

TESIS DE GRADO

ESPECIALIZACION: MEDICINA INTERNA

TEMA:

TINTA CHINA EN ORINA COMO METODO DE DIAGNOSTICO EN
CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA ASOCIADO A VIH/SIDA.

ESTUDIO TRANSVERSAL REALIZADO EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "JOSE RODRIGUEZ M."

DURANTE EL AÑO 2009

AUTOR:

MD. HECTOR JHONJOY CHIANG WONG

DIRECTOR DE POSTGRADO MEDICINA INTERNA

DR. ALFREDO ESCALA MACCAFERRI

DIRECTOR DE TESIS

DR. DANIEL TETTAMANTI MIRANDA

2010



INDICE

2. INTRODUCCION.....	6
2.1 PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.1 DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	11
4. OBJETIVOS Y PROPOSITOS.....	17
4.1 PROPOSITOS.....	17
4.2 OBJETIVOS GENERALES.....	17
4.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	17
5. FUNDAMENTACION TEORICA.....	18
5.1 REVISION BIBLIOGRAFICA.....	18
5.1.1 PATOGENESIS.....	20
5.1.2 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	23
5.1.3 DIAGNOSTICO.....	29
5.2 ASPECTOS RELEVANTES DEL PROBLEMA Y SU INCIDENCIA.....	34
5.3 ESQUEMA DE LOS ASPECTOS MAS SOBRESALIENTES.....	35
5.4 DEFINICION DE TERMINOS QUE SE UTILIZARAN EN LA INVESTIGACION.....	36
6. HIPOTESIS.....	37
7. VARIABLES.....	38

8. METODOLOGIA.....	39
8.1 METODOS.....	39
8.2 TECNICOS.....	39
8.3 UNIVERSO Y MUESTRAS.....	39
8.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	40
9.- PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS.....	41
9.1 PRESENTACION: CUADROS - GRAFICOS.....	41
9.2 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.....	41
9.3 ANALISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CON LA VARIABLE PRINCIPAL	53
9.4 DISCUSION.....	57
10.- PLAN ADMINISTRATIVO FINANCIERO.....	60
11.- CRONOGRAMAS.....	61
12.- LIMITACION DE ESTUDIO.....	62
13.- CONCLUSIONES.....	63
14.- RECOMENDACIONES.....	64
15.- BIBLIOGRAFIA.....	65
16.- ANEXOS.....	70
17.- RESUMEN DE TRABAJO.....	74

2. INTRODUCCION

2.1 PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

La proporción de pacientes con VIH/SIDA en el Ecuador sigue intensificándose de manera descontrolada; este problema de salud pública requiere acciones urgentes al respecto, ya que de lo contrario en unos pocos años se habrá consolidado como una epidemia muy difícil de contener.

La batalla contra el VIH/SIDA no solamente se fundamenta en encontrar los medios que posibiliten su eventual cura; sino en una lucha constante en contra de ideas, tabúes, discriminaciones y estigmas.

El primer caso de SIDA en el Ecuador fue notificado en el año de 1984. Un total de 12246 personas fueron reportadas hasta diciembre de 2007; de los cuales 4.640 presentaron el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y 1947 personas fallecieron. (1). Investigaciones aisladas indican que estas cifras oficiales no evidencian la severidad de la epidemia.

En el año 2007 se documentaron 2413 casos nuevos de los cuales 1858 son VIH positivo y 555 se clasificaron como casos SIDA; el número de casos nuevos es un indicador de las necesidades existentes tanto en el sector sanitario como en el social. (1).

Durante el año 2009, el hospital de Infectología “José Rodríguez Maridueña” registró 1637 casos nuevos de VIH/SIDA, de los cuales 636 pacientes fueron evaluados en hospitalización y 1001 pacientes por la consulta externa. (CUADRO No. 1). El registro de admitidos al hospital

correspondió a 1022 pacientes, de los cuales solo 386 eran subsecuentes. (CUADRO No. 2). La Tuberculosis sigue siendo la infección oportunista que prevalece en nuestro país; y esto se fundamenta en que el VIH incrementa la susceptibilidad de la tuberculosis aguda sea por infección primaria, por activación de infección latente, o por la re-infección con nuevas cepas del bacilo tuberculoso. (1,2).



HOSPITAL INFECTOLOGIA "DR. JOSE RODRIGUEZ M"
 NUMERO DE CASOS NUEVOS Y SUBSECUENTES VIH/SIDA
 EN HOSPITALIZACION Y CONSULTA EXTERNA 2009

	TOTAL		HOSPITALIZACION		CONSULTA EXTERNA	
TOTAL	NUEVOS	SUBSECUENTES	NUEVOS	SUBSECUENTES	NUEVOS	SUBSECUENTES
14274	1637	12637	636	386	1001	12251
ENERO	128	1065	50	39	78	1026
FEBRERO	106	889	48	30	58	859
MARZO	153	1106	57	30	96	1076
ABRIL	178	1104	70	35	108	1069
MAYO	120	688	42	32	78	656
JUNIO	127	790	37	30	90	760
JULIO	128	1343	38	29	90	1314
AGOSTO	154	860	53	20	101	840
SEPTIEMBRE	146	1235	63	27	83	1208
OCTUBRE	134	1552	47	37	87	1515
NOVIEMBRE	80	1069	50	41	30	1028
DICIEMBRE	183	936	81	36	102	900

CUADRO NUMERO 1

FUENTE: DPTO DE INFORMACION Y ESTADISTICA HOSP.
 INFECTOLOGIA

ELABORADO: MD HECTOR CHIANG W.



HOSPITAL INFECTOLOGIA "JOSE RODRIGUEZ MARIDUENA"
NUMERO Y PORCENTAJES DE CASOS NUEVOS Y SUBSECUENTES VIH/SIDA
EGRESADOS EN EL HOSPITAL Años 1985-2009

Años	CASOS NUEVOS		SUBSECUENTES		TOTAL		DEFUNCIONES
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE	
TOTAL	5239	62,5	3122	37,5	8361	100	2149
1985	1	100	0	0	1	100	0
1986	2	100	0	0	2	100	1
1987	12	75	4	25	16	100	4
1988	9	69,2	4	30,8	13	100	4
1989	8	100	0	0	8	100	6
1990	23	85,2	4	14,8	27	100	10
1991	28	66,7	14	33,3	42	100	14
1992	43	69,4	19	30,6	62	100	18
1993	58	77,3	17	22,7	75	100	33
1994	63	69,2	28	30,8	91	100	26
1995	78	59,1	54	40,9	132	100	35
1996	108	55,1	88	44,9	196	100	50
1997	118	58,7	83	41,3	201	100	52
1998	114	67,1	56	32,9	170	100	38
1999	189	68,7	86	31,3	275	100	84
2000	193	62,3	117	37,7	310	100	85
2001	265	58,8	186	41,2	451	100	125
2002	348	63,5	200	36,5	548	100	148
2003	375	57	283	43	658	100	172
2004	424	59,2	292	40,8	716	100	195
2005	480	66,3	244	33,7	724	100	177
2006	568	64,3	316	35,7	884	100	223
2007	509	61,2	323	38,8	832	100	198
2008	587	53	318	35,1	905	100	206
2009	636	56,2	386	37,8	1022	100	245

CUADRO NUMERO 2

FUENTE: DPTO DE INFORMACION Y ESTADISTICAS HOSP. INFECTOLOGIA

ELABORADO POR: MD HECTOR CHIANG WONG

En lo referente a los casos nuevos, de los 636 pacientes que fueron admitidos en el hospital: 475 eran de género masculino y 161 de género femenino. (CUADRO No 3); siendo el rango prevalente de edad entre los 15 y los 44 años. (CUADRO No 4).



**CASOS NUEVOS VIH/SIDA POR GENERO EGRESADOS DEL HOSPITAL
"DR JOSE DANIEL RODRIGUEZ" Años 1985-2009**

Años	TOTAL	SEXO		DEFUNCIONES
		MASCULINO	FEMENINO	
TOTAL	5239	4130	1109	2149
1985	1	1	0	0
1986	2	2	0	1
1987	12	12	0	4
1988	9	9	0	4
1989	8	7	1	6
1990	23	22	1	10
1991	28	25	3	14
1992	43	38	5	18
1993	58	51	7	33
1994	63	51	12	26
1995	78	69	9	35
1996	108	97	11	50
1997	118	103	15	52
1998	114	102	12	38
1999	189	151	38	84
2000	193	161	32	85
2001	265	216	49	125
2002	348	276	72	148
2003	375	271	104	172
2004	424	342	82	195
2005	480	392	88	177
2006	568	443	125	233
2007	509	399	110	198
2008	587	415	172	206
2009	636	475	161	245

CUADRO NUMERO 3

FUENTE: DPTO DE INFORMACION Y ESTADISTICA HOSP. INFECTOLOGIA

ELABORADO: MD HECTOR CHIANG WONG



**CASOS NUEVOS VIH/SIDA POR EDAD EGRESADOS DEL HOSPITAL
"DR JOSE DANIEL RODRIGUEZ" Años 1985-2009**

Años	TOTAL	GRUPO DE EDAD			DEFUNCION
		<15	15-44	45 Y MAS	
TOTAL	5239	8	4275	956	2149
1985	1	0	1	0	0
1986	2	0	2	0	1
1987	12	0	9	3	4
1988	9	0	8	1	4
1989	8	0	6	2	6
1990	23	0	19	4	10
1991	28	0	26	2	14
1992	43	0	36	7	18
1993	58	0	47	11	33
1994	63	0	54	9	26
1995	78	1	62	15	35
1996	108	1	95	12	50
1997	118	0	106	12	52
1998	114	0	97	17	38
1999	189	0	166	23	84
2000	193	0	166	27	85
2001	265	5	266	34	125
2002	348	1	287	60	148
2003	375	0	297	78	172
2004	424	0	355	69	195
2005	480	0	417	63	177
2006	568	0	443	125	223
2007	509	0	437	72	198
2008	587	0	438	149	206
2009	636	0	475	161	245

CUADRO NUMERO 4

FUENTE: DPTO DE INFORMACION Y ESTADISTICA HOSP. INFECTOLOGIA

ELABORADO: MD HECTOR CHIANG WONG

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 DELIMITACION DEL PROBLEMA

En el Hospital de Infectología “José Rodríguez M.” de Guayaquil se ha constatado un considerable número de pacientes HIV/SIDA con criptococosis como condición indicadora.

