo la curva de zidovudina, por lo que el control de la toxicidad de zidovudina es importante cuando estos medicamentos se administran conjuntamente. La combinación de administración de zidovudina y flucitosina conlleva la toxicidad potencial combinada de la médula ósea de ambos agentes, por lo que se justifica una monitorización estrecha. Los niveles de flucitosina deben monitorearse si esta prueba está disponible, pero los efectos adversos han sido relativamente bajos en los ensayos clínicos realizados en países en desarrollo sin monitoreo del nivel de medicamentos (22,23).

Finalmente, cabe señalar que en pacientes con VIH con meningitis criptocócica que inician la terapia antirretroviral se encuentran en un riesgo particularmente alto para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), que se manifiesta por síntomas meníngeos y apertura elevada presión (22,24).

En un estudio, hasta el 30% de los pacientes desarrollaron SIRI cuando se inició TARGA dentro del mes posterior al diagnóstico con meningitis criptocócica. Es importante controlar los signos (p. Ej., Confusión, papiledema,

clonus) del aumento de la presión intracraneal (PIC) y controlarlos con punciones lumbares en serie, especialmente si el PIC es alto (> 25 cm de LCR). Es esencial determinar si los síntomas del SNC se deben a IRIS versus progresión de la enfermedad o recaída; los resultados de cultivos repetidos y las tendencias en los títulos de antígeno pueden ser útiles (22,24).

El tratamiento de los casos de IRIS incluye la continuación o la introducción de la terapia antifúngica y, en casos graves, la consideración de los corticosteroides. Las pautas recientes sugieren que el inicio de TARGA debe ocurrir de 2 a 10 semanas después del comienzo de la terapia antifúngica en un esfuerzo por reducir la ocurrencia de IRIS, y algunos favorecen la espera más cerca del punto de 10 semanas. En general, un historial de infección criptocócica es una consideración importante antes del inicio de TARGA (22).

Además de SIRI que se produce durante el tratamiento de la enfermedad criptocócica, también se puede desencadenar SIRI en el que los síntomas debidos a *Cryptococcus* aparecen después de que se inicia TARGA. En un estudio retrospectivo en Sudáfrica, el plasma almacenado del 7% de los pacientes que habían iniciado TARGA fueron positivos para el antígeno criptocócico (22,24).

En el subgrupo de pacientes con recuento de CD4 inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, un título de antígeno criptocócico de 1: 8 fue 100% sensible y 96% específico para predecir el desarrollo de meningitis criptocócica durante el primer año de TARGA, sugiriendo un posible papel para una estrategia de tratamiento preventivo en este entorno altamente endémico para reducir el riesgo del desarrollo de meningitis e IRIS; se necesitan más estudios (22,24).

Actualmente no se recomiendan terapias alternativas como manitol o acetazolamida para la PIC elevada en el contexto de las meningoencefalitis. Los corticosteroides pueden considerarse en entornos seleccionados, que incluyen IRIS con inflamación del SNC y aumento de la presión intracraneal, criptococos con efecto de masa y edema y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (22,24).

Para pacientes que desarrollan criptococosis pulmonar con enfermedad leve a moderada (sin infiltrados pulmonares difusos, SDRA o diseminación), se recomienda fluconazol 400 mg durante 6-12 meses, aunque hasta la fecha no se han realizado ensayos aleatorizados que hayan determinado el tratamiento óptimo en personas infectadas con VIH. Los pacientes con enfermedad que se manifiesta como una enfermedad pulmonar grave, como SDRA, deben tratarse inicialmente con anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) más flucitosina, como en la meningitis. La terapia para la enfermedad no relacionada con el SNC generalmente puede interrumpirse después de un año de terapia si el recuento de CD4 es  $> 100$  células / mm<sup>3</sup> y el título es  $\leq 1: 512$  y / o es estable (24).

### **2.3 REFERENTES INVESTIGATIVOS**

Imwidthaya P y Pongvarin N, analizaron un total de 87 pacientes (17 mujeres, 70 hombres) que ingresaron en el Hospital Siriraj, Universidad de Mahidol, Bangkok, Tailandia, entre enero de 2016 y diciembre de 2017, con un diagnóstico de meningitis criptocócica y SIDA subyacente. El rango de edad fue de 14-70 años, media 32.1. Seis mujeres (35%) y treinta y un hombres (44%) murieron, mientras que los otros fueron dados de alta en casa después de la mejoría clínica. La criptococosis cerebral se diagnosticó utilizando cultivo (100%), preparación de tinta de India (91%), prueba de aglutinación de látex (100%) y reacción en cadena de la polimerasa (86%). La huella dactilar de la reacción en cadena de la polimerasa de *Cryptococcus neoformans* reveló 99% de serotipo A y 1% de serotipo B (25).

Kammalac et al, evaluaron las posibilidades de diagnóstico de la meningitis criptocócica en Camerún, y estudiaron la susceptibilidad antifúngica de cepas aisladas a fluconazol, utilizado como tratamiento de primera línea de la enfermedad en Camerún. Entre diciembre de 2009 y julio de 2015, se analizaron 146 líquidos cerebrospinales obtenidos de pacientes con VIH con sospecha de meningitis. El diagnóstico de meningitis criptocócica arrojó un 28,08% de casos positivos. Entre estos pacientes, el 80% se encontraba en las etapas III y IV y el 20% en la etapa I de la infección por VIH, de acuerdo con la clasificación previa de la OMS. La prueba de tinta de India y la prueba de aglutinación de látex mostraron una sensibilidad y especificidad muy altas ( $>$

94%). Estos resultados mostraron que la meningitis criptocócica sigue siendo un problema real entre los pacientes infectados por el VIH en Yaundé (26).

Frola C, analizó la prevalencia de infección criptocócica en pacientes con VIH avanzado en Argentina mediante la técnica de inmunoensayo de flujo lateral. Se incluyeron 123 pacientes, la prevalencia de CrAg-positividad fue del 8,1%. Entre los 10 pacientes con CrAg positivo, 6 presentaron afectación meníngea a través del análisis CSF (CSF India-ink testing, CSF CrAg y cultivo). Los 4 pacientes restantes con CrAg positivo recibieron un tratamiento preventivo dirigido con fluconazol oral y no presentaron enfermedad criptocócica durante el período de seguimiento. Ninguno de los 113 pacientes con un resultado negativo en la prueba de CrAg desarrolló una enfermedad criptocócica (27).

Ávila D, en el año 2016 publicó los resultados de su estudio sobre el perfil clínico de la infección por *Cryptococcus* sp. en pacientes de un hospital de Costa Rica durante el periodo del 2008 al 2013. La unidad de análisis fue el Hospital San Juan de Dios, la muestra estuvo constituida por 33 pacientes, de los cuales el 79% correspondió al sexo masculino, el 73% tenía infección por VIH. El cuadro clínico principal fue la meningitis (72,7%), seguida de la variante pulmonar (12.2 %), variante diseminada (9.1 %) y la forma cutánea (6.1 %). Se aisló *C. neoformans* en el 87.9 % mediante la tinción de tinta china (sensibilidad 25 % y 58 % en VIH negativos y positivos). La mortalidad fue del 30% en pacientes con VIH (28).

## **MARCO LEGAL**

El presente trabajo se basa en la Constitución del Ecuador que entró en vigencia el 24 de julio del 2008: Art. 23 Numeral. 20 y Art. 42. Así como en la Ley Orgánica De Salud 2016 en sus artículos:

Art. 1 La presente Ley tiene como finalidad regular las acciones que permitan efectivizar el derecho universal a la salud consagrado en la Constitución Política de la República y la ley. Se rige por los principios de equidad, integralidad, solidaridad, universalidad, irrenunciabilidad, indivisibilidad, participación, pluralidad, calidad y eficiencia; con enfoque de derechos, intercultural, de género, generacional y bioético (29).

Art. 3 La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado; y, el resultado de un proceso colectivo de interacción donde Estado, sociedad, familia e individuos convergen para la construcción de ambientes, entornos y estilos de vida saludables.

