

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION



Características clínico-epidemiológicas de la Neurocriptococosis en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología en el Hospital Daniel Alcides Carrión en el periodo 2019-2020.

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

PRESENTADA POR: URSULA PATRICIA PEREZ VERASTEGUI

LIMA-PERÚ 2021

ÍNDICE

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

1.2 Formulación del problema

1.3 Objetivos

1.4 Justificación

1.5 Limitaciones

1.6 Viabilidad

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.2 Bases teóricas

2.3 Definiciones conceptuales

2.4 Hipótesis

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Diseño

3.2 Población y muestra

3.3 Operacionalización de variables

3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

3.6 Aspectos éticos

CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

4.2 Cronograma

4.3 Presupuesto

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La criptococosis es una micosis que se va a causar por las especies del complejo *Cryptococcus neoformans* que se presenta mayormente en la primera etapa de la adultez con diagnóstico de infección por VIH a nivel mundial.¹ Pese al advenimiento del TARV la meningitis por *Cryptococcus* es una de las causas más comunes de muerte relacionada con el SIDA a nivel mundial, y también es la infección fúngica más común del sistema nervioso central, que se caracteriza por un tratamiento difícil, alta mortalidad y larga curso de la enfermedad.² Se puede calcular en promedio que ocurren aproximadamente un millón de casos de criptococosis meníngea en pacientes con VIH en estadio sida y de los cuales, unos 720.000 se ubican en el África Subsahariana.¹

Las características clínicas y epidemiológicas de la meningitis criptocócica se han descrito ampliamente en distintos países a nivel mundial. Es así que en un estudio cohorte observacional en China se recopilaron datos clínicos de 128 pacientes con SIDA en el hospital Beijing Ditan y se analizaron los factores pronósticos para guiar la identificación clínica temprana de pacientes con meningitis criptocócica grave, rescate oportuno medidas y mejor pronóstico. Se incluyeron 113 hombres y 15 mujeres, de 14 a 74 años.²

En Francia, un estudio de epidemiología de la criptococosis asociada al VIH entre los años 1985-2001 con una comparación de los períodos pre y post TARGA identificó 2.125 casos donde mostró una proporción hombres: mujeres de 6,8 entre los pacientes infectados por el VIH y 1,7 entre los no infectados.³

El grupo de estudio Iberoamericano de criptococosis que incluyó nueve países Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, México, Perú, España y Venezuela obtuvo 5,1 veces más hombres infectados que mujeres como resultado de la investigación. Aparentemente, los hombres son muy propensos a infectarse por *C. neoformans* y *C. gattii*.⁴

América Latina es a nivel mundial el área geográfica con la tercera mayor incidencia de criptococosis en pacientes con SIDA, con una estimación de 5.300 casos / año que resultan en 2.400 muertes / año. En Brasil, la mayoría de los casos de criptococosis asociados al VIH-SIDA se encuentran en las regiones sureste y sur, con una incidencia aproximada de 36 casos por 100 hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico de vih en estadio Sida por año.⁵

En Brasil, en Rio Grande do sul, en el estudio de perfil epidemiológico de pacientes con Meningitis criptocócica el análisis reveló que la mayoría de los pacientes eran hombres (77,12%), caucásicos (83,5%) e infectados por el VIH (95%).⁶

En nuestro país no disponemos de estudios nacionales que nos indiquen con precisión cuales son las características clínicas y las características epidemiológicas en los pacientes con diagnóstico de infección por VIH con meningitis criptocócica, sin embargo, podemos comparar las similares realidades presentadas en poblaciones de otros países mencionados en estudios anteriormente.

Por ende, se requiere determinar en el servicio de Infectología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el Callao, las características clínico-epidemiológicas de la Neurocriptococosis en pacientes hospitalizados.

1.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son las Características clínico-epidemiológicas de la Neurocriptococosis en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo 2019-2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Identificar cuáles son las características clínico-epidemiológicas de la Neurocriptococosis en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología en el Hospital Daniel Alcides Carrión en el periodo 2019-2020.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de Neurocriptococosis en la población que acude al Hospital Daniel Alcides Carrión.
2. Determinar la prevalencia de mortalidad en los pacientes con Neurocriptococosis.
3. Determinar las características epidemiológicas de la población de estudio.
4. Determinar los métodos de diagnóstico utilizados para la enfermedad en estudio.
5. Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad.

