

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**Factores de riesgo asociados a la presencia de criptococosis  
en pacientes hospitalizados en el Hospital Hipolito Unanue  
2010-2015**

**Tesis para optar el título profesional de  
Médico cirujano**

Contreras Mendoza, Ezie Yuvixa

Mg. Magdiel José Manuel Gonzales Menéndez  
Asesor de Tesis

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas Ph. D., MCR, MD  
Director de Tesis

**LIMA – PERÚ**  
2017

**A Dios por guiar mis pasos,  
A mi madre Amelia por la fuerza y perseverancia y  
A Ernesto por su amor incondicional.**

## **Agradecimientos**

**Mg. Magdiel Gonzales Menéndez por su paciencia y dedicación como asesor de tesis para que este trabajo llegará a concluirse.**

**Al personal de estadística del Hospital Hipólito Unanue por las facilidades de recolección de datos.**

# **RESUMEN**

La infección por criptococosis es causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*, el cual generalmente se encuentra en la tierra. La infección puede desaparecer por sí sola, permanecer sólo en los pulmones o diseminarse por todo el cuerpo. Esta enfermedad se asocia a pacientes inmunodeprimidos.

Identificar los factores de riesgo asociados a la criptococosis en el hospital Hipólito Unanue 2010- 2015. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y caso y control en un periodo de 5 años (2010 - 2015) en el hospital nacional Hipólito Unanue, de donde se recolectaron datos de 100 pacientes con diagnósticos de VIH (grupo de control) y 50 casos de pacientes que además de esta infección presenten criptococosis (grupo de casos) sacados de historias clínicas y recolectados en fichas de datos. En los datos obtenidos en la investigación, se encontró que la incidencia de criptococosis fue predominantemente en el sexo masculino, 82 pacientes con VIH de 100 pacientes y de estos pacientes varones 43 tuvieron el diagnóstico de criptococosis, además Se consiguió un Odds ratio de 1.733. De un total de 100 pacientes, 56 pacientes se encuentran entre el rango en el rango de 25 – 35 años y 29 tuvieron el diagnóstico de criptococosis y presentó un Odds ratio de 1.176.

En el lugar de procedencia predomina Lima este con 80 pacientes con la infección de VIH y de los cuales 41 pacientes presentan criptococosis, cuenta con un Odds ratio de 1.285. Se concluye que existen factores asociados a la presencia de criptococosis en hospital Hipólito Unanue, los pacientes de sexo masculino presentaron mayor prevalencia de criptococosis, la edad de mayor prevalencia de criptococosis fue de 25 – 35 años. Los distritos con mayor incidencia son aquellos que pertenecen a Lima este (El Agustino, San Juan de Lurigancho, Ate Vitarte, Santa Anita, etc.)

**Palabras clave:** Criptococosis, Factores de riesgo, Perú

# ABSTRACT

The cryptococcosis infection is caused by the *Cryptococcus neoformans* fungus, which is usually found on the ground. The infection may disappear on its own, remain only in the lungs, or spread throughout the body. This disease is associated with immunosuppressed patients. To identify the risk factors associated with cryptococcosis in the Hipólito Unanue Hospital 2010-2015.

An observational, retrospective and case-control study was carried out over a 5-year period (2010 - 2015) at the Hipólito Unanue National Hospital, where data from 100 patients with HIV diagnoses (control group) and 50 cases of patients who, in addition to this infection had cryptococcosis (case group), were taken from clinical records and collected in data sheets.

The data obtained from the research show that the incidence of cryptococcosis was predominant in males, consisting of 82 patients with HIV out of 100 patients, and from these male patients, 43 had a diagnosis of cryptococcosis, obtaining an Odds ratio of 1.733. Furthermore, 56 patients were in the 25 - 35-year-old range and 29 were diagnosed with cryptococcosis out of a total of 100 patients, obtaining an Odds ratio of 1.176.

Regarding the place of origin, the east area of Lima stands out with 80 patients with HIV infection, where 41 patients have cryptococcosis, obtaining an Odds ratio of 1,285. It is concluded that there are factors associated with the presence of cryptococcosis in the Hipólito Unanue Hospital. The male patients showed a higher cryptococcosis prevalence and the age range with the highest cryptococcosis prevalence was 25-35 years. The districts with greater incidence are those that belong to East Lima (El Agustino, San Juan de Lurigancho, Ate Vitarte, Santa Anita, etc.)

**Keywords:** Cryptococcosis, Risk factors, Peru

## INTRODUCCIÓN

La criptococosis es un enfermedad infecciosa que se presenta con frecuencia en pacientes con inmunosupresión por el virus del VIH, y causada por el hongo *Cryptococcus* (Descubierta por Otto Busse y Abraham Buschke en 1895 y clasifica por Jean Paul Vuillemin en 1901).<sup>1</sup>

Se debe conocer que este hongo presenta dos especies (*C. neoformans* /*C. gattii*), de las cuales la especie *Cryptococcus neoformans* es frecuente en nuestro medio por pertenecer a zonas tropicales.

Los pacientes con diagnóstico de VIH son aquellos que presentan alta tasa de infección ya que el hongo al ser oportunista llega a infectar no solo a nivel del sistema nervioso central, que como se sabe el diagnóstico es por líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tinción de tinta china en el microscopio, sino que además se puede encontrar a nivel respiratorio, cutáneo, etc. En los cuales se llega a utilizar lavados broncoalveolares y hemocultivos.

Se sabe que la terapia del TARGA disminuye en pacientes con el VIH la infección por el hongo *Cryptococcus*.<sup>5</sup>

El seguimientos de los pacientes con VIH ha sido descuidada y estos pacientes dejan el tratamiento al no tomar conciencia de su enfermedad, es por eso que la infección por criptococosis permanece en nuestro medio, exceptuando a los pacientes que son inmunosuprimidos por otras causas (oncológicas, trasplante de órganos, etc.).

A nivel mundial se calcula que aproximadamente hay un millón de reportes de criptococosis meníngea en pacientes con el virus del VIH y que la mayoría de casos se encuentran en África, además la mortalidad de esta neurocriptococosis está entre el 15-60%.

En cuanto a población de Sudamérica se estima en un estudio colombiana que la infección por criptococosis es de 2,4 casos por millón de habitantes y en pacientes con VIH se eleva a hasta 3 casos por mil. <sup>2</sup>

Se debe conocer los factores de riesgos asociados a la criptococosis en nuestro medio ya que se encuentra poca y desactualizada información sobre esta infección en el Perú.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN                             | 9  |
| 1.1. Línea de Investigación y Lugar de Ejecución                  | 10 |
| 1.2. Planteamiento del Problema                                   | 10 |
| 1.3. Justificación  | 11 |
| 1.4. Objetivos  | 11 |
| 1.5. Hipótesis  | 12 |
| CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA                               | 13 |
| 2.1. Antecedentes   |    |
| 2.1.1. Antecedentes internacionales                               | 14 |
| 2.1.2. Antecedentes nacionales                                    | 16 |
| 2.2. Bases teóricas   |    |
| 2.2.1. Criptococosis  |    |
| 2.2.1.1. Etiología  | 17 |
| 2.2.1.2. Factores de Riesgo                                       | 20 |
| 2.2.1.3. Cuadro clínico   | 21 |
| 2.2.1.4. Diagnóstico  | 21 |
| 2.2.1.5. Tratamiento  | 23 |
| CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS                                | 25 |
| 3.1. Diseño del estudio   | 26 |
| 3.2. Variables del estudio  | 26 |
| 3.3. Población de Estudio   | 27 |
| 3.4. Selección y Tamaño de Muestra                                | 27 |
| 3.5. Tipo de muestreo y unidad de análisis                        | 28 |
| 3.6. Criterios de inclusión                                       | 28 |
| 3.7. Criterios de exclusión                                       | 28 |
| 3.8. Procedimiento para la recolección de los datos               | 29 |
| 3.9. Instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad | 29 |
| 3.10. Aspectos éticos   | 29 |
| 3.11. Análisis de Resultados:                                     | 29 |
| CAPITULO IV: RESULTADOS   | 31 |
| CAPITULO V: DISCUSIÓN   | 37 |
| CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES                       | 43 |
| Bibliografía y Anexos   | 45 |

### Índice de Tablas

Tabla N°1: El sexo masculino como factor de riesgo para la criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015. Pág. 32

Tabla N°2: Edad entre 25 – 35 años como factor de riesgo para la criptococosis. En pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015. Pág. 33

Tabla N°3: Lugar de procedencia como factor de riesgo para la criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015. Pág. 34

# **CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

**1.1. Línea de investigación y lugar de ejecución:**

El siguiente trabajo de investigación se realizará en la especialidad de infectología que abarca el tipo I en el marco de enfermedades transmisibles de investigación para la salud y las prioridades de la facultad de medicina humana – INICIB.