Art. 7 Toda persona, sin discriminación por motivo alguno, tiene en relación a la salud, los siguientes derechos (29):

- a) Acceso universal, equitativo, permanente, oportuno y de calidad a todas las acciones y servicios de salud;
- b) Acceso gratuito a los programas y acciones de salud pública, dando atención preferente en los servicios de salud públicos y privados, a los grupos vulnerables determinados en la Constitución Política de la República;
- c) Vivir en un ambiente sano, ecológicamente equilibrado y libre de contaminación;
- d) Respeto a su dignidad, autonomía, privacidad e intimidad; a su cultura, sus prácticas y usos culturales; así como a sus derechos sexuales y reproductivos;
- e) Ser oportunamente informada sobre las alternativas de tratamiento, productos y servicios en los procesos relacionados con su salud, así como en usos, efectos, costos y calidad; a recibir consejería y asesoría de personal capacitado antes y después de los procedimientos establecidos en los protocolos médicos. Los integrantes de los pueblos indígenas, de ser el caso, serán informados en su lengua materna;
- f) Tener una historia clínica única redactada en términos precisos, comprensibles y completos; así como la confidencialidad respecto de la información en ella contenida y a que se le entregue su epicrisis;
- g) Recibir, por parte del profesional de la salud responsable de su atención y facultado para prescribir, una receta que contenga obligatoriamente, en primer lugar, el nombre genérico del medicamento prescrito;

- h) Ejercer la autonomía de su voluntad a través del consentimiento por escrito y tomar decisiones respecto a su estado de salud y procedimientos de diagnóstico y tratamiento, salvo en los casos de urgencia, emergencia o riesgo para la vida de las personas y para la salud pública;
- i) Utilizar con oportunidad y eficacia, en las instancias competentes, las acciones para tramitar quejas y reclamos administrativos o judiciales que garanticen el cumplimiento de sus derechos; así como la reparación e indemnización oportuna por los daños y perjuicios causados, en aquellos casos que lo ameriten;
- j) Ser atendida inmediatamente con servicios profesionales de emergencia, suministro de medicamentos e insumos necesarios en los casos de riesgo inminente para la vida, en cualquier establecimiento de salud público o privado, sin requerir compromiso económico ni trámite administrativo previos;
- k) Participar de manera individual o colectiva en las actividades de salud y vigilar el cumplimiento de las acciones en salud y la calidad de los servicios, mediante la conformación de veedurías ciudadanas u otros mecanismos de participación social; y, ser informado sobre las medidas de prevención y mitigación de las amenazas y situaciones de vulnerabilidad que pongan en riesgo su vida; y,
- l) No ser objeto de pruebas, ensayos clínicos, de laboratorio o investigaciones, sin su conocimiento y consentimiento previo por escrito; ni ser sometida a pruebas o exámenes diagnósticos, excepto cuando la ley expresamente lo determine o en caso de emergencia o urgencia en que peligre su vida.

Art. 8 Son deberes individuales y colectivos en relación con la salud (29):

- a) Cumplir con las medidas de prevención y control establecidas por las autoridades de salud;
- b) Proporcionar información oportuna y veraz a las autoridades de salud, cuando se trate de enfermedades declaradas por la autoridad sanitaria nacional como de notificación obligatoria y responsabilizarse por acciones u omisiones que pongan en riesgo la salud individual y colectiva;

- c) Cumplir con el tratamiento y recomendaciones realizadas por el personal de salud para su recuperación o para evitar riesgos a su entorno familiar o comunitario;
- d) Participar de manera individual y colectiva en todas las actividades de salud y vigilar la calidad de los servicios mediante la conformación de veedurías ciudadanas y contribuir al desarrollo de entornos saludables a nivel laboral, familiar y comunitario; y,
- e) Cumplir las disposiciones de esta Ley y sus reglamentos.

Art. 9 Corresponde al Estado garantizar el derecho a la salud de las personas, para lo cual tiene, entre otras, las siguientes responsabilidades (29):

- a) Establecer, cumplir y hacer cumplir las políticas de Estado, de protección social y de aseguramiento en salud a favor de todos los habitantes del territorio nacional;
- b) Establecer programas y acciones de salud pública sin costo para la población;
- c) Priorizar la salud pública sobre los intereses comerciales y económicos;
- d) Adoptar las medidas necesarias para garantizar en caso de emergencia sanitaria, el acceso y disponibilidad de insumos y medicamentos necesarios para afrontarla, haciendo uso de los mecanismos previstos en los convenios y tratados internacionales y la legislación vigente;
- e) Establecer a través de la autoridad sanitaria nacional, los mecanismos que permitan a la persona como sujeto de derechos, el acceso permanente e ininterrumpido, sin obstáculos de ninguna clase a acciones y servicios de salud de calidad;
- f) Garantizar a la población el acceso y disponibilidad de medicamentos de calidad a bajo costo, con énfasis en medicamentos genéricos en las presentaciones adecuadas, según la edad y la dotación oportuna, sin costo para el tratamiento del VIH - SIDA y enfermedades como hepatitis, dengue, tuberculosis, malaria y otras transmisibles que pongan en riesgo la salud colectiva;
- g) Impulsar la participación de la sociedad en el cuidado de la salud individual y colectiva; y, establecer mecanismos de veeduría y rendición de cuentas en las instituciones públicas y privadas involucradas;

- h) Garantizar la asignación fiscal para salud, en los términos señalados por la Constitución Política de la República, la entrega oportuna de los recursos y su distribución bajo el principio de equidad; así como los recursos humanos necesarios para brindar atención integral de calidad a la salud individual y colectiva; e,
- i) Garantizar la inversión en infraestructura y equipamiento de los servicios de salud que permita el acceso permanente de la población a atención integral, eficiente, de calidad y oportuna para responder adecuadamente a las necesidades epidemiológicas y comunitarias.

Art. 51 Está prohibido la producción, comercialización, distribución y consumo de estupefacientes y psicotrópicos y otras sustancias adictivas, salvo el uso terapéutico y bajo prescripción médica, que serán controlados por la autoridad sanitaria nacional, de acuerdo a la legislación pertinente (29).

Art. 81 Prohíbese la comercialización de componentes anatómicos de personas vivas o fallecidas. Ninguna persona podrá ofrecer o recibir directa o indirectamente beneficios económicos o de otra índole, por la entrega u obtención de órganos y otros componentes anatómicos de personas vivas o fallecidas (29).

### **Código orgánico de la salud**

Art.4.- La salud es un derecho que garantiza el Estado. El ejercicio pleno del Derecho a la salud consiste en el acceso en igualdad de oportunidades a una atención integral, mediante servicios de salud que respondan de manera oportuna y con calidad a las necesidades y demandas de la población en los diferentes niveles del sistema de salud, así como de acciones en otros ámbitos del área social que protejan la salud colectiva. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales (30).

Art.5.- Toda persona que acuda a recibir atención en un establecimiento de salud público o privado, de cualquier nivel, tiene derecho a (30):

- a) Que se respete su dignidad, autonomía, privacidad e intimidad; su cultura, sus prácticas y usos culturales;
- b) A ser atendido con dignidad y tratado con respeto, esmero y cortesía;
- c) A conocer todo lo relativo a su enfermedad en cuanto a su diagnóstico, tratamiento, gravedad, evolución y pronóstico;
- d) A acceder a medicamentos de calidad, debidamente autorizados por las autoridades competentes y a conocer los posibles efectos colaterales derivados de su utilización.
- e) A que sus exámenes diagnósticos y terapéuticos, estudios de laboratorio y los equipos utilizados cuenten con el debido control de calidad; del mismo modo tienen derecho al acceso a los resultados.
- f) A que la consulta, examen, diagnóstico, discusión, tratamiento y cualquier tipo de información relacionada con el procedimiento médico a aplicársele, tenga el carácter de confidencial. Los integrantes de los pueblos indígenas, de ser el caso, serán informados en su lengua materna.
- g) A ser oportunamente informado sobre las alternativas de tratamiento, productos y servicios en los procesos relacionados con su salud, así como en usos, efectos, costos y calidad; a recibir consejería y asesoría de personal capacitado antes y después de los procedimientos establecidos en los protocolos médicos (30).

## **MARCO CONCEPTUAL**

**Hongos:** Los hongos son organismos parásitos que incluyen mohos, hongos, hongos y levaduras (24).

**VIH:** El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) debido al compromiso del sistema inmune que conduce a la incapacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones oportunistas. La infección por VIH resulta en la pérdida catastrófica de células a través de la apoptosis y las principales son las células T no infectadas, donde la activación de las vías de muerte celular programadas ayuda a la supresión del sistema inmune (24).

**INMUNIDAD CELULAR:** Es una respuesta inmune adaptativa que es mediada principalmente por linfocitos pequeños derivados del timo, que se conocen como células T. Aquí, se consideran dos tipos de células T: células T auxiliares y células T asesinas (24).

**CELULAS CD4:** Las células T CD4 juegan un papel central en la protección inmune. Lo hacen a través de su capacidad para ayudar a las células B a producir anticuerpos, inducir a los macrófagos a desarrollar una actividad microbicida mejorada, reclutar neutrófilos, eosinófilos y basófilos en los sitios de infección e inflamación y, mediante su producción de citoquinas y quimiocinas, para orquestar la completa panoplia de respuestas inmunes (24).

**MEDICAMENTOS ANTIMICÓTICOS:** Se usan para tratar infecciones fúngicas. Los ejemplos de infecciones fúngicas que afectan a las personas con VIH incluyen la candida (aftas) y la criptococosis (24).

**INFECCIÓN PRIMARIA (VIH) – PHI:** La PHI también se llama infección temprana o infección aguda. La infección primaria describe los primeros seis meses después de la infección (24).

**INFECCIÓN CRÓNICA:** La infección crónica describe la infección por VIH después de los primeros seis meses. La infección crónica puede durar muchos años. Pueden pasar de 2 a 10 años hasta que la mayoría de las personas tenga síntomas por tener un sistema inmune dañado. Con TAR, la infección crónica puede durar toda la vida, es decir, 20, 30 o 40 años o más después de la infección (24).