1.4 Justificación del Estudio

La infección por criptococcus es una micosis de carácter oportunista grave que se produce por *Cryptococcus species complex*, con un millón de casos y 625 000 muertes por año a nivel mundial entre pacientes con infección por vih en estadio sida.

Pese a que la infección causada por criptococcus inicia en primer lugar en los pulmones, la meningitis es la manifestación más habitual de criptococosis entre las pacientes con severa inmunodepresión. No obstante, la infección se describe más apropiadamente como "meningoencefalitis" en vez de meningitis, ya que el parénquima cerebral va a estar comprometido en el examen histológico.

En 2008, se estimó que cada año se producían aproximadamente 957,900 casos de meningoencefalitis criptocócica en todo el mundo, lo que provocó más de 600,000 muertes.

En nuestro medio se encuentra como una enfermedad prevalente entre los pacientes principalmente inmunosuprimidos por el VIH, con poco o sin acceso a la terapia antirretroviral. Por lo cual resulta importante determinar las características que conlleva dicha enfermedad y de esta forma identificar tempranamente a los pacientes con factores de riesgo.

Se debe incidir que actualmente no se cuenta con estudios de igual índole a nivel nacional, ni en la institución, lo cual enfatiza porque es relevante este estudio.

Sumado a esto se creará un precedente de investigación de esta enfermedad en nuestra región.

1.5 Delimitación

Pacientes mayores de edad (> 18 años) de sexo masculino y femenino que acudan por emergencia o consultorio externo que sean hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Daniel Alcides Carrión en el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2020.

1.6 Viabilidad

La institución y el servicio de Infectología promueven la realización de investigación científica con el apoyo del personal de salud que labora en el área. Se dispondrá de la base de datos para la búsqueda y revisión de historias clínicas en el archivo del nosocomio.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

Gomez Arias y cols, en Colombia, en el estudio titulado “Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio” se llevó a cabo una encuesta nacional con el objetivo de mostrar la situación de la criptococosis. Se pudieron evidenciar 891 (95.7%) casos de criptococosis del SNC; la incidencia anual en la población fue de aproximadamente 2.4 casos por millón, pero en los pacientes que se encontraban en estadio SIDA se incrementó aproximadamente a 3.0 casos por mil, con la conclusión de que la criptococosis se determina como un marcador centinela del estadio Sida de la infección por vih.⁴

Ana Luis Leal y cols, en Brasil, en su estudio “Perfil Epidemiológico de pacientes con Meningitis Criptocócica in Rio Grande do Sul” entre 1980 y 2002, el seis por ciento de los pacientes con SIDA tenían criptococosis en curso en el momento del diagnóstico. Para identificar el perfil de los pacientes con meningitis criptocócica en

Rio Grande do Sul, Brasil, se realizó un estudio retroactivo con datos de pacientes registrados en el Laboratorio Central de Saúde Pública IPB-LACEN / RS de 2000 a 2005.⁶

Andrés F. Henao-Martínez y cols, en Estados Unidos, en el estudio “Factores de riesgo de meningitis criptocócica”, se identificó lo siguiente: Se obtuvo un total de 51 pacientes con infección por *Cryptococcus*. La mediana de edad fue de 53,6 años.⁷

2.2 Bases Teóricas

La criptococosis es una infección que se presenta en los pacientes principalmente como enfermedad pulmonar o meningitis, que puede ser rápidamente fatal si no se recibe tratamiento. Esta infección puede ser causada tanto por *Cryptococcus neoformans* como por *Cryptococcus gattii*.

C. neoformans var. *grubii* (serotipo A) y *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) son cosmopolitas y afectan principalmente a individuos inmunodeprimidos, especialmente a los infectados por el VIH.⁶

La infección se produce por la inhalación de las esporas provenientes de las especies *Cryptococcus neoformans* de la cual se identifican en la actualidad siete especies de vida silvestre. Estas levaduras tienen una especial predilección por el SNC, por lo cual se ve que aproximadamente de 70 a 90% de pacientes presentan cuadros de meningitis o meningoencefalitis de forma subaguda.⁸

La meningitis a causa de *C. neoformans* es responsable del 15% de las muertes asociadas con el SIDA, con una estimación global de 625,000 muertes / año en personas que viven con SIDA.⁵

Se han observado diferencias en la distribución geográfica, nichos ecológicos, epidemiología, presentación clínica y características moleculares entre las especies de *Cryptococcus* spp.⁹

América Latina es el área geográfica con la tercera incidencia más alta de criptococosis en pacientes con SIDA a nivel mundial, con 5.300 casos / año que resultan en 2.400 muertes / año.