El trabajo de investigación se realizará en el HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE ubicado en el distrito de El Agustino, el cual pertenece a DISSA ESTE con dirección Av. César vallejo 1390, Lima, Perú, en el servicio de infectología.

## **1.2. Planteamiento del problema:**

La criptococosis es una enfermedad micótica, oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*. Según la OMS es una enfermedad grave que aparece en pacientes con VIH que no siguen el tratamiento establecido, que no se encuentra entre las consideradas “Enfermedades de Declaración Obligatoria” en ningún país del mundo; por lo tanto, existe muy poca información acerca de su incidencia en grupos de riesgo como son los enfermos de sida, pacientes con cáncer o individuos receptores de trasplantes.

Es por eso que se dice que la incidencia de criptococosis ha disminuido por la TARGA, aunque estos últimos años esta enfermedad ha recobrado importancia por el aumento de casos en pacientes inmunocompetentes afectados con *C. gattii*.

Pero en el mundo de esa poca información, se estima que ocurren casi un millón de casos de criptococosis meníngea en pacientes con sida y de estos, unos 720.000 tienen lugar en el África Subsahariana. La mortalidad de esta forma oscila entre el 15-60%.

En España, la incidencia de la enfermedad es decreciente, lo que puede atribuirse a la disminución del número de individuos susceptibles de padecerla dentro del grupo de riesgo más importante: enfermos de sida.<sup>1</sup>

La incidencia anual promedio en la población colombiana de esta enfermedad es de 2,4 casos por millón de habitantes, y en los pacientes con VIH se eleva a 3 casos por mil.<sup>2</sup>

En Bolivia no existen estudios previos sobre la incidencia y prevalencia de esta patología que afecta particularmente a pacientes con inmunosupresión severa.<sup>3</sup>

En Perú existen estudios desactualizados, solo están hechos en la capital (Lima) y no se cuenta con base de datos de provincias.

Teniendo en cuenta el planteamiento del problema expuesto anteriormente, la investigación plantea la siguiente pregunta significativa:

## **¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presencia de criptococosis en el hospital Hipólito Unanue?**

### **1.3. Justificación**

El presente estudio se realizó con el fin de conocer los factores de riesgo más frecuentes asociados a la criptococosis, ya que es una de las complicaciones más frecuentes y graves en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana. La criptococosis es una enfermedad muy frecuente en nuestro país, además este estudio tiene un fin de poder aportar nueva información y/o actualizar la base de datos para poder utilizarlos como fuente bibliográfica y que sea una motivación para incentivar futuros trabajos de investigación y en beneficio de la comunidad médica peruana, ya que al realizarse este trabajo no se encontró información actual en relación al tema de investigación en nuestro país, a diferencia del ámbito internacional donde hay información actualizada y amplia sobre la criptococosis.

Los beneficiarios con este presente trabajo serán tanto el cuerpo médico como la parte estadística del Hospital Nacional Hipólito Unanue pues al tener mayor conocimiento los directivos de la salud de dicho nosocomio, podrán hacer darle más importancia a este tema con volantes y charlas.

### **1.4. Objetivos**

#### **1.4.1. General**

Identificar los factores de riesgo asociados a la criptococosis en el hospital Hipólito Unanue en el periodo 2010- 2015.

#### **1.4.2. Específicos**

- a) Determinar si la edad de 25 – 35 años es un factor de riesgo asociado a criptococosis en la población estudiada.
- b) Establecer si el sexo masculino es un factor de riesgo asociado a criptococosis en el periodo 2010 - 2015.

- c) Determinar si el lugar de procedencia es un factor de riesgo asociado a criptococosis en el hospital Hipólito Unanue 2010 - 2015.

### **1.5. Hipótesis general**

Existen factores de riesgo asociados a criptococosis en el hospital Hipólito Unanue.

#### **Hipótesis Específicos**

- a) La edad de 25 - 35 es un factor de riesgo asociado a criptococosis en la población estudiada.
- b) El sexo masculino es un factor de riesgo asociado a criptococosis en el periodo 2010 - 2015.
- c) El lugar de procedencia es un factor de riesgo asociado a criptococosis en el hospital Hipólito Unanue 2010 - 2015.

#### **Hipótesis Nula**

No Existen factores de riesgo asociados a criptococosis en el hospital Hipólito Unanue.

# **CAPITULO II: REVISION BIBLIOGRÁFICA**

## 2.1 Antecedentes

### 2.1.1. Antecedentes internacionales

En el estudio de Elizabeth Castañeda, Jairo Lizarazo sobre el **Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis**. Refieren que la criptococosis es una micosis ocasionada por las especies del complejo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans* /*C. gattii*), y que afecta con mayor frecuencia al género masculino, y a los adultos jóvenes, reflejando a la población infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En contraposición, esto es más raro en niños.<sup>2</sup>

En el estudio de Oscar Vázquez Tsuji y colaboradores, sobre **la historia natural de la criptococosis**, se estableció que esta se trata de una enfermedad micótica oportunista grave, de las cuales, las variedades *Cryptococcus* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus* var. *gattii* (serotipos B y C) son las responsables de la patología en los humanos, infectándose principalmente por inhalación del patógeno por parte de personas inmunosuprimidas (en especial pacientes con SIDA). Inicia con una infección a nivel pulmonar que se disemina a otros órganos (principalmente meninges y sistema nervioso central, causando una meningoencefalitis). En este trabajo se revisó la situación de la enfermedad en la actualidad, con principal énfasis en su cuadro clínico, el abordaje diagnóstico y el tratamiento.<sup>3</sup>

En el trabajo de Stefany Agudelo-Gonzalez y colaboradores sobre **Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva**, se estudiaron a pacientes con VIH y las infecciones oportunistas (IO) que se presentaron en ellos, en el Hospital Universitario de Neiva (HUHMP). Los estudios arrojaron que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 38,6 años; que la gran mayoría, representada por un 72,7% fueron hombres; que el 76,5% ya tenían un diagnóstico de VIH, y que el 45,6% no recibían TARGA. Al ingreso, el 39% de los pacientes presentaban leucopenia, el 15%, falla renal, el 70%, conteos de linfocitos TCD4+ < 200 cel/mm<sup>3</sup>, y el 64%, viremia > 100.000 copias/mm<sup>3</sup>. Los diagnósticos de egreso más frecuentes fueron toxoplasmosis cerebral (52%), candidiasis mucocutánea (35%) y tuberculosis (31%). Se concluyó que la mayoría de los pacientes llegaba con infecciones oportunistas avanzadas, asociándose a una mortalidad de un 13% de estos pacientes.<sup>4</sup>

En el estudio realizado por Jairo Lizarazo y colaboradores titulado **Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional**, se encontró que 891 casos (es decir, el 95,7%) consistían en neurocriptococosis, 27 casos (2,9%) tenían presentación pulmonar, cinco (0,5%) presentaban la forma cutánea, dos (0,2%) tenían la enfermedad ganglionares, dos (0,2%) padecían de úlceras orofaríngeas y un caso (0,1%) presentaba peritonitis, lesión hepática, celulitis de los miembros inferiores e infección de las vías urinarias. También se encontró que el 82,7% eran hombres, mayoritariamente adultos jóvenes, siendo que solo 25 (2,7%) eran niños. El 78,1% de casos padecían de infección por VIH, y asocian a la criptococosis como una enfermedad cuya incidencia aumentó con la pandemia del VIH y constituye un marcador centinela de la misma en Colombia. <sup>5</sup>