**CARGA VIRAL:** Una prueba de carga viral es una medida de la cantidad de virus VIH en una muestra de sangre. Esto generalmente se informa como el número de copias por mililitro (copias / ml). Información sobre las unidades de medida para los análisis de sangre. A pesar de que menos del 2% del VIH está en su sangre, la carga viral es un buen marcador de la cantidad de VIH que hay en su cuerpo. Los análisis de sangre también son más fáciles que tratar de examinar los ganglios linfáticos u otros tejidos corporales. Las pruebas de

carga viral también pueden controlar la cantidad de VIH en otros tipos de muestra, como el líquido genital, el semen o el líquido espinal (24).

**CRIPTOCOCOCIS DISEMINADA:** La criptococosis diseminada se define por (1) un cultivo positivo de al menos dos sitios diferentes o (2) un hemocultivo positivo (24).

**CRIPTOCOCOSIS CUTÁNEA:** se atribuye principalmente a la inhalación de esporas de *Cryptococcus* y posterior diseminación hematológica (es decir, criptococosis cutánea secundaria), sin embargo, algunos autores sugieren la posibilidad de inoculación cutánea (24).

**MENINGITIS CRIPTOCÓCICA:** Es una meningoencefalitis subaguda. El organismo se adquiere por inhalación, pero luego puede diseminarse, probablemente en muchos casos después de un período latente de estar contenido dentro de los ganglios linfáticos pulmonares (24).

## **CAPÍTULO III**

### **3. MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 METODOLOGÍA**

El presente trabajo de titulación es de enfoque cuantitativo porque utiliza métodos de investigación que se ocupan de números y cualquier cosa que se pueda medir de una manera sistemática, mide y analiza los fenómenos y sus relaciones. Se emplea para responder preguntas sobre relaciones dentro de variables medibles con la intención de explicar, predecir y controlar un fenómeno. Se empleó el método científico para el análisis de las variables, aplicando la lógica y la objetividad a la comprensión de los fenómenos.

#### **3.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO**

El hospital de Infectología, es un hospital de Especialidad de tercer nivel, ubicado entre las calles José Mascote y Julián Coronel, que presta atención a la comunidad de pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana en su mayoría, está compuesto por una edificación de 2 pisos, incluyendo área de Triage, Emergencia, Observación, Unidad de cuidados intensivos, 2 Quirófanos, área de recuperación, Consulta Externa, Hospitalización con 3 salas: Varones 1, Varones 2 y sala de Mujeres, Auditorio y área de docencia, también cuenta con su propia farmacia de distribución de medicación antirretroviral gratuita.

#### **3.3 UNIVERSO Y MUESTRA**

##### **3.3.1 UNIVERSO**

Constituido por todos los pacientes con diagnóstico de infección por V.I.H atendidos en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil, durante el periodo del 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2017.

##### **3.3.2 MUESTRA**

La muestra fue de tipo no probabilística por conveniencia, porque fue la cantidad de pacientes con el diagnóstico de infección por V.I.H y criptococosis disponible durante el periodo de estudio e incluyó a 99 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que tuvieron tratamiento en el

Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo de estudio. No se empleó fórmula para calcular el tamaño de la muestra, ya que se estudió al total de casos durante el periodo de estudio.

### **3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Todos los pacientes con diagnóstico de infección por V.I.H y criptococosis durante el año 2016 y 2017.
- Pacientes con historia clínica completa.

#### **3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes menores de 19 años

### **3.5 VIABILIDAD**

Este estudio es viable porque el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña tiene a su disposición personal médico y paramédico especializado en la atención del paciente con virus de la inmunodeficiencia adquirida (V.I.H) y sus complicaciones. Cuenta con el Departamento de Emergencia, Observación, Unidad de cuidados intensivos y área de hospitalización. También cuenta con equipos técnicos y materiales necesarios para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis. Además, la institución de salud tiene la cantidad adecuada de pacientes con la patología de estudio para representar una muestra significativa.

### **3.6 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- Retrospectiva: el estudio se inicia después de los hechos analizados y la información se extrae de las historias clínicas de datos previamente ingresados.
- Analítica: Busco asociación entre las variables y permitió comprobar la hipótesis.
- Transversal: realizó una sola medición de datos.
- Observacional: no se manipuló las variables de estudio.

### **3.7 RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS**

#### **3.7.1 RECURSOS HUMANOS**

- Autor.
- Tutor.
- Revisor.

#### **3.7.2 RECURSOS FISICOS**

Se emplearon equipos tecnológicos como computadoras, laptop, scanner e impresoras, Para la recolección de datos, se emplearon formularios diseñados por el investigador y para el procesamiento de datos se utilizó Microsoft Excel 2013 y el Software SPSS versión 21.

### **3.8 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN**

- Instrumento: fichas clínicas y base de datos.
- Método para recolección de datos: observación estadística.
- Criterios de selección de pacientes: código CIE-10:
  - (B20) Enfermedades infecciosas y parasitarias resultantes del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - (B22) Otras enfermedades especificadas resultantes del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - (B23) Otras condiciones resultantes del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - (B24) Enfermedades no especificadas del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - (B45) Criptococosis

### **3.9 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Se utilizó estadística descriptiva (media, modo, desviación estándar) e inferencial (chi cuadrado, odds ratio) para obtener los resultados del estudio, los cuales para su mejor comprensión y análisis fueron representados en forma de tablas simples, tablas cruzadas e ilustraciones. Para esto se empleó un intervalo de confianza del 95% y valores de  $p < 0,05$  para considerarse un resultado estadísticamente significativo. El programa SPSS versión 21 y las hojas de cálculo de Excel 2013 fueron utilizados para el ordenamiento y

tabulación de la información. Para la estimación de riesgo de los factores asociados se empleó la prueba de odds ratio considerándose riesgo cuando el valor obtenido fue mayor a la unidad. Para establecer la asociación de variables categóricas se utilizó la prueba de independencia de Chi cuadrado.

### **3.10 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Esta investigación está acorde las normas vigentes de la Declaración de Helsinki del 2013, sobre los principios bioéticos en estudios que involucren a seres humanos. Salvaguarda la confidencialidad de las personas que participan en la investigación, además de que los resultados serán empleados con finalidad docente y académica.

Esta enmarcados dentro de los estudios considerados sin riesgo para los pacientes, porque fue de tipo observacional no experimental, ya que no se manipuló las variables de la investigación, ni hubo contactos con los pacientes.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 RESULTADOS

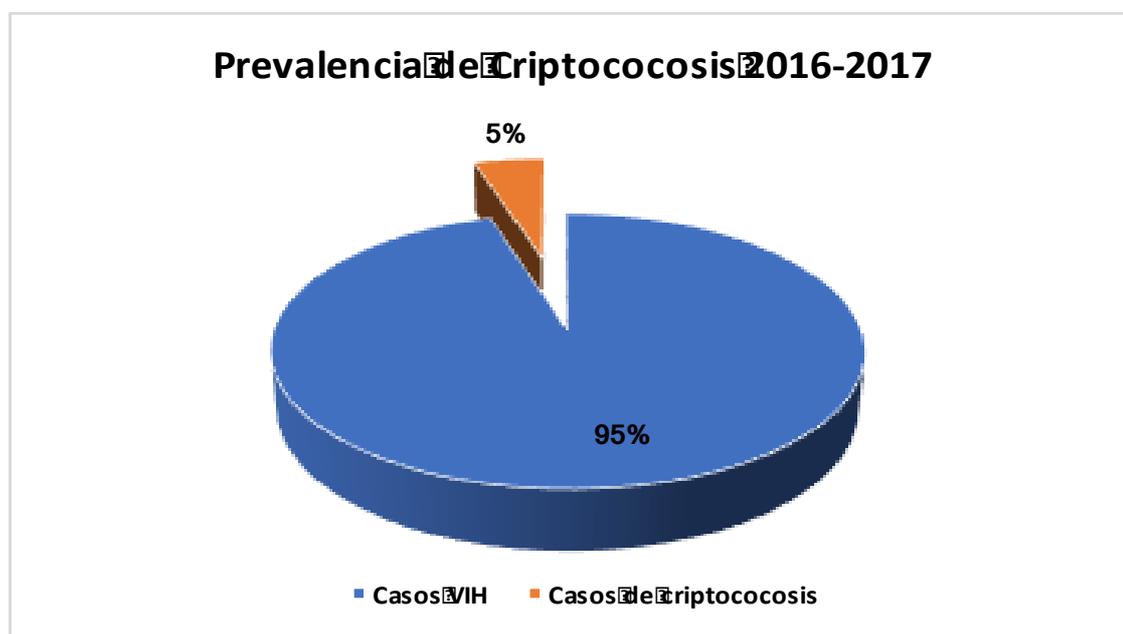
**Tabla 1. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Prevalencia.**

Prevalencia 2016-2017	Frecuencia	Porcentaje
Casos VIH	1987	95%
Casos de criptococosis	99	5%
Total	2086	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 1. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Prevalencia.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