Durante el año 2009 (última actualización hasta el mes de octubre) egresaron del hospital 77 casos de criptococosis diseminada como enfermedad oportunista (CUADRO No.5); ocupando el cuarto lugar en cuanto a registro estadístico después de la tuberculosis (en todas sus presentaciones clínicas), histoplasmosis diseminada y toxoplasmosis cerebral. Complementariamente la criptococosis se registra en el sexto lugar dentro de los motivos de ingresos de los pacientes con VIH/SIDA a este nosocomio; situándose subsiguiente a las admisiones por enterocolitis y cuadros de neumonía.

La elevada frecuencia de criptococosis como enfermedad asociada al SIDA en países en vías de desarrollo como el nuestro, se correlaciona con una mayor exposición a fuentes de infección. Esto se explica por la abundancia de deposiciones tanto de palomas como de otras aves. Según algunos autores este hongo no suele aislarse en deyecciones recientes, pero si en las acumuladas y secas existentes en palomares, aleros de edificios, áticos, balcones de casas abandonadas, lugares sombríos, maderas contaminadas, y calles sin asfaltar (3,4).



ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH/SIDA EGRESOS HOSPITALARIOS
CORRESPONDIENTES AL AÑO 2009.
HOSPITAL INFECTOLOGIA "DR JOSE DANIEL RODRIGUEZ"

Morbilidad	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	TOTAL
VIH/SIDA	89	78	87	105	74	67	67	73	90	85	91	117	1023
FALLECIDOS	22	24	20	27	20	21	11	16	27	20			208
TOTAL ENF. OPORT.	156	150	140	190	127	113	118	133	149	150			1426
TB (TODAS LAS FORMAS)	33	30	24	33	26	25	29	23	29	26			278
HISTOPLASMOSIS	18	20	19	18	15	7	8	17	16	10			148
TOXOPLASMOSIS	13	11	11	17	10	10	16	12	17	12			129
ENTEROCOLITIS	16	10	15	14	8	4	8	12	11	16			114
NEUMONIA	5	7	9	24	10	8	10	9	11	4			97
CRIPTOCOCOSIS	5	8	9	13	9	11	5	3	9	5			77
SINDROME CONSUMO	7	6	7	10	10	2	3	2	7	4			58
ANEMIA	7	3	2	12	4	4	3	5	9	1			50
SHOCK SEPTICO	2	0	7	5	5	3	0	0	3	2			27
NEUMOCITOSIS	5	7	5	1	0	0	2	7	1	2			30
CANDIDIASIS	4	0	4	5	2	0	1	4	2	3			25
MICOSIS	3	5	2	2	0	1	2	0	2	2			19
SHOCK HIPOVOLEMICO	3	4	0	0	3	2	1	0	0	0			13
GASTROENTERITIS	0	0	0	5	1	3	1	2	0	0			12
INSUFICIENCIA RENAL	0	1	1	1	3	2	1	2	1	2			14
DERRAME PLEURAL	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1			12
ACIDOSIS METABOLICA	0	1	1	0	2	2	0	2	0	0			8
SEPSIS	2	1	1	0	1	1	0	0	2	1			9
LINFOMA	1	1	0	0	2	2	0	1	0	0			7
SIFILIS	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0			6
INSUF. RESPIRATORIA	7	6	3	3	4	2	2	0	0	1			28
LAS DEMAS	21	28	16	26	10	23	25	31	27	58			265

CUADRO NUMERO 5

FUENTE: DPTO INFORMACION Y ESTADISTICA DE HOSPITAL DE INFECTOLOGIA

ELABORADO: MD HECTOR CHIANG WONG

La exclusiva presencia de las aves no debe considerarse un riesgo sanitario, el *Cryptococcus neoformans* es un saprófito de un buen número de especies aviarias, pero parece que son los excrementos de estos animales los que constituyen un hábitat importante para esta levadura patógena. (5). Esta patología tiene la particularidad de acontecer también en pacientes inmunocompetentes (6,21).

La correlación clínica-epidemiológica del paciente sigue constituyendo un factor imperante en la toma inicial de resoluciones ante un eventual cuadro de criptococosis. Sin un tratamiento anti fúngico específico las tasas de mortalidad en meningoencefalitis criptocócica en VIH/SIDA alcanzan el 100% dentro de las dos semanas después del inicio de la presentación clínica; resaltando también que la infección por criptococo puede ser fatal en pacientes tratados con terapia antifúngica efectiva, si el huésped no tiene un competente sistema inmune dependiente de las células T. (7, 16,36)

En esta entidad hospitalaria, el examen microscópico de la levadura y el cultivo se erigen como los medios de diagnóstico para identificar al *Cryptococcus*. Los cultivos en sangre son positivos en un 50 a 70% de los casos; mientras que los cultivos en LCR son positivos en 95% de los casos (8,9). El crecimiento del hongo es un proceso extremadamente lento, en pacientes fase SIDA pueden estar disponibles en dos semanas, en otros puede demorar de cuatro hasta seis semanas para crecer.

La detección del antígeno polisacárido capsular para criptococo en sangre o en LCR constituye el test serológico más útil para el diagnóstico de esta patología por su sensibilidad y especificidad (3, 4, 10, 11,12). La sensibilidad del antígeno polisacárido para criptococo es entre 93 y el 100 por ciento (Látex); y su especificidad entre 93 a 98 por ciento (Látex) (8, 12, 13,14). El antígeno para criptococo se lo puede disponer tanto para diagnóstico como para monitorización terapéutica (19). La limitada aplicación del método en nuestro medio radica en su poca disponibilidad y costo.

La falta de un método de diagnóstico específico, eficaz, rápido y económico para criptococosis en este sanatorio, nos conlleva a buscar métodos alternativos que evidencien un reconocimiento precoz del germen.

El método de tinta china en orina se fundamenta en el hecho de que entre los órganos infectados prominentemente por el *Cryptococcus* se encuentra el tracto urinario. (7,13). El mayor tropismo en las infecciones por *C. neoformans* y *C. gatti* está en el Sistema Nervioso Central y en el pulmón (15,16). Pero la literatura nos evidencia la presencia de otros órganos infectados como piel, próstata, y ojos (20) Inclusive hay reportes de osteomielitis vertebral por criptococo, lo cual es excepcional (6,20). Órganos como la próstata se establecen como reservorio de *Cryptococcus* aún después del tratamiento exitoso y puede ser el principio de las habituales reagudizaciones de esta afección (3,20). Muchos consideran a la próstata como un “santuario protector” de las levaduras. (20).

La visualización microscópica del *Cryptococcus* en cualquier fluido (LCR, esputo, orina) con la ayuda de tinciones apropiadas nos establece una sensibilidad por arriba del 80% en pacientes con criptococosis relacionada con AIDS. (8,13). Las preparaciones con tinta china son aplicables en cualquier espécimen clínico (su fluido ideal es en LCR); siendo su objetivo principal la detección de la cápsula polisacárida extracelular del hongo. Los falsos negativos pueden sobrevenir en algunos organismos criptococócicos que poseen cápsulas pequeñas.

Por otro lado, la evidencia de falsos positivos se cimienta en que los leucocitos pueden ser erróneamente considerados levaduras; el reconocimiento se diferencia porque los leucocitos tienen un filo irregular alrededor del halo (12).

En la práctica clínica la orina constituye un fluido excepcional de indagar en criptococosis diseminada debido a que el paciente regularmente ingresa por manifestaciones neurológicas y respiratorias. Esto implica a que el abordaje inicial se encauce en las muestras de líquido cefalorraquídeo o de esputo.

En un trabajo difundido por Kiertiburanakul en el 2004, concluyó que las infecciones fúngicas del tracto urinario instituyen una presentación relativamente infrecuente. Criptococuria ha sido fortuitamente contemplada en la práctica clínica. La proteinuria y la presencia de levaduras puede ser la clave de que exista criptococos en orina; y ulteriores indagaciones pueden permitir el temprano diagnóstico y tratamiento. (10).

El departamento de Microbiología del Hospital de Infectología “José Rodríguez M.” se fundamenta en las siguientes normas para el examen directo y procesamiento de las muestras de LCR y orina en el diagnóstico de criptococosis diseminada:

1. Las muestras de LCR u orina se centrifugan de 15 a 20 minutos a 3500 gramos. Con una cantidad mínima de 1 cc en el caso del LCR, y de 10 cc en caso de orina.
2. Se prescinde del sobrenadante y se trabaja con el sedimento respectivo.
3. Se realizan preparaciones tanto en fresco como con tinta china.
4. Sobre una lámina portaobjeto colocamos una gota del sedimento centrifugado y una gota de tinta china.
5. Aplicamos una lámina cubreobjetos de tal forma que se mezcle la gota del sedimento con la tinta china. En el caso del examen en fresco se pone sólo la gota del sedimento y la lámina cubreobjetos.
6. Se examina la preparación a través del microscopio con un objetivo de 10X, evaluando la presencia de formas levaduriformes encapsuladas.
7. Al detectarlas luego se las observa con objetivo de 40 X.

El desafío principal es desarrollar métodos (no basados en cultivos) rápidos y seguros que permitan un diagnóstico e iniciación temprana de una terapia antifúngica idónea. Las nuevas metodologías se centralizan en la detección de antígenos, inmunoglobulinas fungo-específicas y técnicas moleculares. (12)

4.- PROPOSITOS Y OBJETIVOS

4.1 PROPOSITOS

- Sistematizar la detección de tinta china en orina como un método de diagnóstico eficaz, rápido, económico y de fácil acceso en pacientes con sospecha de criptococosis diseminada asociada al VIH/SIDA.

4.2 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la utilidad de la aplicación de tinta china en orina como método de diagnóstico en los pacientes con sospecha de criptococosis diseminada asociada a VIH/SIDA.

4.3 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Establecer la sensibilidad y especificidad del método en nuestro medio.