El trabajo de María del Rosario Castro Soto y Hebe Córdova Arancibia, **Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH/SIDA y criptococosis meningea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia**, que fue de tipo retrospectivo descriptivo en pacientes hospitalizados con VIH-SIDA y coinfección por criptococo en el Hospital Clínico Viedma entre los años 2005 al 2014. Se halló una relación entre el estado inmunológico y la presencia de criptococosis, al encontrar que de los pacientes con meningocriptococosis, el 83% presentaba simultáneamente con una inmunosupresión severa, expresada en un recuento de CD4 inferior a 100 mm<sup>3</sup>. Se detalló además el cuadro clínico, teniendo a la alteración del estado de conciencia como la manifestación más frecuente, al presentarse en aproximadamente el 50% de los pacientes, seguido de la cefalea con un 23% y signos meníngeos con un 20%. Los estudios citológicos del líquido cefalorraquídeo evidenciaron una escasa celularidad con solo 40% del total. <sup>6</sup>

En el trabajo de L. Monaco, y N. Tamayo Antabak, **Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007**. Se investigó en forma retrospectiva y se detallaron las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas dadas en pacientes VIH positivos con criptococosis internados en dicho Hospital. Los pacientes fueron 75 varones y 31 mujeres, con una edad media de 34 años y un rango de edades desde los 20 hasta los 68 años. La criptococosis se presentó como episodio único en 85 pacientes (80,2%) y como recaída en 19 (17,9%). Fue la primera enfermedad marcadora en 36 pacientes (34,0%). La manifestación más frecuente fue la neurológica, afectando al 89,6% de los pacientes, y teniendo a la cefalea y fiebre como sintomatología más frecuente. La mortalidad en

aquellos que cursaban con un primer episodio fue de 33,3%, cifra que aumentó en aquellos pacientes que habían sufrido recaídas, llegando a un 41,3%. En general, la cifra de mortalidad rondó un 35,8%.<sup>7</sup>

En el estudio de Diego Ávila Sánchez y Manuel Antonio Villalobos Zúñiga, **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**. Definen la criptococosis y establecen a las formas meníngea y pulmonar como las más comunes. El estudio determina el perfil epidemiológico, cuadro clínico, tratamiento y la respuesta a este, en los pacientes con criptococosis en este Hospital San Juan de Dios. Los resultados obtenidos fueron: el género predominante fue el masculino, representando un 78,8% de los pacientes, con una edad media de  $40,1 \pm 11.9$  años. Respecto al estado inmunológico, solo el 20% eran inmunocompetentes, en tanto que el resto de los paciente sufría alguna forma de inmunosupresión, siendo la mayoría paciente infectado con VIH (72.7%), y un 9.1% sufría de inmunosupresión debida a fármacos administrados en pacientes con enfermedades autoinmunes. La presentación clínica más común fue la meníngea, encontrándose en un 72.7% de los pacientes (principalmente en pacientes con VIH en fase SIDA), seguida de la pulmonar que fue hallada en un 12.2 % (principalmente en pacientes inmunocompetentes), luego la forma diseminada en un 9.1 % y finalmente la forma cutánea se encontró solo en un 6.1%. Las especies identificadas fueron, en orden de frecuencia, *C. neoformans* en un 87.9 %, *C. laurentii* en un 9.1 % y en menos medida *C. uniguttulatus* en un 3%. Respecto a la mortalidad, esta solo se presentó en un 30% de los pacientes con VIH, en tanto que no hubo decesos entre los pacientes VIH negativos.<sup>8</sup>

### 2.1.2. Antecedentes nacionales

En el estudio de Mercedes Tello y colaboradores, **Criptococosis**, se describe la criptococosis y menciona también que afecta a pacientes inmunocomprometidos principalmente, más que a los pacientes inmunocompetentes que son expuestos al nicho ecológico del hongo. Se menciona en el trabajo que se ha disminuido la incidencia de la infección, además recalca que el especialista siempre debe sospechar de la presencia de la enfermedad en pacientes con el VIH y/o en pacientes con un antecedente de trauma expuesto que tuvo lugar en el hábitat del hongo (heces de palomas, tierra o madera en descomposición) Se revisó en este estudio la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento.<sup>9</sup>

El estudio que fue hecho por Manuel E. Moreno-Sánchez y colaboradores sobre las **manifestaciones cutáneas de la criptococosis**, se describe las manifestaciones de la criptococosis cutánea generalizada diferenciando tipos de lesiones como pápulas con o sin umbilicación central, nódulos, y placa; además de que hay posibilidad de que un paciente presente criptococosis meníngea, isosporidiasis y candidiasis orofaríngea y se recalca el hecho de que la criptococosis cutánea, pueda permitir sospechar sobre si el paciente tenga la infección por el VIH porque sería una las primera manifestaciones clínicas asociadas al SIDA. El trabajo también cuenta con una revisión de cuadro clínico y tratamiento. <sup>10</sup>

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Criptococosis**

#### **2.2.1.1. Etiología**

En el instituto de la higiene de la universidad de Cerdeña en el 1894 de la fermentación de zumo de melocotón se extrajo mediante aislamiento un a levadura encapsulada se fue clasificada como *Saccharomyces neoformans*, mediante inoculación se identificó que esta levadura causaba lesiones en animales de experimentación (cobayas).

En 1895 Otto Busse y Abraham Buschke identificaron un hongo con similares caracteres en una lesión pseudosarcomatosa en la tibia de una mujer de aprox. 31 años. Busse encontró formaciones que eran redondas en esta lesión y pudo cultivarlo. La enfermedad de la paciente se diseminó y esto causó la muerte de ella. *Saccharomyces hominis* fue el nombre por el cual denominaron a este hongo.

Se aisló en 1896 de un joven francés que presentaba absceso inguinal un aparente “parásito vegetal” que pertenece a una levadura que es causante de tumores mixomatosos. Ferdinand Curtis inoculó subcutáneamente esta levadura en animales, en los cuales se evidenció lesiones tumorales en riñones, bazo y pulmones. Esta cepa fue nombrada por Curtis *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens*. Además en el año 1901 en Francia en la universidad de Nancy, el patólogo Jean Paul Vuillemin estudió la levadura pero no encontró las ascosporas de este género *Saccharomyces*, tampoco fermenta los carbohidratos, es por eso que lo clasificó con el género de *Cryptococcus*, además se designó a la levadura que aisló Busse como *Cryptococcus hominis* y *Cryptococcus neoformans*.

Zenker en 1861 es al quien se debe la primera descripción de la meningitis criptocócica, aunque no se consiguió cultivo, es por eso que se atribuyen en 1905 a Von Hansemann la observación por primera vez de esta levadura en casos de meningitis.

En cuanto a descripción clínica de esta enfermedad se le atribuyen a Stoddard y Cutler en 1916 y se incluyó el nombre de *Torula histolytica* por una zona se observó alrededor de tejidos en el paciente los cuales eran material capsular de esta levadura.

En 1935 hubo confusión por los nombres que se le atribuían a esta levadura, pero la universidad de Columbia (Nueva York) estableció, gracias a Rhoda Benham, serología y morfología, además de criterios de identificación de aprox. 40 cepas, dentro de las cuales se incluye a las cepas originales de Sanfelice, Busse y Curtis.

Se concluyó además que los aislamientos en humanos era probable que se atribuyera a la misma especie y ella propuso que el nombre *Cryptococcus neoformans* deberá ser conservado por homenaje a Vuillemin.

En Estados Unidos durante el año 1950 en la universidad de Los Angeles en California, EE.Evans y sus colaboradores, continuaron con estudios que Benha había dejado inconclusos y encontraron serologías diferentes en las cepas aisladas, de las cuales se identificó el serotipo A, B y C. Pasado aprox. 20 años Wilson, Bailey y Bennett identificaron otro nuevo serotipo el cual es la D, el cual es diferente por el mucopolisacárido capsular.