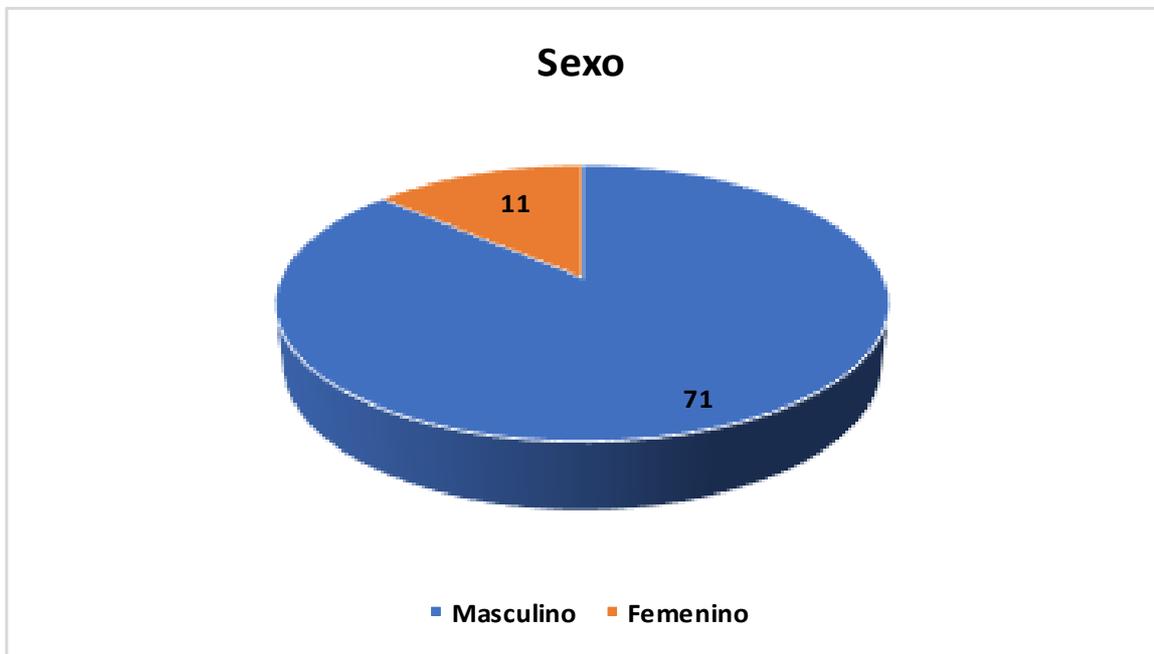
**Interpretación:** Durante el periodo de estudio del 2016 al 2017, el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña atendió un total de 1.987 pacientes con infección por V.I.H, de los cuales 99 tuvieron diagnóstico confirmado de criptococosis, lo cual representó una prevalencia del 5%, que se considera una prevalencia baja de la enfermedad.

**Tabla 2. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sexo.**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	71	87%
Femenino	11	13%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 2. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sexo.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), se encontró un predominio de la infección por criptococo en el sexo masculino con el 87% (71 casos).

**Tabla 3. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Grupos etarios.**

Grupos etarios	Frecuencia	Porcentaje
20-40 años	63	77%
41-60 años	17	21%
> 60 años	2	2%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 3. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Grupos etarios.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

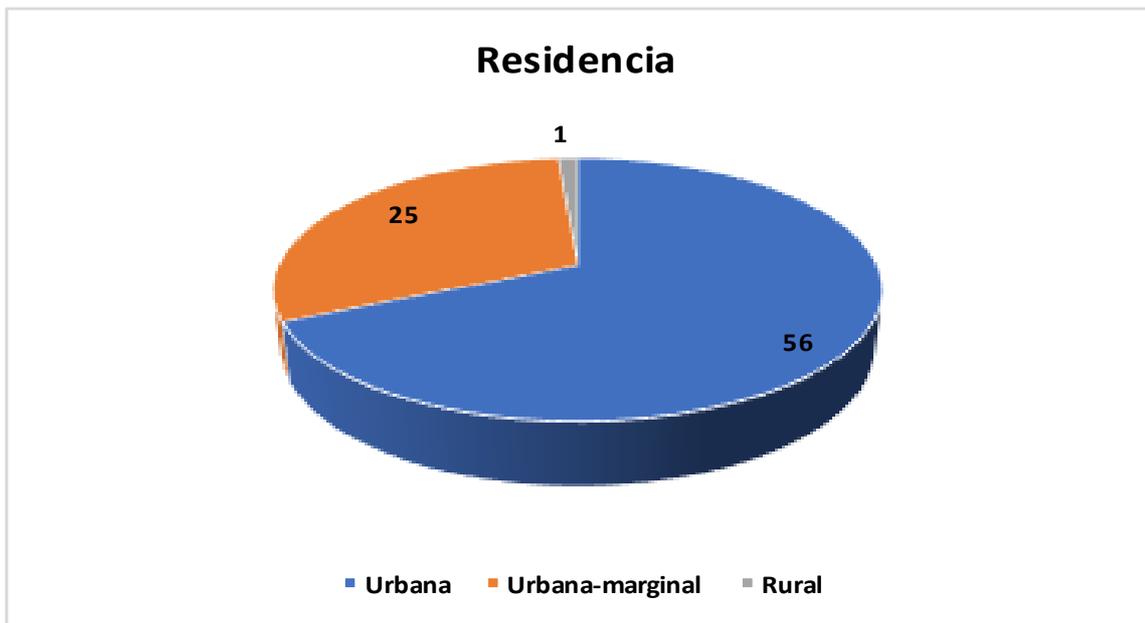
**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), la infección por criptococo fue más común en pacientes adultos jóvenes del grupo etario entre 20-40 años de edad con el 77% y en adultos medias (41-60 años) con el 21%.

**Tabla 4. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Residencia.**

Residencia	Frecuencia	Porcentaje
Urbana	56	68%
Urbana-marginal	25	30%
Rural	1	1%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 4. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Residencia.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), se observó que el 68% y el 30% de los pacientes con criptococosis y VIH residían en áreas urbanas y urbano-periféricas respectivamente.

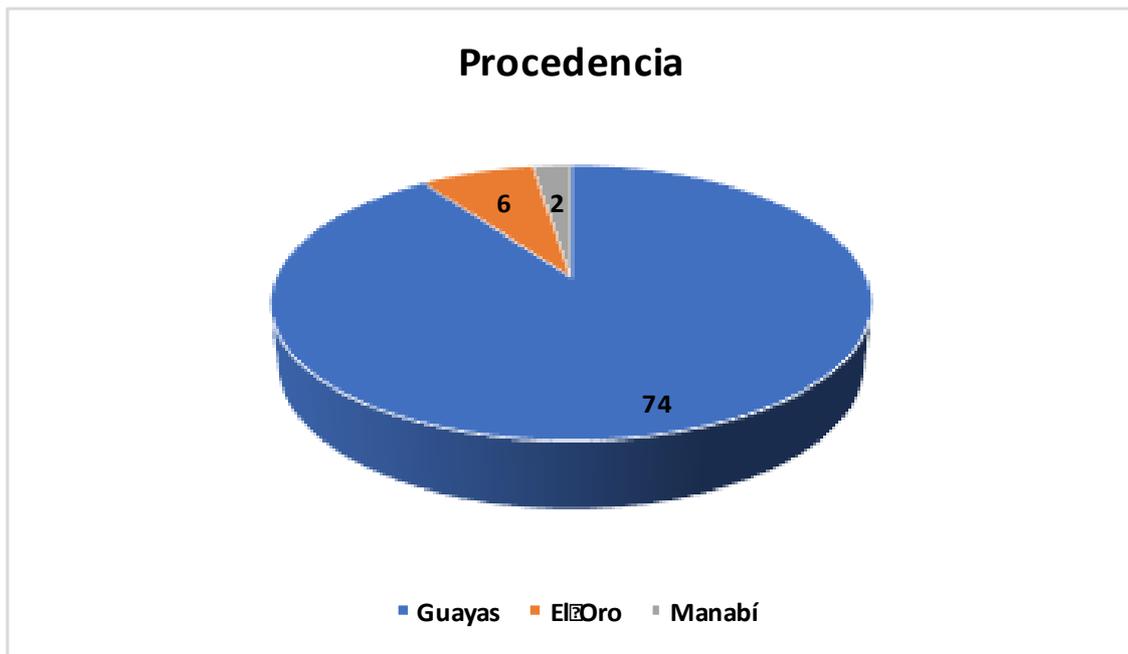
**Tabla 5. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Procedencia.**

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Guayas	74	90%
El Oro	6	7%
Manabí	2	2%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 5. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Procedencia.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Sobre el lugar de procedencia, la mayor parte de la población analizada correspondía a la provincia del Guayas con el 90% (74). Se observó menor proporción de pacientes de la provincia del Oro (7%) y Manabí (2%).