5.- FUNDAMENTACION TEORICA

5.1 REVISION BIBLIOGRAFICA

El *Cryptococcus* es un organismo encapsulado que causa enfermedad tanto en inmunocomprometidos como en inmunocompetentes; los más susceptibles a infección son los pacientes con deficiencia de las células T. (16)

Dentro del género *Cryptococcus* se han aislado más de treinta y ocho especies (5, 20). El denominado complejo *Cryptococcus neoformans* incluye las dos especies más importantes de este género. *Cryptococcus neoformans* y el *Cryptococcus gatti*, que anteriormente se consideraban variedades de una sola especie, estudios genéticos contribuyeron en la aclaración. (7, 18)

Estas levaduras presentan importantes diferencias tanto en su epidemiología como en ecología. *C. neoformans* se aísla en todo el mundo, mostrando predilección por las regiones templadas y los suelos contaminados con heces de aves; el cual le brinda a la levadura un ambiente alcalino, hiperosmolar, y rico en compuestos nitrogenados (altas concentraciones de creatinina); lo cual beneficia a su crecimiento. (5)

Se ha estimado que la permanencia de la levadura puede ser de hasta de dos años en deyecciones de palomas a la sombra, húmedas o desecadas; actualmente parece que la capacidad de las especies patógenas de *Cryptococcus* para producir pigmentos melanoides no solo le permite sobrevivir

a la radiación solar sino que pueden llegar a utilizar las radiaciones como energía metabólica. Este hecho le permite sobrevivir hasta que los excrementos se convierten en polvo. El polvo transporta levaduras de sólo 1-2 micra de diámetro y sin cápsulas; lo que les permite alcanzar fácilmente el espacio alveolar al ser inhaladas (5)

C. gatti se vincula en cambio a regiones tropicales y subtropicales y se aísla en distintas especies de eucaliptos. (5, 13, 18, 39). Geográficamente la especie *gatti* prepondera al noroeste de los Estados Unidos, Brasil, norte de Australia, Islas Vancouver, Papúa Nueva Guinea y sus áreas circundantes. (3, 7,13).

En el año de 1999 en las Islas Vancouver hubo un brote por *C. gatti*, el cual tuvo ciertas singularidades; la mayor parte de infectados eran inmunocompetentes, con afectación pulmonar en el setenta por ciento de los casos, y con la formación de criptococomas en los pacientes con compromiso neurológico (13). La incidencia de infección por la especie *gatti* en Vancouver se posiciona en segundo lugar por detrás de los casos detectados al norte de Australia; pero en cuanto a mortalidad figura como la más alta en el mundo. (23)

En la literatura verificada, las especies de *Criptococcus* descritas incluyen *C. albidus*, *C. laurenti*, *C. uniguttulatus*, *C. humiculus*, *C. curvatus*, y *C. adeliensis*. (5) *C. neoformans* variante *grubbi* da cuenta del 90% de casos de criptococosis visto en los Estados Unidos. (21).

5.1.1 PATOGENESIS

La puerta de entrada habitual del *Cryptococcus* es a través de la inhalación de las partículas infecciosas (levaduras haploides deshidratadas o como basidioesporas) desde el medio ambiente, muchos debutan con una neumonitis. (8). Para adentrarse a los espacios alveolares de los pulmones y establecer infección pulmonar, un organismo debe originar formas viables más pequeñas que los 4µm de diámetro. La forma vegetativa típica del *C. neoformans* es una levadura con un diámetro de 2,5 µm a 10µm.

El organismo experimenta reproducción sexual (además de la reproducción asexual o vegetativa) formando las basidioesporas o esporas sexuales las cuales miden entre 1,8 a 3 µm de diámetro. Considerando el tamaño, las basidioesporas son idóneas para ser inhaladas y depositadas en los alvéolos. Una vez dentro de los pulmones las levaduras haploides se rehidratan y adquieren la capsula polisacárido característica; en el caso de las basidioesporas estas se transforman en blastoconidias encapsuladas. (13,16) Después del que el hongo accede en un huésped susceptible, este puede producir o una infección latente o una enfermedad aguda. La infección criptocócica latente en un ganglio linfático es semejante a la fisiopatología de la tuberculosis (13)

La inmunidad celular es el cimiento más importante de protección del huésped contra el *C. neoformans* y *C. gatti*. Cuando el hongo irrumpe en el alvéolo este es procesado por los macrófagos alveolares (su producción de citocinas proinflamatorias no es tan similar y efectiva como en la de los gérmenes no encapsulados); originado ulteriormente en forma muy aminorada

interleucina 12, interleucina 18, proteína quimiotáctica monocítica (MCP1) y la proteína inflamatoria del macrófago). (13,20). La carencia de la interleucina 1b y 6 implican la respuesta protectora del huésped y dan una ventaja al criptococo.

Los factores de virulencia intensifican el grado de patogenicidad de un microbio; la justificación no pueden ser otorgada a un sólo factor sino a la superposición o combinación de los mismos. Los 3 factores de virulencia clásicos son la cápsula, la producción del pigmento melanina, y su crecimiento a 37 grados. (13) Adicionalmente tenemos productos criptocócicos, la producción de manitol, y factores potenciales como el superóxido dismutasa, las proteasas, la fosfolipasa B, y la lisofosfolipasa. (16, 31)

a) CAPSULA: El *C. neoformans* tiene una cápsula compuesta primariamente por un polisacárido de alto peso molecular (3, 16,20). Este polisacárido es descrito como glucuronoxylomananos (GXM), el cual tiene 4 serotipos: A y D producido por *C. neoformans*; B y C producido por la especie *gatti*. (16). La cápsula criptocócica constituye el factor de virulencia principal, ya que se ha verificado que mutaciones criptocócica acapsulares son típicamente avirulentas. (4,16,20). Sus características esenciales comprenden:

- Efectos quimiotácticos en los leucocitos: Las cápsulas de los serotipos A y D son quimiotácticos para los leucocitos; lo que conlleva a que el complemento sea activado por la vía alterna.
- Efectos en la fagocitosis: El *C. neoformans* encapsulado no es fagocitado por los neutrófilos, linfocitos o los macrófagos; éste posee

una fuerte carga negativa en su superficie que origina una repulsión electrostática entre el germen y el huésped aminorando la interacción celular.

- Presentación antigénica alterada: La incapacidad de los macrófagos para fagocitar a estos gérmenes encapsulados disminuye la presentación antigénica a las células T conllevando a una reducción de la respuesta inmune.

b) PRODUCTOS CRIPTOCOCICOS: el GXM es el componente criptocócico mayor en los fluidos del cuerpo. Adicionalmente el organismo produce también galactoxidomananos (Galxm) y mano proteínas (Mp) en vivo. (16,20). Posee las siguientes características:

- Efectos en la migración leucocitaria: El antígeno criptococico intravascular reduce la infiltración leucocitaria dentro de los sitios inflamatorios.
- Inducción de células inmunomodulares.

c) SINTESIS MELANINA: Análisis bioquímicos sugieren que la melanogénesis esta acompañada por la conversión de dihidroxifenoles a dopaquinona. El C. neoformans produce niveles suficientes de melanina que los protege de los componentes oxidativos producidos por los macrófagos. (16)

d) PRODUCCION MANITOL: Evidencia acumulada sugiere que la producción de el hexitol Dmanitol puede contribuir a la supervivencia del C. neoformans en el huésped. La producción de manitol acrecienta la resistencia al stress oxidativo, stress osmótico y el daño por los intermediarios reactivos de oxígeno (16).

5.1.2 MANIFESTACIONES CLINICAS

Los sitios de mayor propensión por parte del *Cryptococcus* son: sistema nervioso central, pulmones, piel, próstata y ojos. (20)

La criptococosis en pacientes VIH/SIDA se presenta habitualmente como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis con fiebre y malestar. (8, 14,30, 35, 38, 41,44). El síndrome neurológico se presenta entre el 70 y 90,4% de los casos (3,20); su afinidad al SNC se debe posiblemente al consumo de catecolaminas por parte del criptococo. (44)

El cuadro se caracteriza por síntomas meníngeos clásicos y signos como rigidez de nuca y fotofobia (los cuales ocurren en un tercio de los pacientes). Como parte del cuadro pueden presentarse síntomas asociados con el aumento de la presión intracraneal como letargia, visión borrosa, papiledema, alteración mental, cambios en la personalidad, y pérdida de la memoria. En el tiempo de diagnóstico todos los pacientes con meningitis criptocócica deben tener registrado su presión intracraneal de apertura en posición decúbito lateral. (4). Su patogenia se debe a que las altas concentraciones de antígeno criptocócico pueden modificar la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo alterando su absorción y conllevando a un incremento de la presión intracraneal. (16)

C. gatti tiene mayor predilección por el parénquima cerebral que en las meninges, por ende en esta especie resulta irrefutable encontrar

criptococomas cerebrales e hidrocefalia; estos pacientes tienen presión intracraneal más alta y pobre respuesta anti fúngica. (13,20).

Las convulsiones y la alteración del nivel de conciencia constituyen signos de mal pronóstico. (3). Las infecciones oportunistas habitualmente asociadas con convulsiones son: encefalitis por toxoplasma, seguida por meningitis por criptococo y el linfoma primario del SNC. La cocaína y la heroína también está asociado con un incremento en el riesgo de convulsiones; en cambio ciertas medicaciones aminoran el umbral de convulsiones como los inhibidores de los receptores de serotonina, antidepresivos triciclicos, ganciclovir y el foscarnet (15).

Las manifestaciones con focalidad neurológica son excepcionales (10%); inclusive debería conjeturarse una segunda enfermedad o neoplasia si se identifica una lesión neurológica focal (3, 20). Antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral las causas más comunes de SNC con foco evidente eran: encefalitis por *Toxoplasma gondii*, linfoma primario SNC, y la leuco encefalopatía multifocal progresiva. Desde la era HAART la encefalitis por Toxoplasmosis se ha mantenido o disminuido; y la leuco encefalopatía se ha reducido, probablemente porque esta asociado con inmunosupresión severa. (22, 37, 43,44)

El diagnóstico de meningitis por criptococo con VIH/SIDA se fundamenta en los siguientes hallazgos:

- El LCR denota una pleocitosis mononuclear, proteínas ligeramente incrementadas, glucorraquia por lo general normal y con niveles de

presión intracraneal por arriba de los 20cmH₂O en un 75% de los pacientes(3,4,8,13,26,42,44).