En Brasil, la mayoría de los casos de criptococosis asociados al VIH-SIDA se encuentran en las regiones sureste y sur, con una incidencia de 36 casos por cada 100 hospitalizaciones de pacientes con infección por VIH en estadio SIDA por año.⁵

El Pantanal, que se encuentra ubicado en Brasil, es la zona de humedales tropicales más grande del mundo y alberga aproximadamente 3500 especies de plantas y más de 730 especies de aves, muchas de las cuales sufren una migración intercontinental que influyen en la distribución geográfica de *Cryptococcus* spp.⁹

La criptococosis se puede observar con mayor frecuencia a forma de meningoencefalitis subaguda o crónica. Los pacientes van a presentar cefalea intensa, con o sin fiebre, malestar general, visión borrosa por semanas seguidas. Los signos se pueden revelar como alteración del estado de conciencia, papiledema, parálisis de los pares craneales, o signos meníngeos.¹⁰

El líquido cefalorraquídeo compone la muestra que se utiliza como diagnóstico de criptococosis; el cual presentará: presión elevada, leucocitos aumentados con linfocitosis, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia. Las blastoconidias encapsuladas redondas u ovaladas, de 4-6 μm de diámetro, se ven con facilidad en el microscopio, con tinta china. Además, se podrán ver en esputos, BAL, orina, biopsias, sangre, médula ósea, exudados de úlceras, material purulento y secreción de próstata.

El hongo puede ser identificado en líquido cefalorraquídeo en agar sangre, así como en medios como el agar glucosado de Sabouraud, sin cicloheximida. Los hemocultivos serán sembrados en medios comerciales. La tipificación se encontrará en las características macroscópicas, las colonias de crecimiento a las 48 a 72 h de color crema y aspecto mucoso. Por otro lado, de forma microscópica se verán levaduras encapsuladas. La diferenciación de las 2 especies del complejo se hará en el medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol.¹

El antígeno criptocócico sérico se reconoce como un marcador de una infección criptocócica invasiva o diseminada, así como el indicador más sensible y específico de la criptococosis sistémica. El antígeno criptocócico puede detectarse en sangre algunas semanas o meses antes del desarrollo de síntomas clínicos evidentes. Por lo tanto, el cribado permite identificar a las personas con una enfermedad asintomática en una etapa temprana.¹¹

La detección del antígeno criptocócico se puede lograr usando el ensayo de flujo lateral, por medio del kit Immy Latex-Crypto Antigen. Este método implica la impregnación de anticuerpos monoclonales conjugados con oro en una tira de prueba inmunocromatográfica para detectar el antígeno glucuronoxi-lomanano del polisacárido capsular criptocócico para los cuatro serotipos de *C. neoformans*.¹¹

A la fecha se hacen pruebas moleculares para identificar y diferenciar al complejo *C. neoformans/C. gattii*, por lo cual se agrupan de acuerdo a sus patrones moleculares. En la descripción de las técnicas tenemos a la PCR de huella digital con iniciadores universales como el M13, (GACA) y (GTG), análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos amplificados, análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos de restricción de los genes URA5 y PLB1 y la tipificación de secuencias multilocus empleando siete genes conservados.¹²

El hábitat natural de *C. neoformans* y *C. gattii* se ha estudiado intensamente, en especial en aquellas áreas donde la incidencia es alta. Se ha evidenciado que el nicho ecológico principal de *C. neoformans* son los excrementos de aves, especialmente los excrementos de palomas y los árboles. Hace dos décadas, *C. gattii* se aisló de restos vegetales debajo de un árbol de *Eucalyptus camaldulensis* en Australia. Posteriormente Ellis y Pfeiffer y colaboradores, aislaron *C. gattii* de una amplia variedad de especies de *Eucalyptus* y *Syncarpia glomulifera* (especie arbórea nativa de Australia). Este estudio posteriormente reveló que *C. gattii* estaba presente en una amplia gama de especies de árboles nativos canadienses, especialmente aliso (*Alnus* spp.), Cedro (*Thuja* spp.), Abeto de Douglas (*Pseudotsuga menziesii*), abeto grande (*Abies grandis*) y Garry. roble (*Quercus garryana*), pero que estuvo ausente en varias especies de árboles importadas como *Eucalyptus* spp.¹³