En 1952 se realizó uno de los descubrimientos más importantes en el campo de la epidemiología para el estudio del *Cryptococcus neoformans* al lograr aislarlo en la tierra, en heces de palomas y en los nidos.

Staib descubrió en 1962 que el *Cryptococcus neoformans* era producto de colonias de una coloración marrón en un medio de cultivo que contenía extracto de *Guizotia abyssinica* (semilla de “negrito”), este es un medio que se utiliza casi siempre para aislar al *Cryptococcus neoformans*.<sup>4</sup>

En el año 1970 se pudo aislar en un niño con meningitis, extrayendo del líquido cefalorraquídeo una variedad de *cryptococcus*, Gatti realizó el procedimiento y Vanbreuseghem es el que lo nombró como *Cryptococcus neoformans var. gattii*, el cual tenía características diferentes a la variedad *Cryptococcus neoformans*.

Kwon-Chung hizo un gran aporte sobre el *Cryptococcus neoformans* en 1975, describió la reproducción sexual de esta levadura. Se hallaron dos tipos de cepas compatibles o “mating” (tipo A y  $\alpha$ ), al cruzar estos, se formaban

basidiomicetos teleomorfos. Ella clasificó esta fase teleomorfa del género *Cryptococcus* en el género *Filobasidiella*.

Ellis y Pfeiffer australianos en 1990 propusieron un nicho ecológico para el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, el cual podría tener relación con madera de especies distintas de eucaliptos como *E. tereticornis* y *E.camaldulensis*.

La criptococosis es una enfermedad ocasionada por levaduras de forma esférica, ovalada o redonda, con un diámetro que va de 3 a 8 µm, además la cápsula puede llegar a medir hasta 20 µm. Esta levadura se reproduce por una gemación única, una característica de esta es que entre la célula madre y la célula hija hay un cuello estrecho, es raro que presente gemación múltiple que incluye pseudohifas y formas alargadas. La responsable de la virulencia del hongo es la cápsula polisacárida, la cual protege al hongo de la fagocitosis. Además la levadura varía de tamaños entre cepa y medio de cultivo, el cual se utiliza para el aislamiento.

Como se ha explicado anteriormente, la criptococosis cuenta con cuatro serotipos: A y D que se relaciona al *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* y la los serotipos B y C relacionados al *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Con diferentes distribuciones geográficas y patogénicas, siendo la más importante en nuestro medio y este estudio el *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, el cual tiene distribución mundial por medio de excretas de palomas y otras aves, además se relaciona con la inmunosupresión. En contra posición el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* tiene una distribución más focalizada en zonas tropicales y subtropicales donde se han encontrado en distintas especies de eucaliptos (*Eucalyptus calmadulensis* y *Eucalyptus rudis*) y en los koalas de Australia que los consumen. El *filobasidiella neoformans* es la fase sexual del *C. neoformans*.

En cuanto a las diferencias bioquímicas, encontramos que en los serotipos B y C, se presenta la asimilación de los ácidos málico, fumárico y succínico. Los cultivos en agar Níger se pigmentan en tonos verdosos y en agar con Lcavanina – glicina azul de bromotimol se obtiene carbono en base a la glicina. Estas reacciones son exclusivas de estos dos serotipos, no presentándose en los serotipos A y D.

Las diferencias se extienden al ámbito genético comprobado mediante estudios de hibridación de ADN.

Los factores que determinarán la presentación y evolución de la enfermedad son la cantidad inoculada de la cepa infectante y su virulencia, sumado al estado inmunológico del paciente.

La patogenicidad del hongo se da por la cápsula que inhibe la fagocitosis y la enzima fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo del hongo. El criptococo al instalarse en los alveolos pulmonares es controlado por la respuesta inmunitaria tanto celular y humoral de un huésped inmunocompetente, en las que se resuelven en el 90% de los casos espontáneamente.

La respuesta celular es mediada por macrófagos y neutrófilos activados por los linfocitos sensibles. En cuanto a la respuesta humoral es necesaria una opsonización con IgG e IgM,

Estas reacciones de defensa no se realizan o se realizan inadecuadamente en el paciente inmunosuprimido, razón por la cual el microorganismo no es eliminado (o no es eliminado de forma completa) y continua su proceso patológico penetrando e infectando las vías aéreas y pulmones hasta lograr diseminarse por vía hematógena teniendo como destino final principal el sistema nervioso central (SNC). Si bien no se conoce completamente los mecanismos de tropismo se ha propuesto en trabajos previos que: a) El LCR al no contar con elementos humorales y/o celulares inmunológicos facilita el crecimiento del hongo, a diferencia de la sangre. b) En el SNC la dopamina se encuentra en gran cantidad, esto ayuda a la producción de melanina por el hongo ya que requiere este sustrato. c) La producción local de manitol por el hongo puede contribuir al edema cerebral e inhibirla fagocitosis.

El proceso inflamatorio debido al hongo se diferencia del cuadro presentado en una meningitis bacteriana debido al predominio de células mononucleares y a la escasez de polimorfonucleares, encontrándose un cuadro de meningitis granulomatosa.

En la corteza cerebral se pueden presentar granulomas y quistes normalmente pequeños, aunque esto es variable. Los quistes se caracterizan por contener material gelatinoso y por la presencia de levaduras encapsuladas dentro. Existen además nódulos sólidos los cuales son formados por fibroblastos, levaduras, células gigantes y áreas de necrosis.<sup>12</sup>

#### **2.2.1.2. Factores de riesgo**

La infección puede darse en un paciente inmunocompetente, pero esto es raro a comparación de la gran incidencia que se tiene en pacientes inmunosuprimidos. Esto se refuerza por el hecho de que, del total de pacientes infectados, aproximadamente un 85% presenta algún tipo de inmunosupresión; siendo en su mayoría casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (aproximadamente 80 – 90% de los casos) y relacionándose de esta manera el aumento en la incidencia del SIDA con el aumento correspondiente en la de criptococosis. En estos pacientes, la criptococosis representa la

principal infección micótica grave, y la tercera en cuanto a infecciones oportunistas.

Otros datos que refuerzan esta posición, son la incidencia anual en la población general, la cual es de 2,4 x 10<sup>6</sup> habitantes, cifra que aumenta a 3 x 10<sup>3</sup> habitantes en los pacientes con SIDA.

Los casos son principalmente primoinfecciones (85%) siendo escasas las recidivas.<sup>13</sup>

### **2.2.1.3. Cuadro clínico**

En la infección por criptococosis abarca principalmente pulmones, sistema nervioso central (SNC) y la forma diseminada. La infección pulmonar es usualmente oligo o incluso asintomática, por lo que el hongo al contar con neurotropismo, tendrá a la meningoencefalitis o meningitis como las primeras y más comunes manifestaciones, entre ellos náusea y vómito (59,1%) cefalea (85,2%) fiebre (59%); y en menor frecuencia, signos meníngeos, alteración del estado mental, alteraciones visuales o pérdida de visión y convulsiones. Esta meningoencefalitis criptocócica es de igual forma, la principal manifestación en pacientes inmunocompetentes, previo diagnóstico por cultivo positivo, examen directo positivo y/o test de antígeno positivo de LCR.

Las manifestaciones de la lesión pulmonar, serán las segundas en frecuencia, aunque estas son más raras. De presentarse estos síntomas, podremos encontrar fiebre, disnea, tos, dolor torácico o hemoptisis, en un rango variable del 18 a 54% de los pacientes.

Si la infección se diera en foco urinario, será comúnmente asintomática, diagnosticándose principalmente por hallazgos de laboratorio como proteinuria, piuria y hematuria. Estos cuadros se asocian principalmente a la presentación diseminada.<sup>14</sup>

### **2.2.1.4. Diagnóstico**

#### **2.2.1.4.1 Examen directo y cultivo**

El examen que es de elección para diagnosticar la criptococosis el líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual está alterado en los pacientes que presentan este diagnóstico (Glucosa baja, presión alta, proteínas altas y leucocitos elevados con predominancia de linfocitos. En el microscopio se observa las blastoconidias encapsuladas, con la técnica de exclusión de tinta china, además también se llega a ver en sangre, esputo, orina, lavado broncoalveolar y secreción prostática.