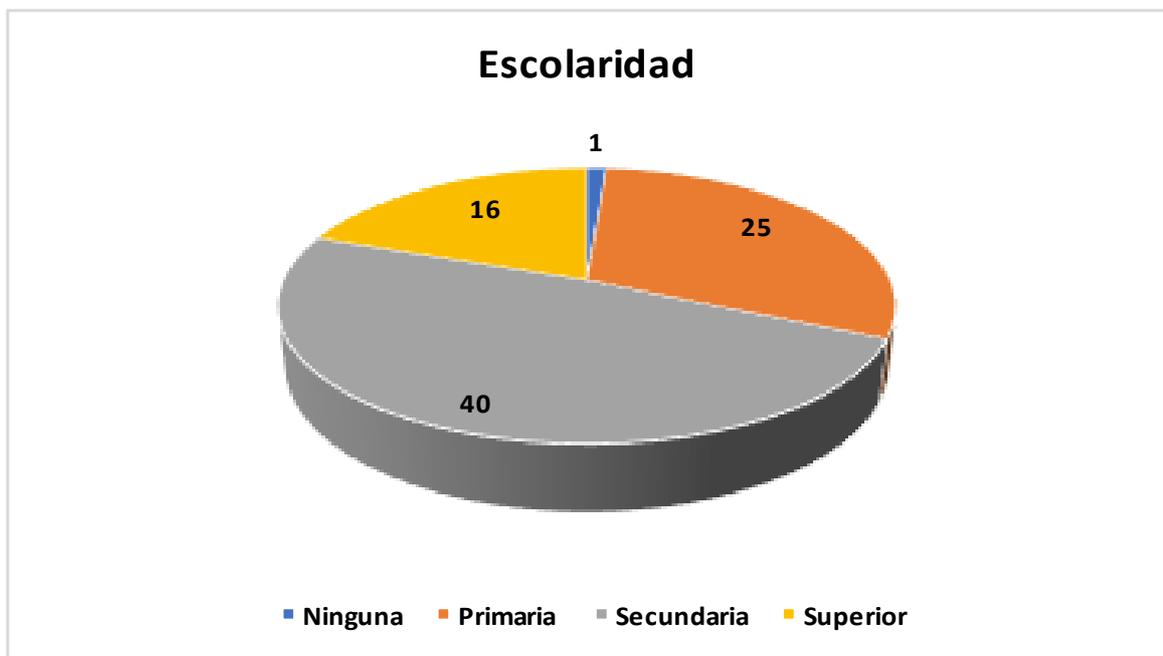
**Tabla 6. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Escolaridad.**

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	1	1%
Primaria	25	30%
Secundaria	40	49%
Superior	16	20%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 6. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Escolaridad.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** El factor educativo según la OMS influye positiva o negativamente en la exposición a infecciones oportunistas, las personas con nivel de escolaridad deficiente son más vulnerables a el desconocimiento de su enfermedad lo cual es un factor agravante. Este estudio muestra que la mayoría de los pacientes infectados por criptococo tenían estudios medios de primaria (30%), secundaria (49%) y 1 caso de analfabetismo (1%).

**Tabla 7. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Ocupación.**

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Obreros	35	43%
Amas de casa	17	21%
Administrativo	13	16%
Comerciantes	10	12%
Estudiantes	5	6%
Trabajadora sexual	2	2%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 7. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Ocupación.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Se observó que la mayoría de los pacientes del estudio realizan actividades de bajo riesgo de exposición a la infección, como: obreros (43%), amas de casa (21%), personal administrativo (16%), entre otros. Esto se debe al carácter oportunista de la enfermedad debido al compromiso del sistema inmune de los pacientes con VIH.

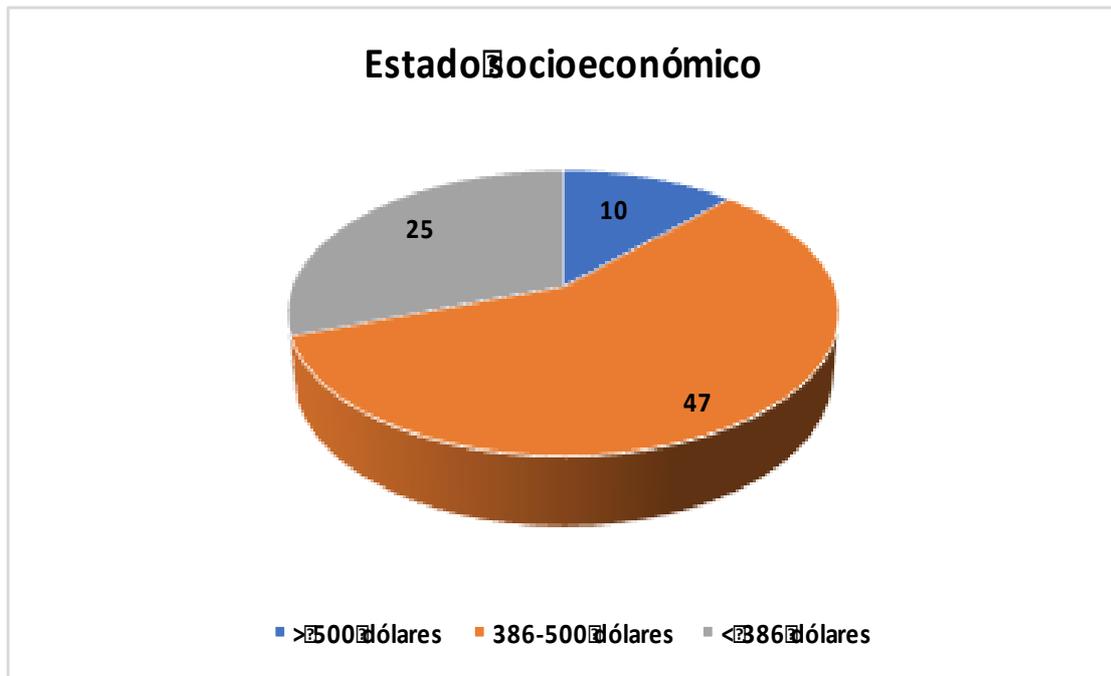
**Tabla 8. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Estado socioeconómico.**

Estado socioeconómico	Frecuencia	Porcentaje
> 500 dólares	10	12%
386-500 dólares	47	57%
< 386 dólares	25	30%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 8. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Estado socioeconómico.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** El estado socioeconómico del 87% de la población analizado era bajo con ingresos < 386 USD (30%) y entre 386-500 USD (57%). El Centro de Control de Enfermedades (CDC) indica que la pobreza hace más susceptible a las personas con VIH a exponerse a infecciones oportunistas.

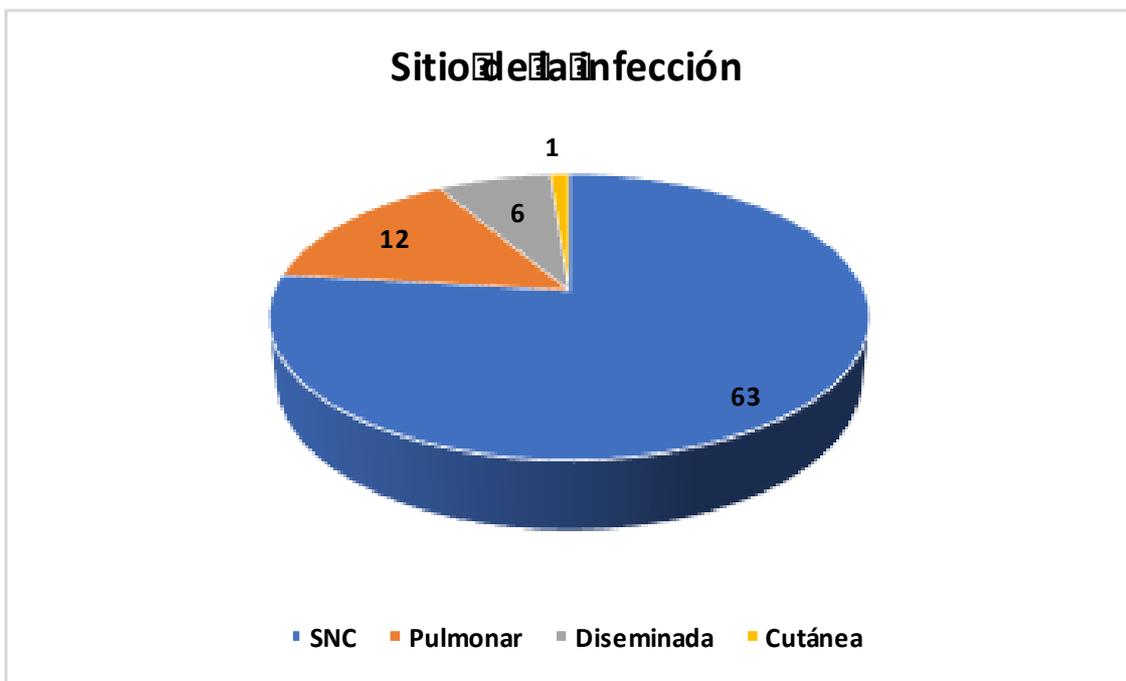
**Tabla 9. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sitio de infección.**

Sitio de infección	Frecuencia	Porcentaje
SNC	63	77%
Pulmonar	12	15%
Diseminada	6	7%
Cutánea	1	1%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 9. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Sitio de infección.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), el sitio más común de infección por criptococosis fue el sistema nervioso central, se encontró 77% de criptococosis meníngea, que es el sitio preferido. Los antígenos de la cápsula criptocócica tienen una capacidad limitada para inducir una respuesta inflamatoria en el fluido cerebroespinal. Además, que la vía alternativa de complemento está ausente en el LCR, que lo convierte en un buen medio de crecimiento para el organismo.

**Tabla 10. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipo de infección.**

Tipo de infección	Frecuencia	Porcentaje
Casos nuevos	22	27%
Recaídas	60	73%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 10. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipo de infección.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), el 27% (22) correspondieron a casos nuevos y el 73% (60) fueron recaídas.