Jairo y colaboradores en Colombia identificaron que el mayor factor de riesgo para criptococosis es la infección por VIH en 727 (78,1%) casos. Además se pueden identificar el uso de esteroides en 38 (4,1%), enfermedad autoinmune en 21 (2,3%), tumor sólido o malignidad en 18 (1,9%), transplante en 12 (1,3%), diabetes mellitus en 10 (1,1%), cirrosis hepática en 8 (0,9%), falla renal crónica en 3(0,3%), otro factor en 3 (0,3%), mientras que en 123 casos (13,2%) no se determinó su existencia. En 25 (2,7%) pacientes se presentaron varios factores de riesgo.

En cuanto al género de los pacientes se vió 770 (82,7%) hombres y 161(17,3%) mujeres, para una proporción de 4,8:1. La distribución de género y edad encontró variación dependiendo del estado de la infección con el VIH.¹⁴

Yanbing Li y colaboradores; en un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en China, de 110 cepas de *Cryptococcus* a partir de pacientes con meningitis, *C. Neoformans* s.s. fue predominante (95.5%, 105/110), mientras que *C. deuderoogattii* (4, 3,6%) y *C. deneformans* (1, 0.9%) rara vez se identificaron. Se observa una predominancia de sexo en los estudios de Criptococosis. La prevalencia es consistentemente común en los varones tanto en paciente VIH positivos como negativos. En nuestro estudio, los pacientes masculinos representaron el 60.9% (67/110). Además, en nuestro estudio, 16.4% (18/110) eran pacientes ancianos (= 65 años, 13 varones y 5 mujeres). En el estudio actual, el dolor de cabeza fue la presentación más común (85, 77.3%), seguida de fiebre (52, 47.3%), y náuseas / vómitos (32, 29.09%).¹⁵

Doudou Saw y colaboradores, por su parte en un estudio realizado en Senegal describió la epidemiología de los casos diagnosticados en su laboratorio entre los años 2004 hasta el 2011. La edad media de los pacientes de este estudio es comparable a los resultados informados en otros estudios llevados a cabo en Europa. Los rangos de edad obtenidos en pacientes positivos para *C. neoformans* fueron entre 36 a 45 años. También se observó en este estudio que había más hombres que mujeres como se describe en otros estudios. Durante este estudio, se evidenció que la mayoría de los pacientes eran agricultores (16%) y amas de casa (16%). Este estudio confirma también que la criptococosis afecta a pacientes con inmunodepresión severa porque el 79,5% de nuestros pacientes tenían menos de 100 linfocitos CD4 / mm³.¹⁶

Rivonirina Andry Rakotoarivelo y colaboradores en un estudio transversal en pacientes VIH positivos realizado en Madagascar, encontró una alta prevalencia global de meningoencefalitis (10,9%) e infección criptocócica (13,2%) en los dos hospitales ubicados en la sierra central (Antananarivo) y en la costa este (Toamasina). La prevalencia de infección criptocócica no difirió significativamente entre un hospital y otro (20% y 11.1%). La mediana de edad de los participantes fue de 37 años y el 62,0% eran hombres. La media del índice de masa corporal fue

de 17,6 kg / m². El 24,0% y el 59,2% de los pacientes presentaron enfermedad en los estadios clínicos 3 y 4 de la OMS, respectivamente; la mediana del recuento inicial de células CD4 fue de 83 células / μ l, y el 62,8% de los pacientes tenía un recuento de células CD4 <100 células / μ l. (13). Al inicio, los pacientes con CrAg positivo presentaron con mayor frecuencia dolor de cabeza, dolor de cuello, fotofobia y trastornos auditivos con respecto a los que presentaron CrAg negativo.¹⁷