El agente infectante se puede aislar en hemocultivos al igual que en agar glucosado de sabouraud pero sin actidiona o cicloheximida. La criptococosis se identifica en base a características macroscópicas, las colonias de este hongo crecen entre las 48 a 72 hrs de cultivado con una coloración crema de aspecto mucoso, y si hablamos del aspecto microscópico se observa levaduras encapsuladas. La diferencia entre las especies de la criptococosis se hace en un medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol.

#### **2.2.1.4.2. Histopatología**

En las biopsias para el diagnóstico de criptococosis se utiliza las coloraciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y hematoxilina - eosina (HE), además también pueden usarse otras coloraciones como azul de Alcian, plata-metenamina y mucicarmina de Meyer. Luego de la coloración en el tejido se debe observar zonas quísticas donde se verán levaduras, en estas zonas es mínima la inflamación.

#### **2.2.1.4.3. Pruebas de susceptibilidad antimicóticas**

Con la técnica de microdilución en un caldo estándar se pueden determinar una concentración inhibitoria mínima.

#### **2.2.1.4.4 Pruebas Inmunológicas**

Con la prueba inmunoenzimática (ELISA) se llega a determinar el antígeno de la capsula del *Cryptococcus sp.* En LCR o en suero, además que se usa partículas de látex sensibilizadas contra el *C. neoformans* y con la prueba de inmunocromatográfica de flujo lateral, ambas son pruebas específicas y sensibles tanto semicuantitativas y cualitativas, estas son reactivas en 95% de casos en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos.<sup>15</sup>

#### **2.2.1.4.5 Profilaxis primaria**

Cuando se habla de profilaxis primaria en criptococosis se considera el tratamiento con fluconazol, el cual debe ser administrado por vía oral (VO) diariamente en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y con un número de células CD4+ < 100 $\mu$ L.

#### **2.2.1.4.6. Prevención de la enfermedad**

En pacientes con diagnóstico de VIH el usar la terapia antiretroviral como tratamiento previene la infección de criptococosis, se recomienda realizar un diagnóstico temprano para disminuir la prevalencia de la enfermedad.

Se ha encontrado el antígeno capsular de *C. neoformans* en suero de pacientes VIH positivos con células/CD4+ < 100 $\mu$ L antes de que presenten manifestaciones neurológicas.

#### **2.2.1.5. Tratamiento**

El tratamiento consta de 3 fases, a saber: inducción, consolidación y mantenimiento o profilaxis secundaria.

##### **2.2.1.5.1. Criptococosis diseminada o compromiso del sistema nervioso central**

###### *Fase de inducción*

Anfotericina B 0,7 mg/kg/día intravenosa (IV) + 5 fluocitosina 100 mg/kg/día vía oral (VO) dividida en 4 dosis durante 2 semanas.

La alternativa cuando no se dispone de 5 fluocitosina es: anfotericina B 0,7 mg/kg de peso/día IV + fluconazol 800 mg/día VO durante 2 semanas.

Hay que estar atentos a la toxicidad de la anfotericina B, especialmente la hipocalcemia y la nefrotoxicidad.

###### *Fase de consolidación*

Fluconazol 800 mg/día VO por un mínimo de 8 semanas.

###### *Fase de mantenimiento o profilaxis secundaria*

Fluconazol 200-400 mg/día VO.

Si se presenta intolerancia o resistencia al fluconazol, el tratamiento alternativo incluye itraconazol 200 mg cada 12 h VO, anfotericina B 1 mg/kg peso IV por semana o posaconazol 400 mg cada 12 h VO.

### **2.2.1.5.2. Consideraciones especiales en pacientes virus de la inmunodeficiencia humana positivos**

- 1) Tras iniciar la terapia antimicótica se debe dar un tiempo de espera entre 2 a 10 semanas previo al inicio de la terapia antiretroviral.
- 2) En paciente que tengan un número de células CD4+ > 100 $\mu$ L y cargas virales indetectables o muy bajas durante por lo menos 3 meses seguidos. Tras un año de *terapia antiretroviral y antifúngica, puede ser de elección suspender la profilaxis secundaria.*
- 3) Se tomara como criterio para reiniciar terapia profiláctica con fluconazol, la detección de un conteo < 100 $\mu$ L de CD4.

# **CAPÍTULO III: MATERIAL y MÉTODOS**

### 1.1. Diseño del estudio:

El presente estudio es cuantitativo porque se expresará numéricamente, observacional porque no se realiza una intervención de variables, retrospectivo, ya que se tomará información de años anteriores y analítico casos controles porque se estudiará la relación entre un grupo que presenta la enfermedad y otro que no la presenta en base a la recopilación de datos registrados en las historias clínicas pertenecientes a los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue y cuyo diagnóstico definitivo se haya establecido bajo la codificación internacional CIE -10 con el código B45 (criptococosis) y el CIE – 10 con el código B24 (VIH) incluidos en el período 2010 – 2015.

### 1.2. Variables de estudio:

#### EDAD

**Tipo:** Intervinientes – Numérica - Discontinua

**Naturaleza:** Cuantitativa

**Medición:** De razón

**Indicador:** Paciente

**Unidad de medida:** años

**Instrumento:** Ficha de datos

**Dimensión:** Epidemiológica

**Definición operacional:** Tiempo de vida de los pacientes sometidos a cirugía abdominal en el Centro Medico Naval durante enero a diciembre 2015.

**Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

#### SEXO

**Tipo:** Interviniente - categórica

**Naturaleza:** Cualitativa

**Medición:** Nominal

**Indicador:** Paciente

**Unidad de medida:** Femenino / Masculino

**Instrumento:** Ficha de datos

**Dimensión:** Epidemiológica

**Definición operacional:** Genero de los pacientes sometidos a cirugía abdominal en el Centro Medico Naval durante enero a diciembre 2015.

**Definición conceptual:** Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.

## LUGAR DE PROCEDENCIA

**Tipo:** Independiente

**Naturaleza:** Cualitativa

**Medición:** Nominal

**Indicador:** Distrito

**Unidad de medida:** %

**Instrumento:** Ficha de datos

**Dimensión:** Geografía

**Definición operacional:** Localización de la persona.

**Definición conceptual:** Origen, principio de donde nace o se deriva algo

## CRIPTOCOCOSIS (variable dependiente)

**Tipo:** Dependiente

**Naturaleza:** Cualitativa

**Medición:** Nominal

**Indicador:** Test tinta china

**Unidad de medida:** si / no

**Instrumento:** Ficha de datos

**Dimensión:** Biológica

**Definición operacional:** Personas con test tinta china (+)

**Definición conceptual:** La infección por criptococosis es causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*,

### 1.3. Población de Estudio

Se consideró una población de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de VIH, del cual se seleccionó un grupo de paciente que presenta también el diagnóstico de Criptococosis en el Hospital Hipólito Unanue, perteneciente a la Red de Salud Lima Este durante el periodo 2010-2015.

### 1.4. Selección y tamaño de la población

La población está conformada por 100 pacientes con diagnóstico de VIH que corresponden al total de los pacientes estudiados en este trabajo, en donde se incluyen 50 pacientes que presentan el diagnóstico de "Criptococosis" en el periodo 2010-2015. Que reúnen los criterios de selección.

### **1.5. Tipo de muestreo**

En el presente trabajo de investigación se usó un muestreo aleatorio simple (sorteo).