- Pacientes con cultivos en sangre positivos por arriba del 75% (4, 14, 30,38) y antígeno criptocócico sérico mayor al 95% (8)
- Cultivo en LCR y antígeno criptocócico en LCR mayor 95% (8, 30,38). Un mínimo de 3 a 5 cc de LCR debe ser consignado para el cultivo para hongos. Si el presagio es de una meningitis fúngica crónica urgirá un volumen de 30 cc (12)
- El ácido láctico en LCR puede encontrarse elevado al igual que en las meningitis bacterianas; mientras que es generalmente normal en las meningitis virales. (26).

Con el desarrollo de la resonancia magnética, la tomografía con misión de fotones y el análisis de PCR en líquido cefalorraquídeo ha permitido una minoración en el uso de métodos invasivos como la biopsia cerebral. (22,40). Rememorar que enfermedades reumatológicas tales como lupus, Still del adulto, Kawasaki, Granulomatosis de Wegener; sumado a una neurosarcoidosis ó una carcinomatosis leptomeníngea, pueden mimetizar un proceso infeccioso. (33,34).

La inmunidad del huésped es esencial para la erradicación de la infección. Sin embargo, la recuperación inmunológica y un desequilibrio caracterizados por una expresión subóptima o excesiva de la respuesta inmune también pueden ser perjudiciales para la el huésped. La respuesta provocada por la rápida resolución de la inmunosupresión puede dar lugar a una serie de reacciones localizadas y sistémicas denominado síndrome de reconstitución inmune (IRIS); que a

menudo es considerado erróneamente como carencia de una terapia antifúngica eficaz para eliminar al hongo patógeno. (27) IRIS constituye una consecuencia de la introducción del tratamiento antirretroviral (HAART) en pacientes muy inmunosuprimidos; habitualmente se puede presentar en el contexto de una meningitis criptocócica (30-35%), leucoencefalopatía multifocal progresiva, retinitis por citomegalovirus, y ocasionalmente en los complejos demenciales. (15,27). IRIS predomina en pacientes sometidos a tratamiento con una combinación de inhibidores de proteasas o en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. IRIS en meningitis por criptococo no está limitado a VIH y HAART, de hecho puede existir situaciones en las que un rápido cambio en el estado inmune puede acontecer. (13). El 5% de pacientes que tenían criptococo y fueron sometidos a trasplante de órganos sólidos pueden presentar este síndrome; el cual se caracteriza clínicamente por un déficit neurológico focal incluyendo encefalopatía, hemiparesia, convulsiones; pleocitosis en el LCR, y anomalías en la sustancia blanca y a nivel cortical en las neuroimágenes. (15)

En promedio, el tiempo de inicio de IRIS es de 4 a 6 semanas después de la iniciación del tratamiento antirretroviral, asociándose con la disminución de la carga viral e incremento del conteo de CD4 (13).

Aunque la inhalación es el mecanismo de acceso para el *Cryptococcus*, los estudios han reportado que solo el 2% de pacientes HIV positivos presentan síntomas pulmonares (14,28). El cuadro clínico se caracteriza por tos (a menudo seca) fiebre, dolor torácico, expectoración, pérdida de peso, hemoptisis. Existen manifestaciones inusuales respiratorias como una neumonía criptocócica alérgica o una neumonía con bronquiolititis

obliterante. (20). Un esputo inducido, lavado broncoalveolar, o una biopsia de tejido son preferidos para el diagnóstico de infección fúngica pulmonar invasiva (12). El lavado broncoalveolar ha sido reportado como más sensitivo que el cepillado bronquial. (28)

Más del 90% de los pacientes HIV/AIDS que padecen de infección criptocócica pulmonar, ya sobrellevan una infección en el SNC; en contraste el desarrollo SNC en criptococosis pulmonar en pacientes no-VIH es menos común. Una punción lumbar es imprescindible para excluir infección SNC en pacientes inmunocomprometidos con criptococosis pulmonar. (13,20). Las presentaciones radiológicas a nivel pulmonar son heterogéneas; los hallazgos más frecuentes son la presencia de nódulos múltiples o de presencia única pero bien definidos. Otros hallazgos menos frecuentes: derrames pleurales, linfadenopatía hiliar, opacidades reticulonodulares, lesiones endobronquiales con obstrucción de la vía aérea e imágenes que mimetizan una metástasis pulmonar. (13,22)

La infección criptocócica cutánea se ubica en tercer lugar dentro de las presentaciones clínicas. Las cepas del serotipo D tienen propensión a producir lesiones cutáneas (13). Las lesiones de piel producidas por el *C. neoformans* pueden presentarse como lesiones acneiformes, púrpura, pápulas o maculo pápulas con necrosis central, vesículas, nódulos, tumores, abscesos, úlceras, granulomas superficiales, placas parecidas a equimosis. (39). Reportes recientes de pacientes con AIDS han permitido acrecentar la variedad de manifestaciones cutáneas incluyendo: lesiones herpetiformes, lesiones parecidas a la del molusco contagioso, y celulitis alrededor de un catéter intravenoso que dan la apariencia de una infección bacteriana. (20,39)

Estas lesiones enfatizan la necesidad de una biopsia con cortes histopatológicos apropiados en pacientes catalogados de alto riesgo.

La criptococosis prostática es usualmente asintomática. El significado clínico de infección genitourinaria reside en el potencial de la próstata como un lugar resguardado de las levaduras durante el tratamiento. Pacientes a los cuales se les hizo un seguimiento obtuvieron cultivos positivos de orina al final de la terapia antifúngica. (20). El diagnóstico de criptococosis prostática puede ser obtenido por biopsia prostática guiada por ultrasonido con cultivo para hongos o la histopatología del tejido prostático. De hecho altos niveles de antígeno prostático específico (el cual puede representar inflamación prostática) fueron contemplados en pacientes con criptococosis prostática sometidos a trasplante renal. (13)

La afectación ocular es excepcional. El rango de manifestaciones va desde parálisis oculares, hemorragias en retina bilaterales, edema de papila y pérdida de la visión. (20). La amaurosis puede ser originado por dos procesos patogénicos: la infiltración del nervio óptico por las levaduras e incremento de la presión intracraneana que conlleva a una disminución de la pérdida visual en forma progresiva. Este proceso podría ser prevenido o disminuido a través de un shunt ventricular. (13). El diagnóstico temprano con aspiración del cuerpo vítreo para cultivo o identificación de *C. neoformans* en otro sitio con un precoz tratamiento son esenciales para preservar la visión del paciente. (20)

5.1.3 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección por criptococo se basa en un cultivo positivo en sangre, orina, LCR, o en otros fluidos del cuerpo. Hablamos de Criptococosis diseminada cuando se evidencia más de un cultivo positivo para *Cryptococcus*. (10)

Los diversos métodos de diagnóstico que se pueden contar al momento son:

- 1) Exámen directo del espécimen
- 2) Histopatología
- 3) Cultivos e identificación
- 4) Serología

1) EXAMEN DIRECTO DEL ESPECIMEN: La visualización microscópica es el método diagnóstico definitivo en ciertos gérmenes como *Pneumocystis jirovecii* y el *Rhinosporidium seeberi*. Entre las categorías dentro del cual el criptococo se lo agrupa dentro de un laboratorio clínico se encuentran: hongos, hongos dimórficos, levaduras, mohos, hifas y pseudohifas. Los métodos de tinción comúnmente empleados para la exámen directo incluyen: Giemsa, Gram, hidróxido de Potasio (KOH), Calcoflúor, tinta india, y la tinta china (12). La tinta india, aunque útil para el diagnóstico en muestras de LCR, no es prácticamente realizable en secreciones pulmonares. (28).

2) HISTOPATOLOGIA: Las tinciones histoquímicas para mucoproteínas (como el mucicarmin) en pulmón, piel, médula ósea, cerebro u otros órganos contribuye a la identificación de criptococos con su

prominente cápsula de mucina la cual tiene un grosor entre 2 y 20 um (13-31). No se tiñe con Giemsa, Gram, PAS o Grocott; su diagnóstico diferencial no tiene inconveniente por las peculiaridades descritas que son únicas, pero hay que tener en cuenta que *B. dermatidis* y *R seeberi* pueden dar positivo con la tinción de mucina (32).

3) CULTIVOS: Los cultivos en sangre para adultos requieren aproximadamente de 20 a 30 cc para incrementar las posibilidades de aislamiento de un hongo (12). Entre los órganos que pueden acarrear una fungemia se encuentra a más del *Criptococcus*: *Cándida* (la más común), *Histoplasma capsulatum*, *Trichosporun*, *Malassezia*, *Acremonium*, *Fusarium*. La literatura también denota infecciones fúngicas diseminadas con cultivos en sangre negativos (11,18).

4) SEROLOGIA: La detección del antígeno polisacárido capsular en sangre o en los fluidos del cuerpo constituyen uno de los test serológicos más útiles en micología. El antígeno puede ser revelado en la mayor parte de fluidos y tejidos del cuerpo mediante dos métodos (8, 12, 13, 14,23, 38).

- Por el Test de aglutinación de látex: La sensibilidad está evidenciada entre 93% a 100% con una especificidad del 93 al 98%.
- Por el Test de Elisa: La sensibilidad está fundamentada en un 99% y la especificidad en un 97 por ciento.

La medición de Antígeno para criptococo puede ser inquirido en muestras de lavado broncoalveolar; este puede proporcionar el diagnóstico en pacientes con frotis negativo o con antígeno sérico negativo. Actualmente el test de antígeno para criptococo en de BAL se sugiere sólo en los casos en que

el examen directo de las muestras de esputo o de BAL sugiera *Criptococcus* y la confirmación rápida sea imperiosa. La sensibilidad y especificidad del antígeno en BAL es de 71 y 99% respectivamente. (28)

Entre los falsos positivos para antígeno para criptococo se reportan: pacientes con factor reumatoide positivo, pacientes con incremento del tiempo de incubación con suero humano, infecciones por *Trichosporon beigelli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stomatococcus mucilaginosus*, y el uso de desinfectantes o jabones. (14,21). Para excluir la injerencia de ciertas sustancias como el factor reumatoide, el suero puede ser preliminarmente tratado con enzimas proteolíticas o un agente reductor. (21)

Entre los falsos negativos tenemos pacientes con baja carga fúngica (antígeno), meningitis temprana, cepas pobremente encapsuladas o no encapsuladas, presencia de inmunocomplejos, o el efecto prozone. (14,21). El efecto prozone es un fenómeno por el cual los altos niveles de antígeno impiden la formación de los complejos antígeno anticuerpo. (21)

Para pacientes con antigenemia asintomática es imperioso realizar una punción lumbar y un cultivo en sangre; si los resultados salen positivos, hay que tratarlos como una meningoencefalitis sintomática o una criptococosis diseminada. Si no hay evidencia de meningoencefalitis medicarlo con fluconazol 400 mg/diarios hasta la reconstitución inmune. (4).