Yen-Yu Chen y colaboradores en el estudio epidemiológico poblacional a nivel nacional realizado en Taiwán en pacientes con Meningitis criptocócica publicado en el año 2011 mostró la incidencia promedio entre los diferentes grupos de edad donde encontró que los hombres tuvieron una incidencia promedio significativamente más alta en los grupos de edad mayores de 20 años. La incidencia aumentó notablemente entre los 60 y los 69 años, alcanzó su punto máximo entre los 70 y los 79 años y luego disminuyó después de los 80 años. Los hombres tuvieron una mayor incidencia de meningitis criptocócica que las mujeres, con una relación hombre / mujer entre 1,72 y 2,96 durante el período de estudio. Además se encontró que las complicaciones más frecuentes de la meningitis criptocócica fueron la hidrocefalia obstructiva, que se presentó en el 15,3% de los pacientes, seguida de la insuficiencia respiratoria aguda en el 12% de los pacientes.¹⁸

K. Tintelnot y colaboradores en el estudio de seguimiento de datos epidemiológicos de criptococosis en Austria, Alemania y Suiza con especial foco en la caracterización de aislados clínicos, recopilaron datos de 77 pacientes con criptococosis, 26 mujeres y 51 hombres, entre enero de 2000 y octubre de 2003; 61 de Alemania, 11 de Suiza y cinco de Austria. El SIDA sigue siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad. Incluso en 29 de los pacientes la criptococosis fue una enfermedad definitoria de SIDA. En cuanto a la sintomatología presentada en los pacientes más del 80% de los pacientes con criptococosis tenían síntomas del sistema nervioso central. En un paciente, las lesiones cutáneas fueron la manifestación predominante de criptococosis.¹⁹

Andrés F. Henao-Martínez y colaboradores en el estudio realizado en Estados Unidos publicado en el 2016 titulado Factores de riesgo de meningitis criptocócica, se identificó lo siguiente: Se obtuvo un total de 51 pacientes con

infección por *Cryptococcus*. La mediana de edad fue de 53,6 años. Los pacientes eran predominantemente hombres y caucásicos, y aproximadamente la mitad tenía una ocupación al aire libre. Los síntomas principales fueron síntomas constitucionales y fiebre en 33 (66%) y 11 (23%) de los pacientes, respectivamente. Las comorbilidades más prevalentes fueron tabaquismo (52%), infección por VIH (46%), uso de esteroides (29%), neoplasia maligna (28%), trasplante (18%) y diabetes (16%). Entre los pacientes con diagnóstico de VIH, el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 5,9 años y solo el 12% de los pacientes recibieron terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).⁷

2.3 Definiciones Conceptuales

- Características clínicas: se define como las manifestaciones observadas en el examen físico del paciente.
- Características epidemiológicas: se observará el comportamiento de la enfermedad en la población de estudio.
- Neurocriptococosis: infección causada por el hongo *Cryptococcus neoformans* que infecta las capas que están alrededor del cerebro, el encéfalo y la médula espinal.²⁰
- Mortalidad: muerte o fallecimiento de los pacientes.

2.4 Hipótesis

Por tratarse de un estudio descriptivo no se necesita de hipótesis.

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

El presente estudio es prospectivo, observacional, descriptivo, cualitativo y de estadística descriptiva.

3.2 Diseño de investigación

Es un estudio retrospectivo ya que se van a tomar los datos de los pacientes atendidos entre los años 2019 y 2020 con el diagnóstico planteado, observacional porque no presentará intervención o no se manipulará variables, descriptivo porque se mencionarán las características de las variables de estudio, cualitativo porque no se expresa numéricamente y de estadística descriptiva.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

Los pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología en el Hospital Daniel Alcides Carrión en el periodo del 2019 al 2020.

Criterios de Inclusión

Los pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología con diagnóstico de Neurocriptococosis.

Todos los pacientes hospitalizados mayores de 18 años con el diagnóstico planteado.

Criterios de Exclusión

Los pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología que tengan un diagnóstico diferente al de Neurocriptococosis.

Los pacientes hospitalizados fuera del período de estudio.

Los pacientes hospitalizados que sean menores de edad.

3.3.2 Tamaño de la muestra

Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de Neurocriptococosis en el periodo de estudio indicado.

3.3.3 Selección de la muestra

No probabilístico. Se seleccionarán a todos los pacientes con los datos planteados.