### **1.6. Unidad de análisis**

Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de VIH y criptococosis en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2010 – 2015, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **1.7. Criterios de Inclusión (casos)**

- a) Pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH y criptococosis en el hospital Hipólito Unanue durante el periodo de estudio.
- b) Pacientes hospitalizados que tengan mayoría de edad durante el periodo de trabajo
- c) Pacientes hospitalizados cuyo lugar de procedencia sea la ciudad de Lima

### **Criterios de inclusión (controles)**

- a) Pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH en el hospital Hipólito Unanue durante el periodo de estudio.
- b) Pacientes hospitalizados que sean mayores de 18 años de edad durante el periodo de trabajo
- c) Pacientes hospitalizados cuyo lugar de procedencia sea la ciudad de Lima

### **1.8. Criterios de Exclusión (casos)**

- a) Pacientes que tengan diagnóstico de inmunosupresión no asociada al virus de VIH
- b) Pacientes con historias clínicas incompletas o ilegibles
- c) Pacientes inmunocompetentes

### **Criterios de Exclusión (controles)**

- a) Pacientes que tengan diagnóstico de inmunosupresión no asociada al virus de VIH.
- b) Pacientes con historias clínicas incompletas o ilegibles
- c) Pacientes inmunocompetentes.

### **3.9 Procedimiento para la recolección de los datos**

La información se recolectó en una ficha de recolección de datos para recopilar toda la información del archivo general de historias clínicas del Hospital, cuyos diagnósticos finales fueron HIV (CIE 10: B24) y criptococosis (CIE 10: B45)

### **3.10. Instrumentos a utilizar y métodos para el Control de la Calidad de Datos**

Se hizo uso de una ficha de recolección de datos. Al final del proceso de recolección se verificará el total de las fichas registradas, luego se revisará que todos los datos requeridos hayan sido registrados en forma adecuada.

La información se mantendrá en archivos de seguridad, específicamente en carpetas con restricción de acceso.

### **3.11. Aspectos éticos**

Todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación médica se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos. Habrá un consentimiento informado para el área de “Archivos Clínicos” que deberá ser firmados previamente a la ejecución del estudio, se cuenta además con aprobación del comité de ética del Hospital y se considerarán los aspectos éticos para la investigación clínica de seres humanos según la declaración de Helsinki - 2013.

### **3.12. Análisis de Resultados:**

#### **i. Métodos de Análisis de Datos**

Se realizará un estudio analítico para determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de Criptococosis en los pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2010 – 2015.

Para probar las hipótesis planteadas se utilizó la prueba Odds Ratio (OR) como la medida de un exceso de riesgo y con el intervalo de confianza (IC) al 95%. Finalmente se estimará la importancia de cada factor de riesgo asociado a la presencia de Criptococosis a través de un modelo de regresión logístico. Los datos serán digitados en SPSS, que incluirán validaciones básicas a fin de reducir el error de digitación.

## **ii. Programas a utilizar para análisis de datos**

El registro de datos que se consignarán en las hojas de recolección de datos que serán procesados utilizando el programa estadístico SPSS V 22.0 y se complementó con programas de Microsoft Office (Microsoft Word y Microsoft Excel)

# **CAPITULO IV: RESULTADOS**

## RESULTADOS

**Tabla N°1: El sexo masculino como factor de riesgo para la criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015.**

### Frecuencia: Sexo

| Sexo     | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido F | 18         | 18,0       | 18,0              | 18,0                 |
| M        | 82         | 82,0       | 82,0              | 82,0                 |
| Total    | 100        | 100,0      | 100,0             | 100,0                |

### Sexo masculino\*Criptococosis tabulación cruzada

Recuento

|           |    | Criptococosis |    | Total |
|-----------|----|---------------|----|-------|
|           |    | No            | Si |       |
| Sexo      | No | 11            | 7  | 18    |
| Masculino | Si | 39            | 43 | 82    |
| Total     |    | 50            | 50 | 100   |

### Estimación de riesgo

|  | Valor | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|--|-------|--------------------------------|----------|
|  |       | Inferior                       | Superior |
| Odds ratio para Sexo_masculino (No / Si) | 1,733 | ,611                           | 4,912    |
| Para cohorte Criptococosis = No          | 1,285 | ,833                           | 1,981    |
| Para cohorte Criptococosis = Si          | ,742  | ,401                           | 1,371    |
| N de casos válidos                       | 100   |                                |          |

En la tabla I, se evidencia que de un total de 100 pacientes, 18 pacientes fueron mujeres y 82 pacientes fueron varones de los cuales 43 tuvieron el diagnóstico de criptococosis. Se consiguió un Odds ratio de 1.733 y con un intervalo de confianza de 95%, se interpreta que efectivamente es un factor de riesgo el sexo masculino para contraer la infección de criptococosis

**Tabla N°2: Edad entre 25 – 35 años como factor de riesgo para la criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015.**

**Frecuencia : Edad**

| Edad              | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido 18-24 años | 7          | 7,0        | 7,0               | 7,0                  |
| 25-35 años        | 56         | 56,0       | 56,0              | 63,0                 |
| 36-52 años        | 20         | 20,0       | 20,0              | 83,0                 |
| 53-63 años        | 9          | 9,0        | 9,0               | 92,0                 |
| 64-74 años        | 5          | 5,0        | 5,0               | 97,0                 |
| 75-90 años        | 3          | 3,0        | 3,0               | 100,0                |
| Total             | 100        | 100,0      | 100,0             |                      |

**Estadísticos: Mediana**

Edad

|         |          |      |
|---------|----------|------|
| N       | Válido   | 100  |
|         | Perdidos | 0    |
| Mediana |          | 36.5 |

**Edad 25 - 35\*Cryptococosis tabulación cruzada**

Recuento

| Edad         |    | Cryptococosis |    | Total |
|--------------|----|---------------|----|-------|
|              |    | No            | Si |       |
| Edad 25 - 35 | No | 23            | 21 | 44    |
|              | Si | 27            | 29 | 56    |
| Total        |    | 50            | 50 | 100   |

**Estimación de riesgo**

|  | Valor | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|--|-------|--------------------------------|----------|
|  |       | Inferior                       | Superior |
| Odds ratio para Edad 25 - 35 (No / Si) | 1,176 | ,534                           | 2,593    |
| Para cohorte<br>Cryptococosis = No     | 1,084 | ,733                           | 1,604    |
| Para cohorte<br>Cryptococosis = Si     | ,922  | ,618                           | 1,374    |
| N de casos válidos                     | 100   |                                |          |

En la tabla II, se evidencia que de un total de 100 pacientes, 56 pacientes se encuentran entre el rango de edad de estudio y 29 tuvieron el diagnóstico de cryptococosis, además presentó un Odds ratio de 1.176 y con un intervalo de confianza de 95%, se interpreta que es un factor de riesgo estar en el rango de 25 – 35 años para contraer la cryptococosis.

**Tabla N°3: Lugar de procedencia como factor de riesgo para la criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2010 – 2015.**

**Frecuencia: Lugar de procedencia**

| Lugar de procedencia   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Ate Vitarte     | 9          | 9,0        | 9,0               | 9,0                  |
| Chaclacayo             | 1          | 1,0        | 1,0               | 10,0                 |
| El Agustino            | 31         | 31,0       | 31,0              | 41,0                 |
| La Molina              | 3          | 3,0        | 3,0               | 44,0                 |
| La Victoria            | 8          | 8,0        | 8,0               | 52,0                 |
| Lima                   | 3          | 3,0        | 3,0               | 55,0                 |
| Pachacamac             | 1          | 1,0        | 1,0               | 56,0                 |
| Rimac                  | 4          | 4,0        | 4,0               | 60,0                 |
| San Juan de Lurigancho | 29         | 29,0       | 29,0              | 89,0                 |
| San Miguel             | 1          | 1,0        | 1,0               | 90,0                 |
| Santa Anita            | 10         | 10,0       | 10,0              | 100,0                |
| Total                  | 100        | 100,0      | 100,0             |                      |

**Lima este\*Cryptococosis tabulación cruzada**

Recuento

|              | Cryptococosis |    | Total |
|--------------|---------------|----|-------|
|              | No            | Si |       |
| Lima este No | 11            | 9  | 20    |
| Si           | 39            | 41 | 80    |
| Total        | 50            | 50 | 100   |

### Estimación de riesgo

|                                     | Valor | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|-------------------------------------|-------|--------------------------------|----------|
|                                     |       | Inferior                       | Superior |
| Odds ratio para Lima_este (No / Si) | 1,285 | ,480                           | 3,437    |
| Para cohorte Criptococosis = No     | 1,128 | ,715                           | 1,779    |
| Para cohorte Criptococosis = Si     | ,878  | ,517                           | 1,491    |
| N de casos válidos                  | 100   |                                |          |

En la tabla nº 3, se evidencia que de un total de 100 pacientes, 80 pacientes tiene como lugar de procedencia los distritos que pertenecen a Lima este y de los cuales 41 pacientes presentan criptococosis, cuenta con un Odds ratio de 1.285 y con un intervalo de confianza de 95% y se interpreta que el lugar de procedencia es factor de riesgo para contraer la criptococosis.