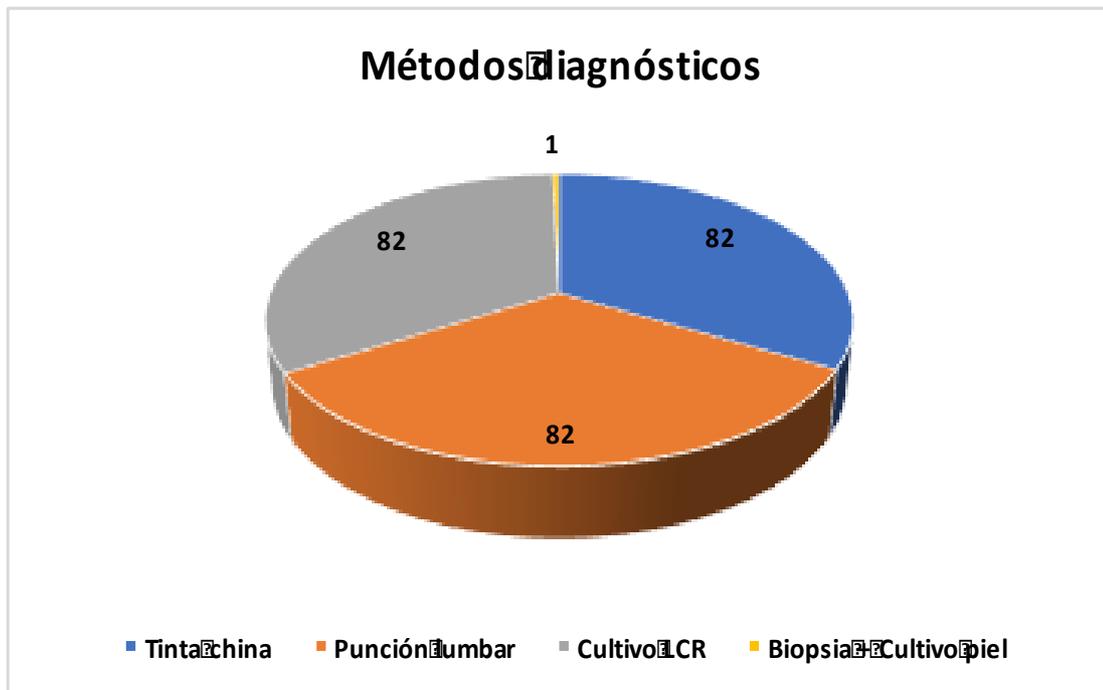
**Tabla 11. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Métodos de diagnóstico.**

Métodos diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Tinta china	82	100%
Punción lumbar	82	100%
Cultivo LCR	82	100%
Biopsia + Cultivo piel	1	1%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 11. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Métodos de diagnóstico.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Los principales métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de criptococosis fueron la tinta china, punción lumbar y el cultivo de LCR con el 100% cada uno respectivamente.

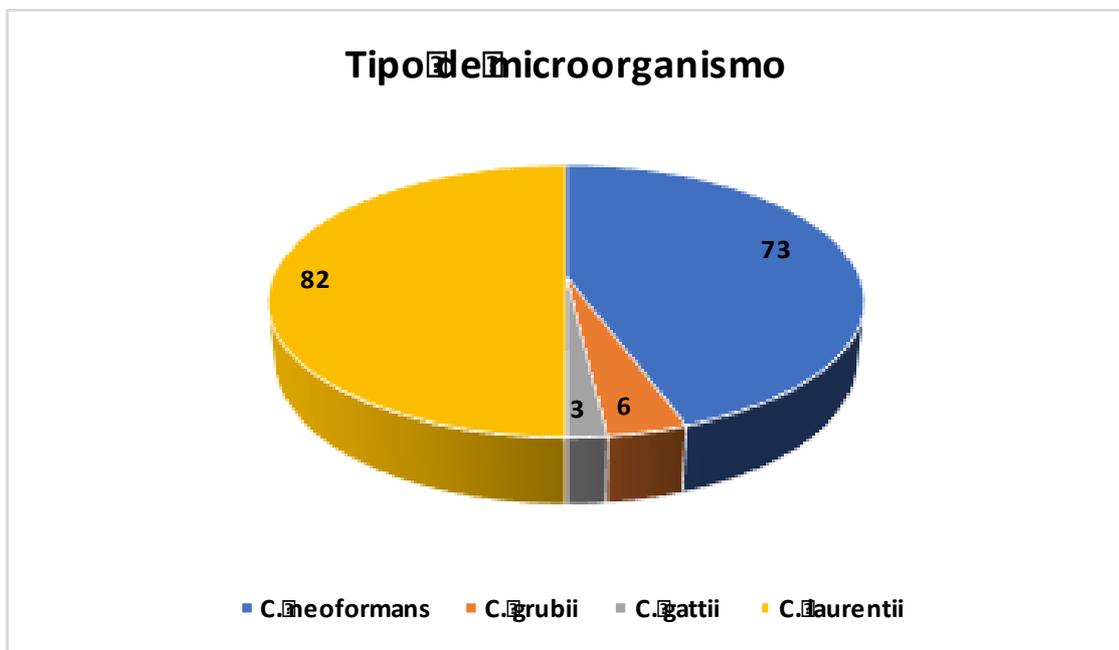
**Tabla 12. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Microorganismo.**

Microorganismo aislado	Frecuencia	Porcentaje
C. neoformans	73	89%
C. grubii	6	7%
C. gattii	3	4%
C. laurentii	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 12. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Microorganismo.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

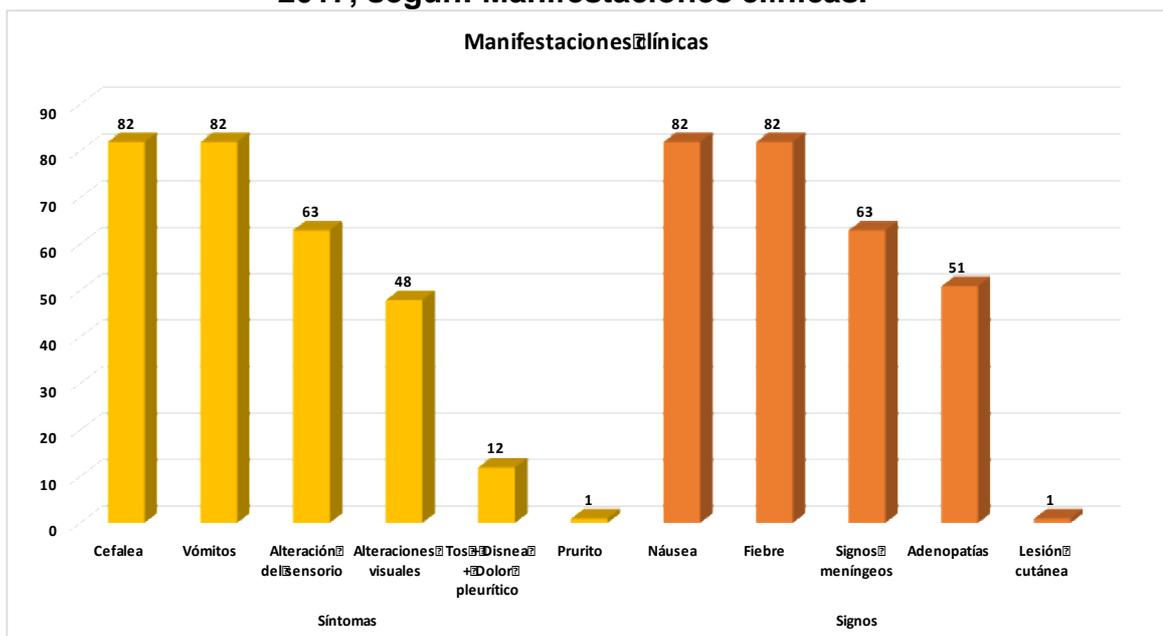
**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), el criptococo neoformas (89%) fue el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló de los cultivos realizados.

**Tabla 13. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Manifestaciones clínicas.**

Manifestaciones clínicas		Frecuencia	Porcentaje
<b>Síntomas</b>	Cefalea	82	100%
	Vómitos	82	100%
	Alteración del sensorio	63	77%
	Alteraciones visuales	48	59%
	Tos + Disnea + Dolor pleurítico	12	15%
	Prurito	1	1%
<b>Signos</b>	Náusea	82	100%
	Fiebre	82	100%
	Signos meníngeos	63	77%
	Adenopatías	51	62%
	Lesión cutánea	1	1%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 13. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Manifestaciones clínicas.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Los síntomas predominantes fueron de tipo neurológico como la cefalea (100%), vómitos (100%), alteración del sensorio (77%) y alteraciones visuales (59%), debido a que la infección del SNC fue la más frecuente. Las náuseas, fiebre y signos meníngeos fueron los hallazgos más comunes al examen físico.