El parámetro eficaz para controlar la evolución de la criptococosis es la negativización de los cultivos del LCR. Después del tratamiento inicial por dos semanas la reiteración de una punción lumbar deber ser ejecutada. La

antigenemia y la antigenorraquia declinan paulatinamente y se tornan negativos después de muchos meses.

Las recaídas postterapéuticas son muy frecuentes y se presentan en alrededor del 80 por ciento de los enfermos; por eso es esencial indicar un tratamiento supresión o profilaxis secundaria. (3, 4, 24). Se considera un fracaso en el tratamiento a la carencia de mejoría clínica después de dos semanas de tratamiento con terapia apropiada. (Incluyendo manejo de presión intracraneal). Recaída después de una mejoría clínica desde el punto de vista de laboratorio se establece a todo paciente con cultivo en LCR positivo o títulos elevados de antígeno criptocócico en LCR con un cuadro compatible asociado. (4) Complementariamente existe una variedad de métodos que han sido desarrollados para la identificación de levaduras. Entre ellos el test del fenol oxidasa y el test de ureasa. El fenol oxidasa conduce a la formación de melanina. El *Cryptococcus* es la única levadura que produce fenol oxidasa; en cambio la ureasa también es elaborada por *Candida* especies, *Trichosporon*, *Rhodotorula* spp, *Malassezia furfur*. (12)

Las nuevas metodologías se centralizan en la detección de antígenos, inmunoglobulinas fungo-específicas y técnicas moleculares. Entre los métodos se incluyen la reacción en cadena de polimerasa, la antigenemia galactomannan, la detección de anticuerpos por Western Blott, y la detección de metabolitos fúngicos (D-Arabinitol y 1,3-B-D-glucano) (12).

El tratamiento de meningoencefalitis en HIV precisa el concepto de fase de inducción, consolidación (clearance), y mantenimiento (supresión) en el manejo de micosis invasiva en huéspedes inmunocomprometidos. La terapia de inducción con Anfotericina (0,7- 1 mg/kg/ IV por día) más flucitocina (100 mg/kg/día VO dividida en 4 dosis) por un mínimo de dos semanas; seguida por la terapia de consolidación con fluconazol 400 mg VO por un mínimo de 8 semanas; y finalmente una terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg con un mínimo de un año, siempre y cuando se haya instaurado el tratamiento HAART, que los niveles de CD4 sean menores de 100, y niveles de carga viral no sean detectables por más de tres meses. (3, 4, 7, 8, 9,13, 25, 29,44). (CUADRO No 6)

REGIMEN		
TERAPIA INDUCCION	DURACION	EVIDENCIA
AmBd (0,7-1.0 mg/día) mas Flucitocina (100 mg/kg/día)	2 semanas	A-I
AmB Liposomal (3-4mg/kg/día) o ABLC (5mg/kg/día con función renal afectada) mas Flucitocina (100mg/kg/día)	2 semanas	B-II
AmBd (0,7-1.0 mg/día) o Liposomal (3-4mg/kg/día) o ABLC (5mg/kg/día para pacientes intolerantes a la flucitocina)	4-6 semanas	B-II
ALTERNATIVAS TERAPIA INDUCCION	DURACION	EVIDENCIA
AmBd mas fluconazol		B-I
Fluconazol mas Flucitocina		B-II
Fluconazol		B-II
Itraconazol		C-II
TERAPIA CONSOLIDACION		
Fluconazol 400 mg por día	8 semanas	A-I
TERAPIA MANTENIMIENTO		
Fluconazol 200 mg por día	> 1 año	A-I
ALTERNATIVAS PARA TERAPIA INDUCCION		
Itraconazol 400 mg por día	> 1 año	C-I
AmBd (1 mg/kg por semana)	> 1 año	C-I
Notas: ABLC: Anfotericina con complejos Lipidicos, AmB: Anfotericina, AmBd: Deoxicolato de Anfotericina		

CUADRO No 6

FUENTE: IDSA: Clinical Practical Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clinical Infectious Disease 2010; 50: 291-322.

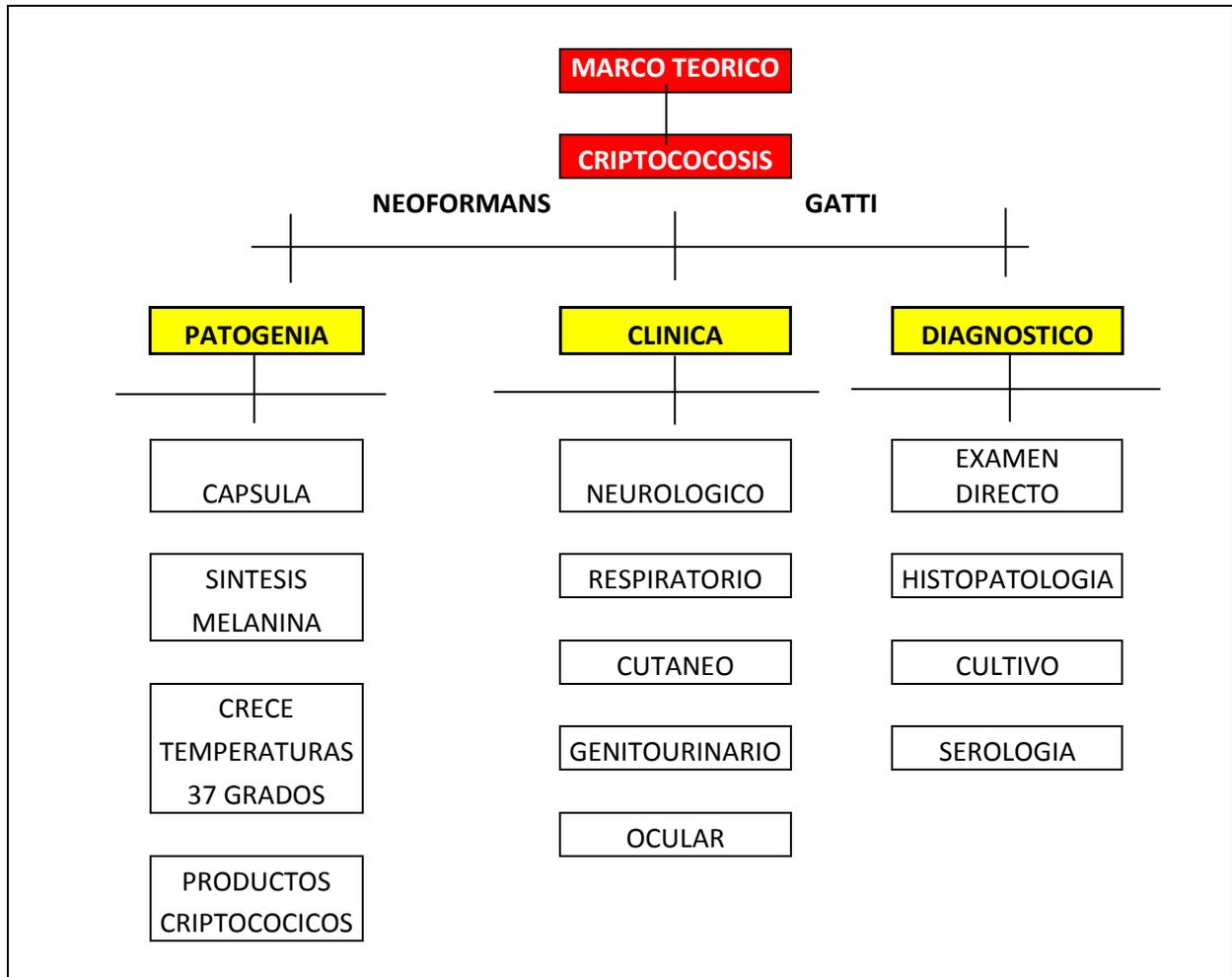
ELABORADO: MD HECTOR CHIANG WONG

5.2 ASPECTOS RELEVANTES DEL PROBLEMA Y SU INCIDENCIA

Aunque las personas infectadas con HIV se establece como la más grande población severamente inmunocomprometida en el mundo de hoy, el auge de infecciones por *Cryptococcus* esta vinculado también con problemas pulmonares, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica , uso de inmunosupresores (corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, quimioterápicos citotóxicos, tacrolimus y agentes biológicos), trasplante de órganos sólidos, enfermedades autoinmunes y neoplasias. (12, 13, 17,18, 20). Se estima que la carga global de VIH asociada a criptococosis se aproxima al millón de casos anuales alrededor del mundo (20).

La criptococosis es la cuarta enfermedad infecciosa grave en orden de frecuencia en Estados Unidos y Europa, solo superada por neumocistosis, citomegalovirus, y por el *Mycobacterium avium-intracelullare* (3). Adicionalmente es la tercera infección fúngica invasiva (un equivalente al 2,8%) después de la candidiasis y la aspergillosis en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos (7,13), lo cual ocurre generalmente por arriba de los 6 meses de la primera operación. (17) Antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral aproximadamente el 5 a 8% de pacientes infectados con VIH adquirirían esta patología en países desarrollados; siendo su incidencia mayor en paciente en vías de desarrollo (4). Coinfecciones con otras micosis como la histoplasmosis es excepcional. (30). La mayor parte de pacientes se observan con niveles de CD4 menores de 100 células/mm³ (13,44)

5.3 ESQUEMA DE LOS ASPECTOS MÁS SOBRESALIENTES DEL MARCO TEORICO



ELABORADO: MD HECTOR CHIANG WONG

5.5 DEFINICION DE TERMINOS QUE SE UTILIZARAN EN LA INVESTIGACION

- a) INFECCION CRIPTOCOCICA: Infección determinada por un cultivo positivo en sangre, LCR, esputo, ó en otros fluidos del cuerpo.
- b) CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA: se establece cuando más de un cultivo es positivo para *Cryptococcus*.
- c) FRACASO TERAPEUTICO: carencia de mejoría clínica después de dos semanas de tratamiento con terapia apropiada. (Incluyendo manejo de presión intracraneal).
- d) RECAIDA: desde el punto de vista de laboratorio se establece a todo paciente con cultivo en LCR positivo o títulos elevados de antígeno criptococico en LCR con un cuadro compatible asociado después de una mejoría clínica.
- e) SINDROME DE RECONSTITUCION INMUNE (IRIS): Serie de reacciones localizadas y sistémicas provocada por la rápida resolución de la inmunosupresión.
- f) TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL (HAART o TARGA): medicamentos para el tratamiento de la infección por el retrovirus VIH.
- g) GLUCURONOXYLOMANANOS (GXM): Polisacárido de alto peso molecular componente de la cápsula del criptococo.