3.4 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURAL EZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Características clínicas	se define como las manifestaciones observadas en el examen físico del paciente.	Presencia de manifestaciones en paciente a estudiar	Si/No	Cualitativa Independiente	Si=1 No=0
Características epidemiológicas	Comportamiento de la enfermedad en la población de estudio.	Presencia de manifestaciones en la población a estudiar.	Si/No	Cualitativa Independiente	Si=1 No=0

Neurocriptococosis	infección causada por el hongo <i>Cryptococcus neoformans</i> que infecta las capas que están alrededor del cerebro, el encéfalo y la médula espinal.		Si/No	Cualitativa Independiente	Si=1 No= 0
--------------------	---	--	-------	---------------------------	---------------

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para recolectar la información de los registros médicos, utilizamos una ficha de recolección de la información.

Para evaluar el diagnóstico de la enfermedad se utilizarán los recursos disponibles en la institución de salud según lo establecido en el servicio de estudio.

Para evaluar las características clínicas y epidemiológicas se tendrá acceso a las historias clínicas y poder recaudar los datos consignados en la historia de emergencia y hospitalización.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

Debido a que se trata de un estudio con variables cualitativas el análisis se realizará mediante las características que se identifiquen como resultado de la recolección de datos en las historias clínicas.

3.7 Aspectos éticos

Se solicitará a la institución el permiso correspondiente para la revisión de las historias clínicas manteniendo la confidencialidad de los casos de estudio.

IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

La investigación será realizada por el investigador principal a través del acceso a historias clínicas del servicio del Infectología del Hospital Daniel Alcides Carrión.

4.2 Cronograma

N ^o	Etapas	Julio		Julio	Agosto	Agosto	Septiembre	Septiembre	Octubre
		1 ^s	1 ^s	2 ^s					
1	Elaboración del proyecto	X							
2	Presentación del proyecto		X						
3	Revisión Bibliográfica			X					
4	Reajuste y validación de instrumentos				X				
5	Trabajo de campo y captación de información					X			

6	Procesamiento de datos				X			
7	Análisis e Interpretación de datos				X			
8	Elaboración de Informe					X		
9	Presentación de informe						X	
10	Sustentación							X

4.3 Presupuesto

La investigación será autofinanciada por el investigador principal.

ÍTEMS	VALOR UNITARIO (en nuevos soles)	CANTIDAD (en nuevos soles)	VALOR TOTAL (en nuevos soles)
Asesor del proyecto de investigación	S./ 300.00	S./ 4.00	S./ 1200.00
Copias	S./ 60.00	S./ 0.20	S./ 12.00
Impresiones	S./ 50.00	S./ 0.30	S./ 15.00
Pago de luz	S./ 30.00	S./ 1.00	S./ 30.00
Adquisición de Software	S./ 1000.00	S./ 1.00	S./1000.00

Computadora	S./ 3500	S./1.00	S./3500.00
Transporte	S./ 8.00	S./ 5.00	S./ 40.00
Impresiones	S./ 100.00	S./ 0.20	S./ 20.00
Anillado	S./ 200.00	S./ 1.00	S./ 200.00
Empastado	S./ 200.00	S./1.00	S./200.00
Servicio de internet	S./200.00	S./ 6.00	S./ 1200.00
TOTAL			S./ 7417.00

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio*. 2012; 16: 123-125.
2. Wu L, Xiao J, Song Y, Gao G, Zhao H. The clinical characteristics and outcome of cryptococcal meningitis with AIDS in a tertiary hospital in China: an observational cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20: 1-12.
3. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E and the Iberoamerican cryptococcal study group. Molecular Typing of Iberoamerican *Cryptococcus neoformans* Isolates. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9(2): 189-195.
4. Gómez Arias B, Zarco Montero L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27: 19-27.
5. Da Silva L, Bock D, Klafke G, Sanchotene K, Basso, Benelli J et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problema. *Journal De Mycologie Medicale*.2020; 101044:1-5.
6. Leal L, Faganello J, Meneghello Fuentesfria A, Tomazzoni Boldo J, Bassanesi M, Vainstein M. Epidemiological Profile of Cryptococcal Meningitis Patients in Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia*. 2008;166: 71-75.