**Tabla 14. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Mortalidad.**

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje
Presencia	18	22%
Ausencia	64	78%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 14. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Mortalidad.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

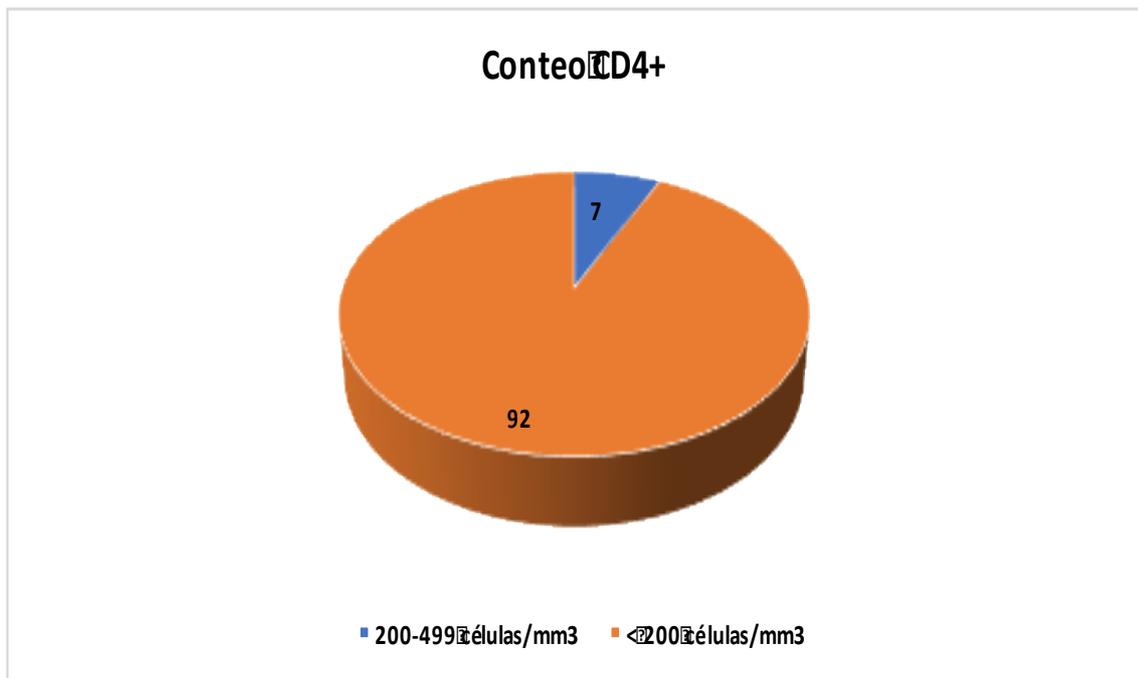
**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), se encontró un índice de mortalidad del 22%.

**Tabla 15. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: CD4+**

CD4+	Frecuencia	Porcentaje
200-499 células/mm <sup>3</sup>	7	7%
< 200 células/mm <sup>3</sup>	92	93%
Total	82	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 15. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: CD4+**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

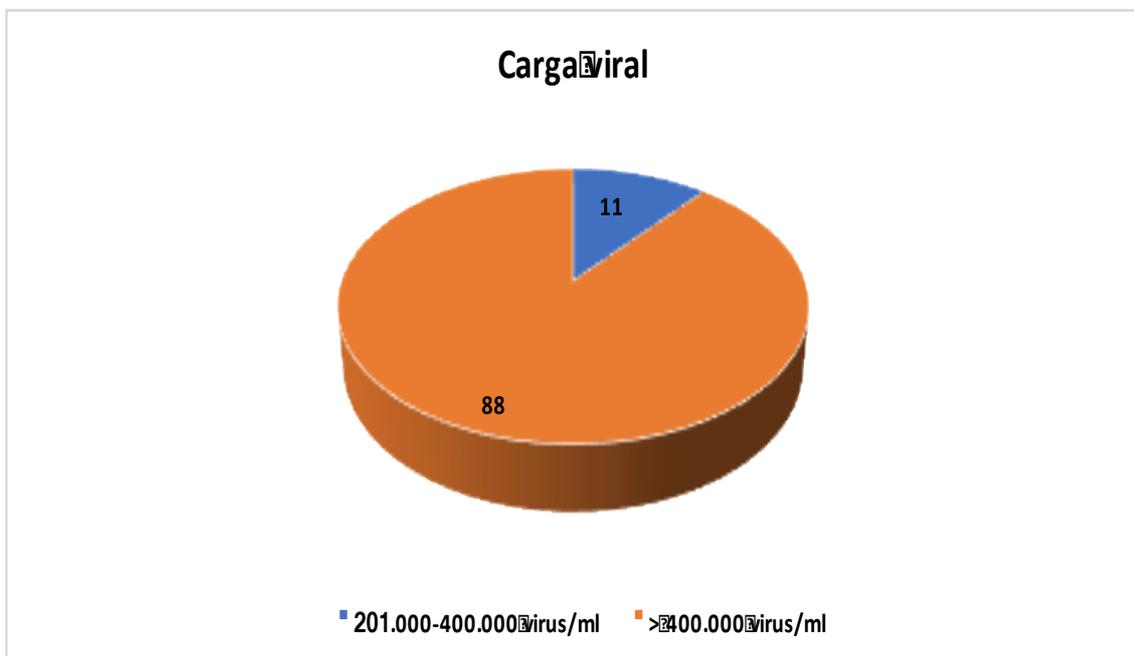
**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), el 96% (82) presentó un conteo de CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>. El riesgo de infecciones oportunistas se incrementa con la declinación del conteo de células T CD4 positivas. Este parámetro es un marcador de deterioro del sistema inmune.

**Tabla 16. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Carga viral.**

Carga viral	Frecuencia	Porcentaje
201.000-400.000 virus/ml	11	11%
> 400.000 virus/ml	88	89%
Total	99	100%

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 16. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Carga viral.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Del total de pacientes del estudio (99), el 89% (82) presentó carga viral alta > 400.000 virus/ml. Cuanto más alta sea la carga viral, más rápido progresa la enfermedad del VIH, lo cual incrementa la probabilidad de infecciones oportunistas.

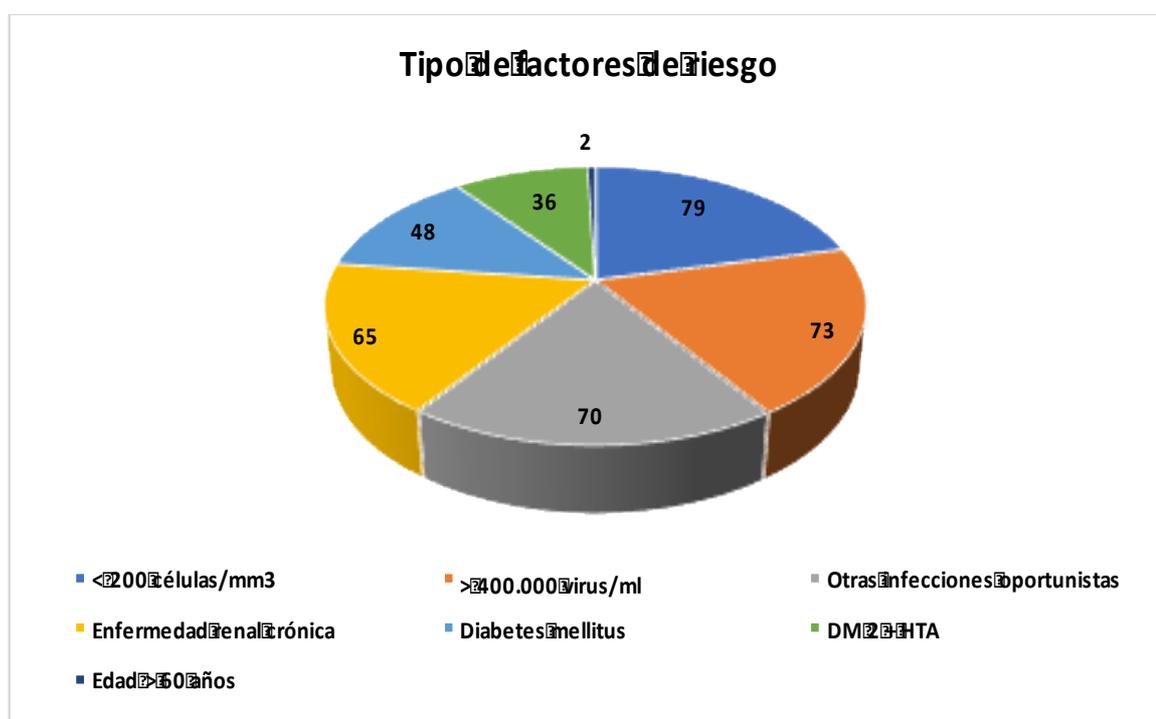
**Tabla 17. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipos de factores de riesgo.**

<b>Tipo de factores de riesgo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Odd ratio</b>	<b>p-valor</b>
< 200 células/mm <sup>3</sup>	79	80%	13,075 IC 95%: 4,772-52,890	0,0001
> 400.000 virus/ml	73	74%	10,216 IC 95%: 3,651-48,472	0,001
Otras infecciones oportunistas	70	71%	7,310 IC 95%: 1,944-35,099	0,0001
Enfermedad renal crónica	65	66%	3,158 IC 95%: 1,920-12,980	0,04
Diabetes mellitus	48	48%	1	0,02
DM 2 + HTA	36	36%	1	0,9
Edad > 60 años	2	2%	1	0,4

**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio.

**Ilustración 17. Distribución de los 82 pacientes con VIH y criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. 2016-2017, según: Tipos de factores de riesgo.**



**Fuente:** Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.  
**Autor:** Israel De Jesús Coronel Villavicencio

**Interpretación:** Los principales factores de riesgo en la población de pacientes analizados fueron: conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> (80%), carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup> (74%), otras infecciones oportunistas (71%) y la enfermedad renal crónica (66%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la criptococosis con los factores de riesgo antes mencionados ( $p < 0,05$ ).