6.- HIPOTESIS

La aplicación de tinta china en orina se establece como un método práctico, no invasivo, y económico en nuestro medio. Su sensibilidad posibilita una orientación diagnóstica temprana en pacientes VIH/SIDA con alta presunción de criptococosis. El costo y la falta de disponibilidad de un método más específico en este sanatorio conllevan que la detección de criptococos en orina sea sugerido dentro del cribado inicial de este grupo de pacientes.

7.- VARIABLES

7.1 LISTADO DE VARIABLES A UTILIZAR SEGÚN EL TIPO DE INVESTIGACION

7.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- a) EDAD: expresada en años.
- b) GÉNERO: Masculino o Femenino
- c) CD4: expresada en cells/mm³
- d) PRESENTACION CLINICA: neurológica, respiratoria, cutánea, medular, otros.
- e) ANTECEDENTES DE TOMA DE ANTIFUNGICOS: Si o No
- f) ANTECEDENTES DE TOMA DE ANTIRETROVIRALES: Si o No

7.1.2 VARIABLES DEPENDIENTES

- j) CONDICION CLINICA AL FINAL: Alta o Fallecido
- h) RESULTADO DE TINTA CHINA EN ORINA: Si se aislaron formas levaduriformes compatibles con criptococo (Positivo) o no.
 - Correlación del resultado de tinta en orina con el diagnóstico del paciente.

8. METODOLOGIA

8.1 METODOS

Estudio transversal y descriptivo de 52 pacientes VIH/SIDA que fueron admitidos al hospital de Infectología “José Rodríguez Maridueña” con presunción de criptococosis diseminada durante el año 2009.

8.2 TECNICAS

La información fue asentada en una ficha de recopilación de datos, la cual tenía 6 variables independientes (edad, género, CD4, cuadro clínico, antecedentes de antirretrovirales y antecedentes de antifúngicos) y 2 variables dependientes (condición clínica de egreso y el resultado del test).

La tabulación y análisis de datos se la realizó en el programa SPSS versión 17.0; y la elaboración de gráficos con las tablas de registro en el programa Microsoft Office Excel 2007.

8.3 UNIVERSO

El universo del estudio está establecido por los pacientes VIH/SIDA que ingresaron durante el año 2009 con sospecha de criptococosis diseminada al Hospital de Infectología “José Rodríguez Maridueña” de Guayaquil.

8.4 MUESTRA

Las muestras están definidas por los expedientes clínicos de los mismos.

8.5 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes VIH/SIDA con presunción de criptococosis diseminada al ingreso hospitalario.
- Pacientes VIH/SIDA que durante el periodo de cribado se solicitó una prueba de tinta china en orina.

El diagnóstico de infección criptocócica se determinó por un cultivo positivo en sangre, LCR, esputo, ó en otros fluidos del cuerpo.

Criptococosis diseminada se establece cuando más de un cultivo es positivo para *Cryptococcus*.

8.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no se evidencie mediante cultivo la confirmación del diagnóstico de criptococosis diseminada.

9) PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

9.1 PRESENTACION: CUADROS - GRAFICOS

9.2 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

1) El universo del estudio incluyó a 52 pacientes, de los cuales solamente 42 pacientes (80,8%) se realizaron el test de tinta china de orina.

2) De los 42 pacientes que se realizaron el test; en 31 pacientes se encontraron formas levaduriformes compatibles con criptococo, y en 11 pacientes no hubo aislamiento. A su vez de los 31 pacientes con tinta china en orina positivo, en 28 pacientes se confirmó la enfermedad mediante un cultivo positivo en sangre, LCR, esputo o en otro fluido del cuerpo (verdaderos positivos) y en 3 pacientes lo fue descartado (falsos positivos). Por el contrario los 11 pacientes que durante el tamizaje inicial tuvieron tinta china en orina negativo, luego fueron convalidados para criptococosis diseminada al aislarlo en cultivos diversos (falsos negativos). ($p 0,392$) (CUADRO No. 7 y 8).

3) La sensibilidad del test de tinta en orina en nuestro estudio fue de un 71,79%, con un valor predictivo positivo del 90,32%, especificidad 100%, valor predictivo negativo 100%. (CUADRO No. 9)

4) Del universo total de pacientes, 41 pacientes (78,8%) eran del género masculino y 11 pacientes (21,2%) eran del género femenino. (CUADRO No. 10). El grupo de edad fue subdividido en tres grupos: menores de 18 años, 18-35 años, y mayores de 35 años. Dentro del grupo de menores de 18 años no hubo registro de pacientes, el grupo de 18-35 años asentó 35

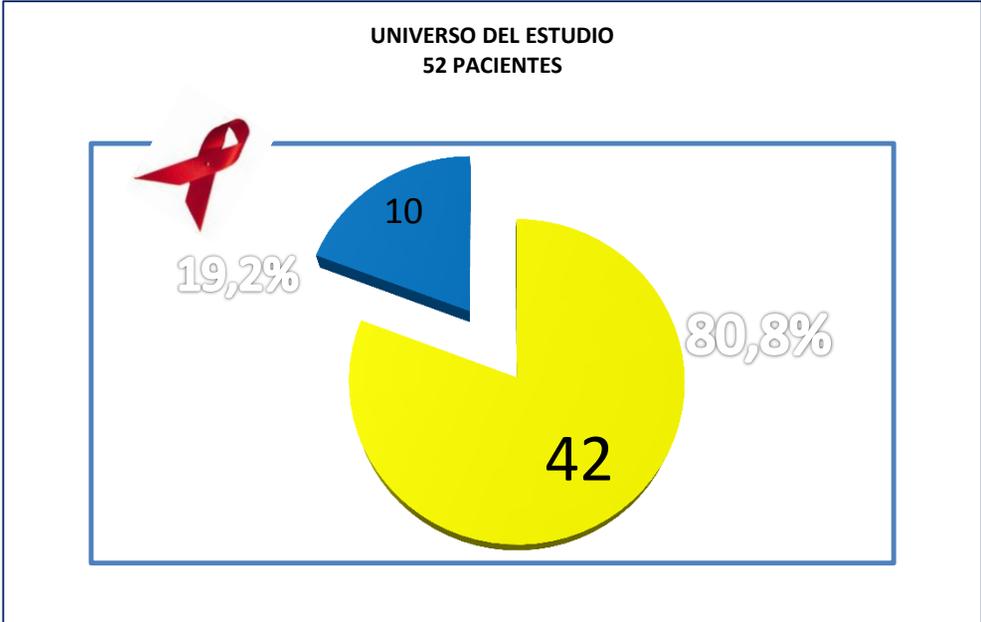
pacientes (67,3%), y finalmente el grupo de mayores de 35 años apuntó 17 pacientes (32,7%). El valor mínimo encontrado fue de 21 años y el valor máximo de 64 años. Teniendo una media de 32,9 +/- 8,9 años (Rango 21-64) (CUADRO No. 11)

6) El registro de CD4 se lo evidenció en solo 28 pacientes (53,8%) del universo total. Dentro del cual 18 pacientes (64,3%) registraron CD4 menores de 100 cells/mm³; y 10 pacientes (35,7%) alcanzaron niveles por arriba de ese valor. El valor mínimo encontrado fue de 3 cells/mm³, y el valor máximo de 345 cells/mm³. Teniendo una media de 97,5 +/- 90,6 ul (CUADRO No. 12)

7) La presentación neurológica fue la que predominó en las admisiones hospitalarias, 47 pacientes (90,4%) fueron debido a causas neurológicas, 3 pacientes (5,8%) por causas hematológicas, 1 paciente (1,9%) por causa respiratoria, y 1 paciente (1,9%) por razones digestivas. Los pacientes de nuestro estudio no evidenciaban sintomatología genitourinaria o al menos no constaba este dato en los expedientes clínicos. La condición clínica final de alta médica se produjo en 44 pacientes (84,61%) y 8 pacientes fallecieron. (15,39%). (CUADRO No. 13 y 14)

8) Del registro de pacientes se estableció que 37 pacientes (71,2%) ya se encontraban recibiendo HAART en el momento de su admisión hospitalaria, mientras que 10 pacientes (19,2%) venían recibiendo antifúngicos como antecedente; de los cuales 5 eran reingresos, 4 pacientes recibían fluconazol por antecedentes de candidiasis orofaríngea, y un paciente recibió el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. (CUADRO No. 15 y 16)

PACIENTES DEL ESTUDIO
UNIVERSO



TINTA CHINA	TOTAL	PORCENTAJES
SI	42	80,80%
NO	10	19,20%
TOTAL	52	100,00%

CUADRO No. 7

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
UNIVERSO



HALLAZGOS		PACIENTES VIH/SIDA CON CRIPTOCOCOSIS	PACIENTES VIH/SIDA SIN CRIPTOCOCOSIS	TOTAL
TINTA CHINA EN ORINA	+	Verdaderos Positivos 28	Falsos Positivos 3	31
	-	Falsos Negativos 11	Verdaderos Negativos 0	11
TOTAL		39	3	42

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,146	2	.284	.544	.392
Continuity Correction	.152	1	.697		
Likelihood Ratio	1903,000	1	.168	.554	.392
Fisher's Exact Test				.554	.392
Numero Casos Validos	42				