# **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa que ha visto su incidencia incrementarse en la actualidad debido al crecimiento de casos de pacientes VIH, que a su vez se asocia a las pobres condiciones socioeconómicas y a la falta de conocimiento de esta infección en Perú.

La criptococosis es un tema poco estudiado en nuestro medio, se encuentra poca información actualizada sobre esta enfermedad y sobre su prevención en pacientes con riesgo a contraerla, aunque dan a conocer información sobre el VIH y sus medios de contagio, además de información del tratamiento del TARGA, pero no de las complicaciones que pueden ocurrir si el paciente inmunosuprimido no sigue día a día su tratamiento antirretroviral, o no toma conciencia de las complicaciones que puede llegar a tener y deja de lado su tratamiento.

Es importante reconocer los factores de riesgo de la criptococosis a fin de informar y prevenir sobre esta enfermedad a pacientes inmunosuprimidos para que sigan con su tratamiento, como ya se explicó en el párrafo anterior, y sobre todo que sean datos actuales ya que por ese motivo se realizó este trabajo.

En este trabajo se estudia los factores de riesgos asociados a la presencia de criptococosis (edad, sexo y lugar de procedencia) en pacientes que presentan VIH, los cuales son la población estudiada (100 pacientes) y de estos 50 pacientes presentan criptococosis, los datos obtenidos fueron recolectados en ficha de datos de historias clínicas en el periodo establecido por este trabajo y fueron analizados en programas informáticos especializados (SPSS para comprobar validar y analizar si las variables estudiadas son factores de riesgo de la criptococosis.

En la investigación encontramos que de un total de 100% pacientes con diagnóstico de VIH 18% de pacientes fueron mujeres y 82% de pacientes fueron varones, de los cuales 43% tuvieron el diagnóstico de criptococosis en comparación con 7% pacientes portadoras de VIH y con criptococosis, este resultado es similar al de Jairo Lizarazo y colaboradores<sup>5</sup> Sobre la prevalencia del sexo masculino es mayor que del femenino, ellos encontraron que 82,7% eran hombres en su estudio y 78,1% de los pacientes que estudiaron presentaron diagnósticos de criptococosis y VIH, otro estudio que corrobora la prevalencia del sexo masculino como factor de riesgo es el de L. Monaco, y N. Tamayo Antabak<sup>7</sup> en el cual nos informa que en su estudio de 106 pacientes, 75 varones presentaron criptococosis y VIH a diferencia de 31 mujeres que tuvieron los mismos diagnósticos.

En el trabajo de Diego Ávila Sánchez y Manuel Antonio Villalobos Zúñiga<sup>8</sup> el sexo predominante fue el masculino con 78,8% y trabajo de Stefany Agudelo-

Gonzalez y colaboradores<sup>4</sup> encuentra un 72.7% que fueron sexo masculino, ambos trabajos también son similares en la prevalencia del sexo masculino es el más frecuente en los pacientes con criptococosis.

Con respecto a la variable edad, se seleccionó un rango de edad de 25 – 35 años para este estudio y que dentro de este se encontraron pacientes que abarcan desde 18 a 88 años y en los resultados de este trabajo de un total de 100 pacientes portadores de VIH, 56 pacientes se encuentran en el rango de 25 - 35 años y de estos pacientes 29 tuvieron el diagnóstico de criptococosis, a comparación de 21 pacientes que presentan ambas enfermedades infecciosas. En el estudio de Stefany Agudelo-Gonzalez y colaboradores<sup>4</sup> que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 38,6 años, en comparación con nuestro estudio que la edad promedio de 36.5 años, en el trabajo de L. S. Monaco, N. Tamayo Antabak<sup>7</sup> presenta una mediana de 34 años, a diferencia de este trabajo de investigación, haciendo ver que la edad para la infección de criptococosis en nuestro medio se encuentra entre el rango de edad que está en la bibliografía.

Cuando se habla de lugar de procedencia como factor de riesgo en los estudios realizados en otros países refieren que se da esta infección en países que tengan climas tropicales como expone Sanfelice F<sup>12</sup>, El Perú es un país con diferentes climas y por eso es que este hongo puede reproducirse en nuestro medio, para este estudio se separó a los pacientes que pertenecieran a los distritos de Lima este de los que pertenecieran a otros, ya que se tomó en cuenta que el Hospital en donde se realizó este trabajo de investigación es un Hospital de referencia para los distritos de Lima este (El Agustino, Santa Anita, San Juan de Lurigancho, Chaclacayo, Ate Vitarte, etc.).

En los resultados se evidencia que de los 100 pacientes estudiados 80 pacientes son procedentes de los distritos pertenecientes a Lima este y 20 pacientes restantes pertenecen a otros distritos como La Molina, Cercado de Lima, La Marina, etc. Y que de los 80 pacientes con VIH y pertenecientes a Lima este 41 pacientes presentan también criptococosis en comparación a 39 pacientes que presentan solo VIH, nos da a conocer que hay presencia de criptococosis en pacientes que habitan en estos distritos. No se ha encontrado datos para comparar estos resultados con trabajos nacionales similares, es por esto que este estudio está actualizando los datos que se tienen de la criptococosis en estudios anteriores y es además una base para próximo estudios de esta índole, a comparación de las otras variables que se ven en trabajos sobre criptococosis en otros países.

La criptococosis es una enfermedad infecciosa que se da en pacientes portadores del VIH y gracias a este estudio se aportan 3 factores para la infección por criptococosis en el Perú, el primero es el predominio de sexo masculino en esta enfermedad, el segundo es el rango de 25 a 35 años de edad y el tercero es el lugar de procedencia de estos pacientes, los tres factores obtuvieron un Odds Ratio  $>1$ , por lo cual se convierten en factores de riesgo de la criptococosis y esto se refuerza con los trabajos antes mencionados en este estudio y es un trabajo que aporta a seguir con estudios sobre esta infección en el Perú.

# **CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## Conclusiones

- Se Determinó que el rango de edad entre 25 – 35 años es un factor de riesgo asociado a criptococosis en la población estudiada.
- Se Estableció que el sexo masculino es un factor de riesgo en pacientes con diagnóstico de VIH asociados a la criptococosis en el hospital Hipólito Unanue en el periodo 2010- 2015,
- Se Determinó que el lugar de procedencia de Lima este es un factor de riesgo asociado a criptococosis en la población estudiada.