- Tener un conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> aumenta 13 veces el riesgo de criptococosis (OR: 13,075 IC 95%: 4,772-52,890).
- Tener una carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup> aumenta 10 veces el riesgo de criptococosis (OR: 10,216 IC 95%: 3,651-48,472).
- Tener otras infecciones oportunistas aumenta 7 veces el riesgo de criptococosis (OR: 7,310 IC 95%: 1,944-35,099).
- La enfermedad renal crónica aumenta 3 veces el riesgo de criptococosis (OR: 3,158 IC 95%: 1,920-12,980).

## 4.2 DISCUSIÓN

La criptococosis es una infección micótica que se presenta especialmente en pacientes inmunocomprometidos. En el presente estudio se evidenció que el 5% (99) de casos se asociaron a infección por virus inmunodeficiencia humana, SIDA por definición (1.987 casos).

El promedio de edad en el que se diagnosticó la criptococosis en este estudio fue de 30,8 años, ubicando esta enfermedad en un grupo de adultos jóvenes económicamente productivos. Esto coincide con lo reportado en series internacionales, como las de Ávila D (40,1 ± 11.9 años), Frola C (32,6 años) y Kammalac et al (24,1 años), esto obliga a las instituciones a tomar medidas de salud pública en la prevención de la enfermedad desde edades tempranas, probablemente en la adolescencia y de la mano con la prevención de la infección por el VIH.

La criptococosis cerebral fue el modo de presentación típico, representando el 77 % de los casos. Todos estos casos de meningitis fueron causados por la especie *C. neoformans* (89%). Lo anterior evidencia que las infecciones por especies no-*neoformans* son raramente encontradas en el sistema nervioso central. El *C. neoformans* muestra predilección por el SNC causando meningitis en 77-86% de los pacientes con SIDA, según lo reporta el Centro de control de enfermedades en su último informe sobre la enfermedad. Estos resultados son respaldados por Kammalac et al, que reportó meningitis criptocócica el 28,08% de los casos positivos. Ávila D, en el año 2013 de una muestra de 33 pacientes, reportó que el 72,7% correspondió a meningitis.

La tinción de tinta china de muestras de LCR por punción lumbar fue el principal método de diagnóstico de criptococosis en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el 100% de los casos analizados. Este método es utilizado para el diagnóstico en la mayoría de las investigaciones consultadas. Ávila D, aisló *C. neoformans* en el 87.9% mediante la tinción de tinta china (sensibilidad 25 % y 58 % en VIH negativos y positivos). Kammalac et al, utilizó la prueba de tinta de India y China en el 94% de los casos reportados.

## CAPÍTULO V

### 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 CONCLUSIONES

La prevalencia de criptococosis en pacientes inmunocomprometidos con VIH en el período del 2016 al 2017 fue del 5%.

El grupo poblacional más afectado estaba constituido por adultos jóvenes de sexo masculino de áreas urbano-periféricas, con escaso nivel de escolaridad y de escasos recursos económicos de la provincia del Guayas.

Los principales factores de riesgo en la población de pacientes analizados fueron: conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup>, otras infecciones oportunistas (71%) y la enfermedad renal crónica.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la criptococosis con los factores de riesgo antes mencionados.

Tener un conteo CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> aumenta 13 veces el riesgo de criptococosis.

Tener una carga viral > 400.000 virus/mm<sup>3</sup> aumenta 10 veces el riesgo de criptococosis.

Tener otras infecciones oportunistas aumenta 7 veces el riesgo de criptococosis.

La enfermedad renal crónica aumenta 3 veces el riesgo de criptococosis.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

Reconocer las condiciones sociodemográficas como factores de riesgo importantes para criptococosis porque refleja grupos vulnerables para la enfermedad.

Diseñar estrategias para reconocer oportunamente los factores de riesgo, permitiendo estratificar a los pacientes en grupos de alta susceptibilidad a infección por criptococo neoformans.

Fortalecer la educación médica continua sobre el manejo de enfermedades oportunista en los pacientes inmunocomprometidos con VIH.

Realizar campañas de salud pública sobre la prevención de la infección por el VIH en la comunidad de pacientes que reciben atención médica en la institución de salud.

## CAPÍTULO VI

### 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Armitage A DCLGSR. Goldman's Cecil Medicine. Sección 15. Cap. 70: Virus de la Inmunodeficiencia humana. 25th ed.: Elsevier; 2015.
2. Bennet J DRBM. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8th ed.: Editorial Elsevier-Saunders; 2015.
3. Rozman C CF. Farreras. Medicina Interna. Cap. 59: Criptococosis pulmonar y del SNC. 17th ed.: Elsevier; 2016.
4. Sloan D DSPNDM. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings . Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4: p. CD005647.
5. Shelburne SA DJWCJ. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS related Cryptococcal neofomans disease in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005; 40: p. 1049–1052.
6. Fink M AEVJKP. Terapia Intensiva. Editorial Elsevier-Masson. 5ª edición. ISBN: 978-88-214-2990-3. ; 2013.
7. Ceraso D. Terapia Intensiva. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. 4ª edición. Editorial Panamericana. ISBN: 950-06-2023-5 ; 2014.
8. Kasper D FAHSLDJLLJ. Harrison. Principios de Medicina Interna. Cap. 67: Enfermedades infecciosas oportunistas. 19th ed.: McGraw-Hill; 2016.
9. Pusajó JF EMHMRA. Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Editorial Hernández. ISBN: 950-08-8080-298-1. ; 2015.
10. Lortholary O PGZV. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy . AIDS. 2016; 20: p. 2183–2191.
11. Davidson R BASA. Manual Oxford de Medicina Tropical. Cap. 2: Criptococosis. 5th ed.; 2016.
12. Argente T AH. Semiología Médica: Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza basada en el paciente. Cap. XVIII: Uso e interpretación de los examenss de laboratorio. 4th ed. Colombia: Panamericana; 2013.

13. Kaplan JE BCHKBJPAMH. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America . MMWR. 2015 Apr;; p. 48-49.
14. Wallace P GP. Atlas de Medicina Tropical y Parasitología. Cap. 12: Enfermedades oportunistas. 6th ed. Buenos Aires: Elsevier-Mosby; 2015.
15. Warkentien T CCN. An Update on Cryptococcosis Among HIV-Infected Persons. Int J STD AIDS. 2014 Oct; 21(10): p. 679–684.
16. Perfect JR DWDF. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america . Clin Infect Dis. 2013 Feb 1; 50(3): p. 291-322.
17. Nussbaum JC JANDPJKJKC. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi . Clin Infect Dis. 2015 Feb 1; 50(3): p. 338-44.
18. Merino P. Medicina Tropical, viajeros e inmigrantes. Cap. 10: Criptococosis pulmonar y del sistema nerviosos central Madrid: Alter Genericos; 2014.
19. Biconic T BAMG. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures . AIDS. 2009 Mar 27; 23(6): p. 701-706.
20. Boulware DR ea. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome . J Infect Dis. 2014 Sept 15; 202(6): p. 962-70.
21. Cobo F. Medicina Tropical y Parasitología. Enfermedades infecciosas. 3rd ed. Barcelona: Formación Alcalá; 2015.
22. Jarvis JN FTO. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2017 Dec; 21(6): p. 596-603.
23. Surós A SJ. Semiología médica y técnica exploratoria. Cap. 8: Sistema Nervioso Central. 10th ed. Barcelona, España: Elsevier-Masson,; 2013.

24. Park BJ WKMBGNPPCT. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2014 Feb 20; 23(4): p. 525-30.
25. mwidthaya P PN. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J*; 76(892): 85–88. doi: 10.1136/pmj.76.892.85. PMID: 10644384. 2017.
26. Kammalac et al. Cryptococcal meningitis in Yaoundé (Cameroon) HIV infected patients: Diagnosis, frequency and *Cryptococcus neoformans* isolates susceptibility study to fluconazole. *J Mycol Med.*;25(1):11-6. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.10.016.. 2015.
27. Frola et al. Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay. *PLoS ONE* 12(6): e0178721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178721>. 2017.
28. Ávila D. Perfil epidemiológico y respuesta terapéutica de la infección por *Cryptococcus* sp. en pacientes de Costa Rica en el Hospital San Juan de Dios, Período 2008-2012. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR–HSJD*. Vol. 1(1):8-30 ISSN 2215-2741. 2016.
29. Ley Orgánica de Salud. Del derecho a la salud y su protección. Quito; Última modificación. p. 1-61. ; 2012.
30. Código Orgánico de la Salud. Principios, derechos y deberes de la salud. In Código orgánico de la salud. Quito: Asamblea Nacional. p. 1-153. ; 2012.