2 Celdas (50%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia mínima esperada es 0.79

CUADRO No. 8

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong



HALLAZGOS		PACIENTES VIH/SIDA CON CRIPTOCOCOSIS	PACIENTES VIH/SIDA SIN CRIPTOCOCOSIS	TOTAL
TINTA CHINA EN ORINA	+	Verdaderos Positivos 28 66.7%	Falsos Positivos 3 7.1%	31 73.8%
	-	Falsos Negativos 11 26.2%	Verdaderos Negativos 0	11 26.2%
TOTAL		39 92.9%	3 7.1%	42 100%

SENSIBILIDAD: 71,79%

VALOR PREDICTIVO
POSITIVO: 90,32%

ESPECIFICIDAD: 100%

VALOR PREDICTIVO
NEGATIVO: 100%

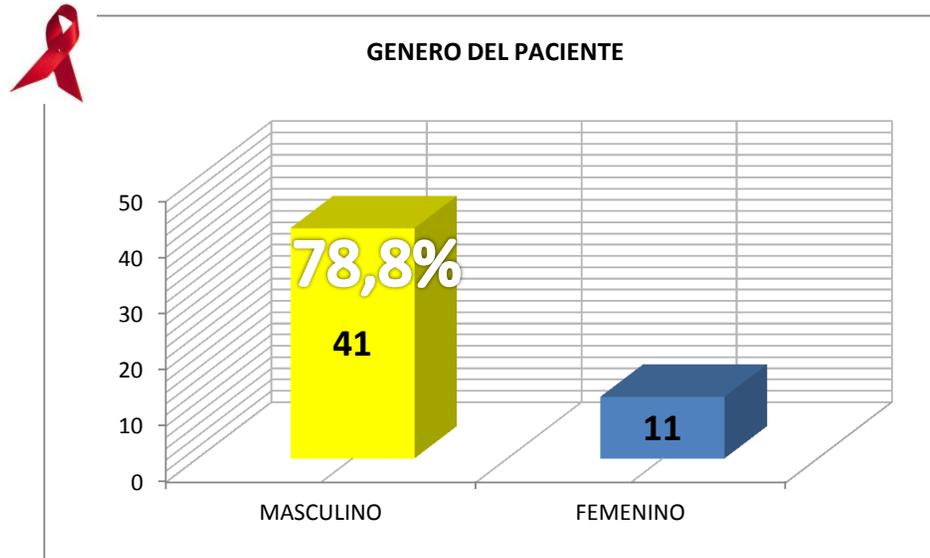
CUADRO No. 9

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO: 52 PACIENTES

GÉNERO



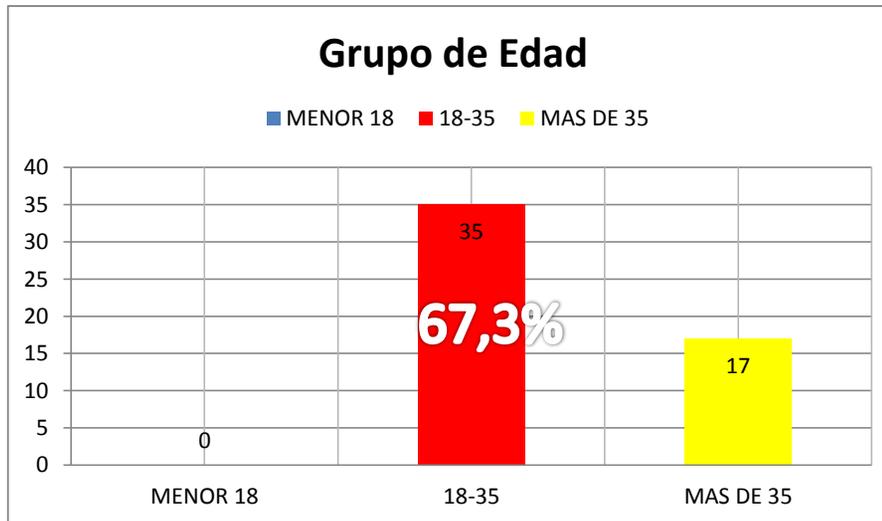
GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJES	PORC. ACUMULADO
MASCULINO	41	78,8	78,8
FEMENINO	11	21,2	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No. 10

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
EDAD



UNIVERSO DE PACIENTES	
Media	32,94
Mediana	31,5
Moda	31
Valor Mínimo	21
Valor Máximo	64
Desv. Standard	8,9

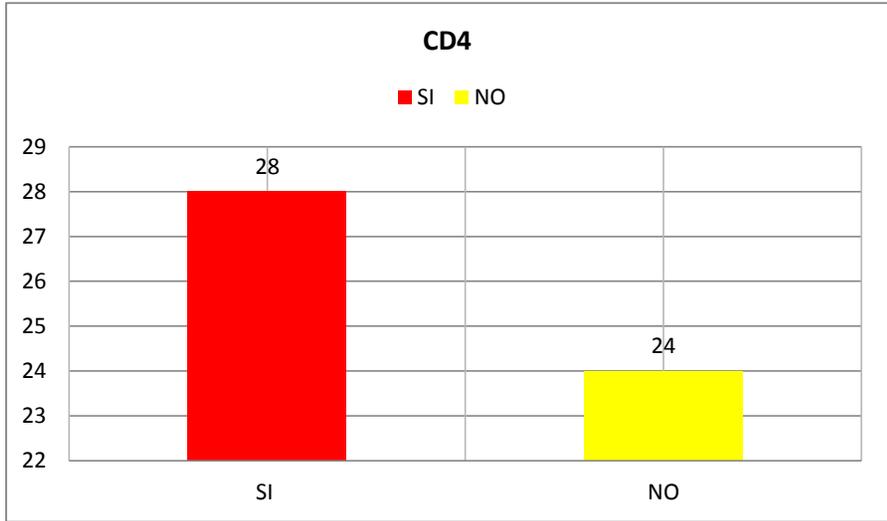
GRUPOS DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORC ACUMULADO
MENOR 18	0	0	0
18-35	35	67,3	67,3
MAS DE 35	17	32,7	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No. 11

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
CD4



UNIVERSO DE PACIENTES	
Media	97,5
Mediana	66
Valor Mínimo	3
Valor Máximo	345
Desv. Standard	90,6

CD4	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	28	53,8
NO	24	46,2
TOTAL	52	100

RANGO CD4	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORC. ACUM
MENOS DE 100	18	64,3	64,3
MAS DE 100	10	35,7	100
TOTAL	28	100	

CUADRO No. 12

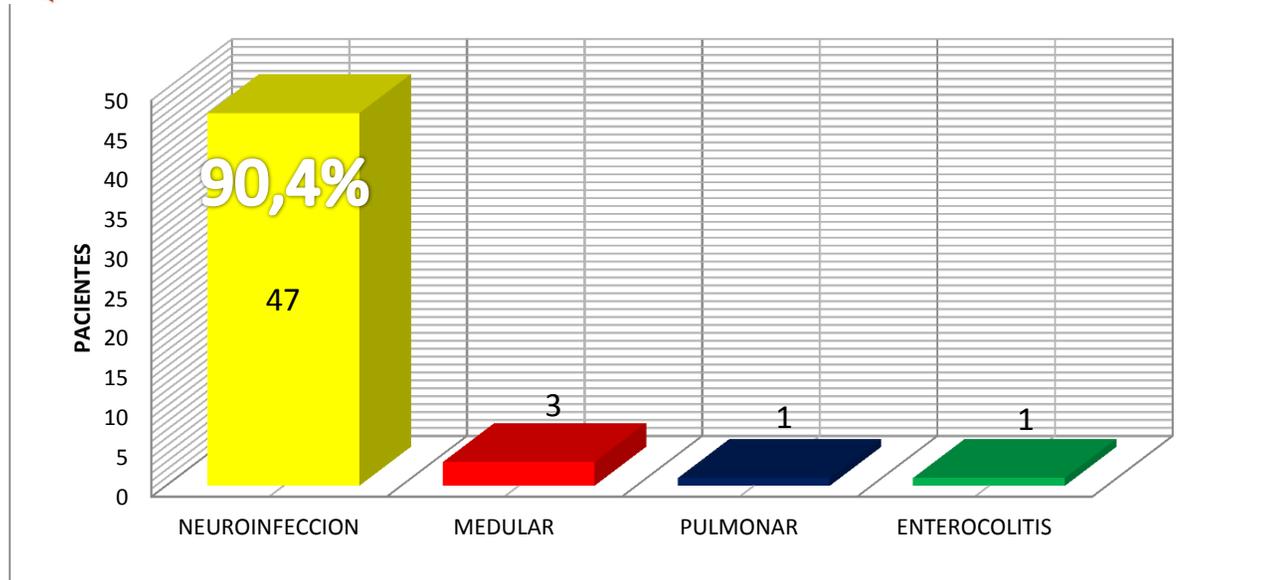
FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO: 52 PACIENTES
CUADRO CLÍNICO



CUADRO CLINICO DE LOS PACIENTES



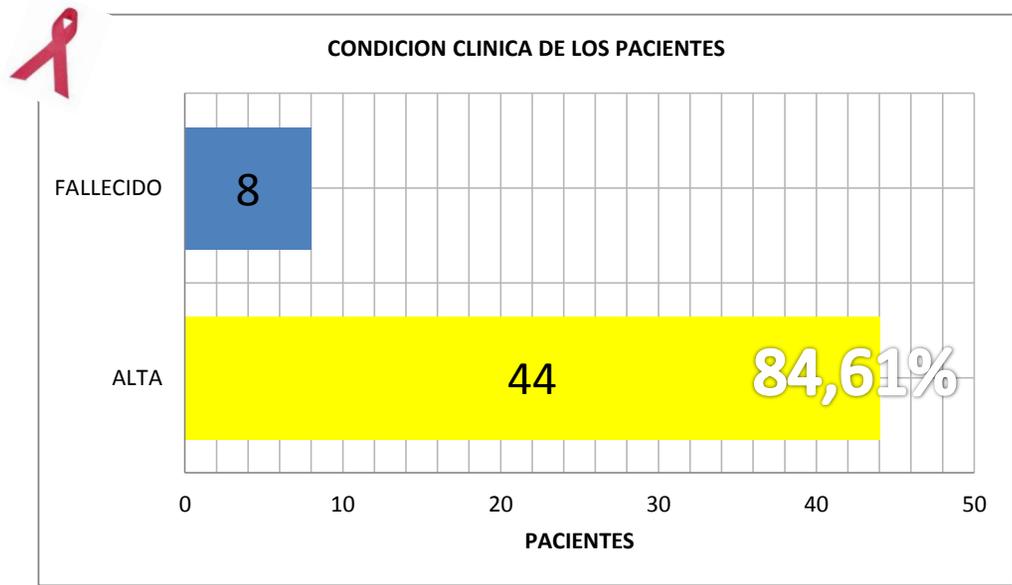
CUADRO CLINICO	FRECUENCIA	PORCENTAJES	PORC. ACUMULADO
NEUROINFECCIÓN	47	90,4	90,4
PULMONAR	1	1,9	92,3
MEDULAR	3	5,8	98,1
ENTEROCOLITIS	1	1,9	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No. 13