## Recomendaciones

- Se recomienda el realizar mayores estudios acerca de la criptococosis, dada la poca información respecto a este tema en nuestro medio, ya que en otros países se cuenta con bases actualizadas y se compara la incidencia de la infección.
- Se recomienda realizar prevención de esta infección en pacientes portadores de VIH, especialmente en los varones entre 25 a 35 años, ya que son el grupo con mayor incidencia de esta patología.
- Se recomienda realizar campañas de educación y prevención de la infección por VIH y explicar el beneficio de seguir con el tratamiento (TARGA) para evitar infecciones oportunista como la criptococosis en los distritos con clases socioeconómicas bajas, ya que son los que presentan mayor número de casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dromer F. Epidemiological working groups of ECMM. *Mycology Newsletter* 1997; 0: 6-7.
2. Elizabeth Castañeda y Jairo Lizarazu, Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis, *Infecto*. 2012; 16(sulp 3): 123-125
3. Oscar Vázquez Tsuji y colaboradores, Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26 (1):18-28.
4. Stefany Agudelo-Gonzalez y colaboradores, Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio*. 2015; 19 (2):52-59.
5. Jairo Lizarazu y colaboradores, Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de encuesta nacional, 1997-2005, *Biomédica* 2007; 27:94-109.
6. María del Rosario Castro Soto y Hebe Córdova Arancibia, Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH/SIDA y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. *Gac Med Bol* 2014; 37 (2):64-67.
7. L. S. Monaco, N. Tamayo Antabak, Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. *Revista Argentina de Microbiología* (2008) 40: 218-221.
8. Diego Ávila Sánchez y Manuel Antonio Villalobos Zúñiga, 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 Año 2016 Vol 1 N4*.
9. Mercedes Tello y colaboradores, Criptococosis. *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):147-153.
10. Manuel E. Moreno-Sánchez y colaboradores, Manifestaciones cutáneas de criptococosis diseminada en un paciente con VIH/SIDA. *Dermatol Perú* 2007; 17 (3): 184-192.
11. Francisca Colom, Susana Frases y colaboradores, Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 99-104.
12. Sanfelice F, Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti che, 1894.
13. Buschke A., Über eine durch coccidi en hervergerufene kranheit des menshen. *Dtsc. Med. Wochenschr* 1895.
14. Busse O., Über parasitare zellein schlüsse und ihre züchtung. *Zentralbl. Bakteriol* 1894; 16:175-180.
15. Curtis F., Contribution à l'étude de la saccharomyose humaine. *Ann. Inst. Pasteur*. 1896; 10: 449-468.

16. Vuillemin P., Les blastomycètes pathogènes. Rev. Gen. Sci. Pures Appl 1901; 12: 732-751.
17. Hansemann D. Von, Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefe. Verh. Dtsch. Ges. Pathol 1905; 9: 21-24.
18. Stoddard, J.L., and E. C. Cutler, Torula infection in man. Rockefeller Institute for Medical Research, Monograph n° 6 1916: 1-98.
19. Benham R.W., Cryptococci, their identification by morphology and serology. J. Infect. Dis. 57 1935: 255-274.
20. Evans E.E. The antigenic composition of *Cryptococcus neoformans*. I A serologic classification by means of the capsular and agglutination reactions. J. Immunol. 64 1950: 423-430.
21. Wilson, D. E., J.E. Bennett and J. W. Bailey. Serologic grouping of *Cryptococcus neoformans*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127 1968: 820-823.
22. Emmons C. W., Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. J. Bacteriol. 62 1951: 685-690.
23. Staib F., Vogelkot, ein Näs substrat für die Gattung *Cryptococcus*. Zentrabl. Bakteriol. 186 1962: 233-247.
24. Kwon-Chung, K. J., A new genus, *Filobasidiella* the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. Mycologia. 67 1975: 1197-1200.
25. Ellis, D. H., and T.J. Pfeiffer. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J.Clin. Microbiol. 28 1990: 1642-1644.
26. Patrick R. Murray y colaboradores, Microbiología médica sexta edición 2010.

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS N°1

La presente ficha de recolección de datos será utilizada con el fin de obtener los datos en las historias clínicas de los pacientes que han sido diagnosticados con VIH y criptococosis en el periodo 2010 - 2015 en el hospital Hipólito Unanue.

| N° | Nombre y Apellidos | Numero de Historia clínica | Sexo | Edad | Desnutrición Si/No | Lugar de procedencia |
|----|--------------------|----------------------------|------|------|--------------------|----------------------|
| 1  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 2  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 3  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 4  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 5  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 6  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 7  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 8  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 9  |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 10 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 11 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 12 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 13 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 14 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 15 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 16 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 17 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 18 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 19 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 20 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 21 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 22 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 23 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 24 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 25 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 26 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 27 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 28 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 29 |                    |                            |      |      |                    |                      |
| 30 |                    |                            |      |      |                    |                      |

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividades                               | Tiempo (Semanas) |      |   |   |   |       |   |   |   |       |    |        |    |    |            |    |
|---|------------------|------|---|---|---|-------|---|---|---|-------|----|--------|----|----|------------|----|
|   | Abril            | Mayo |   |   |   | Junio |   |   |   | Julio |    | Agosto |    |    | Septiembre |    |
|   | 1                | 2    | 3 | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 | 10    | 11 | 12     | 13 | 14 | 15         | 16 |
| <b>Selección del tema</b>                 | x                | x    |   |   |   |       |   |   |   |       |    |        |    |    |            |    |
| <b>Revisión bibliográfica</b>             |                  |      | x | x |   |       |   |   |   |       |    |        |    |    |            |    |
| <b>Planteamiento del problema</b>         |                  |      |   | x | x |       |   |   |   |       |    |        |    |    |            |    |
| <b>Elaboración Marco teórico</b>          |                  |      |   |   |   | x     | x |   |   |       |    |        |    |    |            |    |
| <b>Diseño Metodológico</b>                |                  |      |   |   |   |       |   | x | x |       |    |        |    |    |            |    |
| <b>Entrega y aprobación del protocolo</b> |                  |      |   |   |   |       |   |   |   | x     | x  |        |    |    |            |    |
| <b>Recolección de datos</b>               |                  |      |   |   |   |       |   |   |   |       |    | x      | x  | x  |            |    |
| <b>Procesamiento de la información</b>    |                  |      |   |   |   |       |   |   |   |       |    |        | x  | x  |            |    |
| <b>Preparación del informe final</b>      |                  |      |   |   |   |       |   |   |   |       |    |        |    | x  | x          |    |
| <b>Presentación del trabajo</b>           |                  |      |   |   |   |       |   |   |   |       |    |        |    |    |            | x  |

## HORAS DE INTERVENCIÓN

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>Horas de intervención (*)</b> | Contreras |
| <b>Teóricas</b>                  | 15h       |
| <b>Prácticas</b>                 | 20h       |
| <b>Recolección de datos</b>      | 18h       |
| <b>Tabulación/Codificación</b>   | 14h       |
| <b>Análisis de resultados</b>    | 22h       |

(\*) Horas realizadas hasta la elaboración de la Tesis

## PRESUPUESTO

|                           | <b>UND</b> | <b>CANT</b> | <b>COSTO</b>       | <b>SUBTOTAL</b>   |
|---------------------------|------------|-------------|--------------------|-------------------|
| <b>CURSO DE TESIS</b>     | UND        | 1           | S/ 5000.00         | S/ 5000.00        |
| <b>PERSONAL</b>           | UND        | 1           | S/ 500.00          | S/ 500.00         |
| <b>PASAJE</b>             | UND        | 150         | S/ 5.00            | S/ 700.00         |
| <b>ALMUERZO</b>           | UND        | 150         | S/ 10.00           | S/ 1500.00        |
| <b>CUADERNO DE APUNTE</b> | UND        | 1           | S/ 7.00            | S/ 7.00           |
| <b>LAPICEROS</b>          | UND        | 5           | S/ 2.50            | S/ 12.50          |
| <b>HOJAS BOND</b>         | UND        | 500         | S/ 20.00           | S/ 20.00          |
| <b>COPIAS</b>             | UND        | 80          | S/ 0.10            | S/ 8.00           |
| <b>IMPRESIONES</b>        | UND        | 100         | S/ 0.20            | S/50              |
| <b>ESPIRALADO</b>         | UND        | 3           | S/ 5.00            | S/15.00           |
| <b>SOLICITUD URP</b>      | UND        | 1           | S/ 20.00           | S/ 20.00          |
| <b>CD'S</b>               | UND        | 1           | S/20.00            | S/ 20.00          |
| <b>EMPASTADOS</b>         | UND        | 4           | S/100.00           | S/100.00          |
|                           |            |             | <b>COSTO TOTAL</b> | <b>S/ 7970.50</b> |