7. Henao-Martínez A, Gross L, Mcnair B, McCollister B, DeSanto K, Montoya J et al. Risk factors for cryptococcal meningitis -a single united states center experience. *Mycopathologia*. 2016; 181(11-12): 807-814.
8. Sánchez Giler S, Zambrano Castro D, Martínez Machín G, Fernández Andreu C, Illnait-Zaragozi M. Neurocriptococosis en el contexto de la infección con el VIH en Guayaquil, Ecuador. *Rev Cubana Med*. 2016; 68:1:20-29.
9. Nunes J, Tsujisaki R, Nunes M, Espíndola G, Miranda A, Cury E et al. Cryptococcal meningitis epidemiology: 17 years of experience in a state of the Brazilian Pantanal. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51(4): 485-492.
10. Bicanic T, Harrison T. Cryptococcal meningitis. *British Medical Boletin*. 2004; 72: 99-118.
11. Ezenabike C, Ashaka O, Omoare A, Fadeyi A, Salami A, Agbede O. Cryptococcal antigen among HIV1-infected individuals in north central Nigeria. *Curr Med Mycol*. 2020; 6(2): 43-48.
12. Escandon P, Montilla A. Tipificación molecular de aislamientos del complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus Gatti*. *Infectio*. 2010; 14(S2): S127-S130.
13. Hagen F, Boekhout T. The search for the natural Habitat of *Cryptococcus Gatti*. *Mycopathologia*. 2010; 170: 209-211.
14. Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E et al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007; 27: 94-109.
15. Yanbing L, Mingxiang Z, Jun Y, Ziqing L, Binghuai L. Microbiological, epidemiological and clinical characteristics of patients with cryptococcal Meningitis at a Tertiary Hospital in China: A 6-year retrospective análisis. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1837.
16. Sow D, Clement Tine R, Sylla K, Djiba M, Tidiane Ndour C, Dieng T et al. Cryptococcal meningitis in Senegal: epidemiology, laboratory findings, therapeutic and outcome of cases diagnosed from 2004 to 2011. *Mycopathologia*. 2013; 176: 443-449.
17. Rakotoarivelo RA, Raberahona M, Rasamoelina T, Rabezanahary A, Rakotomalala FA, Razafinambinintsoa T, et al. Epidemiological

- characteristics of cryptococcal meningoencephalitis associated with *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* from HIV-infected patients in Madagascar: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(1): 1-14.
18. Chen Y, Lai C. Nationwide Population-Based Epidemiologic Study of Cryptococcal meningitis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2011; 36: 79-84.
 19. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H, Schar G, Polak A. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses*. 2004; 47: 455-464.
 20. Xu X, Pan W, Bi X, Fang W, Chen M, Zhu Y et al. Comparison of Clinical Features in Patients with Persistent and Nonpersistent Cryptococcal Meningitis: Twelve Years of Clinical Experience in Four Centers in China. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013; 19: 625-631.

ANEXOS

Anexo N°01

Ficha N°.....

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Instrucciones: De acuerdo a la Base Dicemel recolecte los siguientes datos:

1. Edad:
2. Sexo: Hombre () Mujer ()
3. Nivel educativo: Analfabeto (), primaria (), secundaria () Superior ()
4. Procedencia:
5. Tipo de material de vivienda: Adobe (), Material noble (), Drywall (), Quincha (), Esteras (), Triplay ()
6. Crianza de animales: Si (), No ()
7. Signos y síntomas neurológicos: cefalea (), rigidez de nuca (), hipertensión endocraneana () .
8. Signos y síntomas respiratorios: auscultación anormal (), radiografía anormal () .

Anexo N 02:

Solicitud de permiso

Carta De Solicitud Institucional Para Autorizar El Estudio

Presente:

De mi mayor consideración:

Aprovecho la ocasión para saludarle cordialmente y a la vez comunicarle que me encuentro realizando un Proyecto de Tesis para optar por el título de Médico Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Universidad Ricardo Palma, titulado: **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA NEUROCRIPCOCOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN EN EL PERIODO 2019-2020.”**., por cual le solicito su autorización para aplicar un formulario a las Historias Clínicas para la recolección de los datos de los pacientes, en su prestigiosa institución que usted dirige.

Con la seguridad de contar con vuestro apoyo le reitero a usted mis mayores consideraciones.

Atentamente.