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

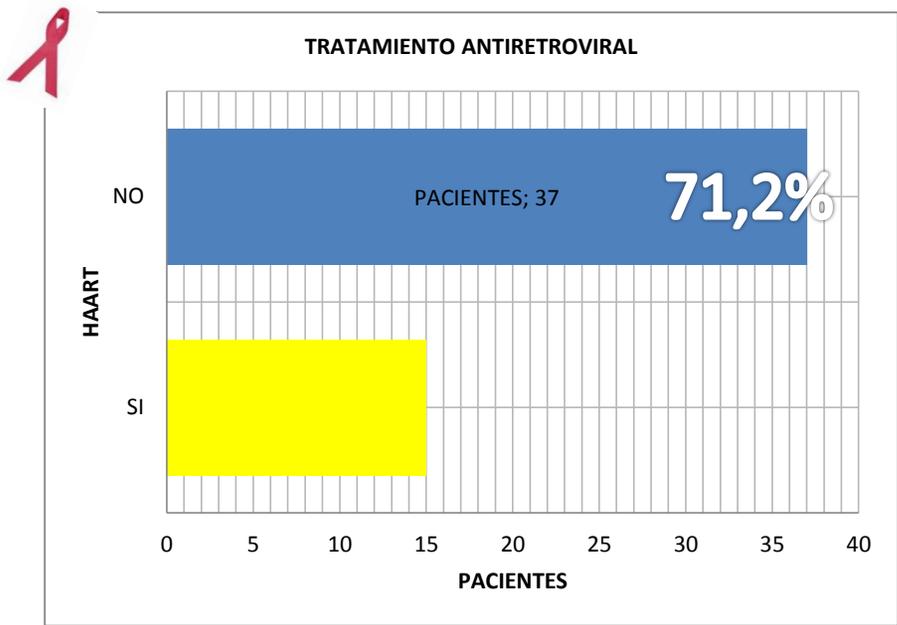
PACIENTES DEL ESTUDIO: 52 PACIENTES
CONDICION CLÍNICA



CONDICION CLÍNICA	PACIENTES	PORCENTAJE	PORC ACUMULADO
ALTA	44	84,61	84,61
FALLECIDO	8	15,39	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No 14
FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)
Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

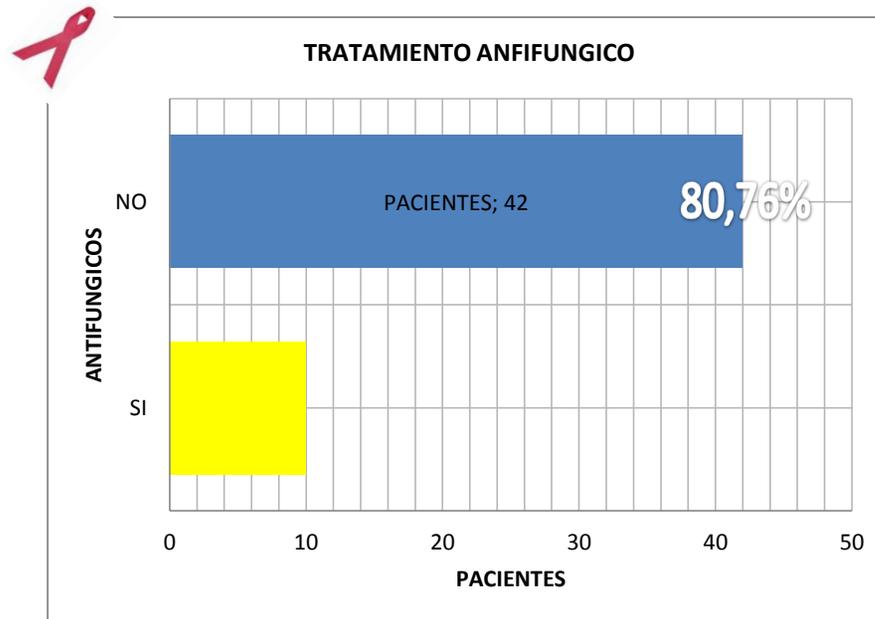
PACIENTES DEL ESTUDIO: 52 PACIENTES
TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL



HAART	PACIENTES	PORCENTAJES	PORC. ACUMULADO
SI	15	28,8	28,2
NO	37	71,2	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No. 15
FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)
Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO: 52 PACIENTES
TRATAMIENTO ANTIFÚNGICOS



ANTIFUNGICOS	PACIENTES	PORCENTAJES	PORC. ACUMULADO
SI	10	19,2	19,2
NO	42	80,8	100
TOTAL	52	100	

CUADRO No. 16

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y TINTA CHINA EN ORINA

GÉNERO	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	TOTAL
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	
FEMENINO	7 16.7%	1 2.4%	2 4.8%	10 23.8%
MASCULINO	21 50.0%	2 4.8%	9 21.4%	32 76.2%
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.364	2	,834	.873
Likelihood Ratio	.365	2	,833	,873
Fisher's Exact Test	.685			1,000
Numero Casos Validos	42			

3 Celdas (50%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia minima esperada es 0.71

CUADRO No. 17

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE GRUPOS DE EDAD Y TINTA CHINA EN ORINA

EDAD	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	TOTAL
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	
18-35 ANOS	20 47.6%	3 7.1%	7 16.7%	30 71,4
MAS DE 35 ANOS	8 19.0%	0 0,00%	4 9.5%	12 28,6
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,527	2	,466	.549
Likelihood Ratio	2,331	2	,312	.449
Fisher's Exact Test	1,167			.75
Numero Casos Validos	42			

3 Celdas (50%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia minima espera es 0.86

CUADRO No. 18

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE CD4 Y TINTA CHINA EN ORINA

CD4	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	TOTAL
MENOS 100	11 39,3	2 7.1%	5 17.9%	18 64.3%
MAS DE 100	7 25.0%	1 3.6%	2 7.1%	10 35.7%
TOTAL	18 64.3%	3 10.7%	7 25.0%	28 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,242	2	,886	.886
Likelihood Ratio	,247	2	,884	.449
Fisher's Exact Test	422			.886
Numero Casos Validos	28			

4 Celdas (66,7%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia mínima esperada es de 1.07

CUADRO No. 19

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE EL CUADRO CLINICO Y TINTA CHINA EN ORINA

CUADRO CLINICO	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	TOTAL
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	
NEUROINFECCION	26 61.9%	3 7.1%	10 23.8%	39 92.9%
PULMONAR	1 2.4%	0 0%	0 0%	1 2.4%
MEDULAR	1 2.4%	0 0%	1 2.4%	2 4.8%
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.180 ^a	4	,881	1,000
Likelihood Ratio	1,549	4	,818	1,000
Fisher's Exact Test	3,021			,715
Numero Casos Validos	42			

7 Celdas (77,8%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia minima esperada es .07

CUADRO No. 20

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE CONDICION CLÍNICA Y TINTA CHINA EN ORINA

CONDICION CLÍNICA	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	TOTAL
ALTA	23 54.8%	2 4.8%	11 26.2%	36 85.7%
FALLECIDO	5 11.9%	1 2.4%	0 0%	6 14.2%
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,014	2	,222	.244
Likelihood Ratio	4,354	2	,113	.209
Fisher's Exact Test	3,191			.173
Numero Casos Validos	42			

4 Celdas (66,7%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia mínima esperada es 0.43

CUADRO No. 21

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

52 (e)

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL Y TINTA CHINA EN ORINA

TX HAART	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	TOTAL
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	
SI TOMA	13 31.0%	1 2.4%	1 2.4%	15 35.7%
NO TOMA	15 35.7%	2 4.8%	10 23.8%	27 64.3%
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,803	2	,091	.100
Likelihood Ratio	5,553	2	,620	.109
Fisher's Exact Test	4,937			.100
Numero Casos Validos	42			

3 Celdas (50%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia minima esperada es 1.07

CUADRO No. 22

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

PACIENTES DEL ESTUDIO
RELACIÓN ENTRE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO Y TINTA CHINA EN ORINA

TX ANTIFÚNGICO	TINTA CHINA EN ORINA			TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO	TOTAL
	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS	
SI TOMA	8 19.0%	1 2.4%	0 0,00%	9 21.4%
NO TOMA	20 47.6%	2 4.8%	11 26.2%	33 78.6%
TOTAL	28 66.7%	3 7.1%	11 26.2%	42 100%

TEST CHI CUADRADO

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,101	2	,129	.147
Likelihood Ratio	6,323	2	.042	.65
Fisher's Exact Test	4,531			.75
Numero Casos Validos	42			

3 Celdas (50%) tienen una frecuencia esperada menor de 5. La frecuencia minima esperada es 0.64

CUADRO No. 23

FUENTE: Historias clínicas pacientes VIH/SIDA con criptococosis diseminada (Hospital Infectología)

Elaboración: MD Héctor Chiang Wong

9.3 ANALISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CON LA VARIABLE PRINCIPAL (TINTA CHINA EN ORINA)

1) De la población que se realizó el test de tinta china en orina (42 pacientes): 32 pacientes eran del género masculino (76,2%) y 10 pacientes del género femenino. (23,8%). De los 32 pacientes masculinos: 23 pacientes presentaron tinta china en orina positivo (54,8%); de los cuales 21 pacientes (50%) se confirmó la enfermedad mediante un cultivo en algún fluido del cuerpo (verdaderos positivos), y en los 2 pacientes restantes (4,8%) se la excluyó por los mismos métodos (falsos positivos). Los 9 pacientes masculinos que presentaron tinta china en orina negativo (21,4%); se ratificó luego la enfermedad por otros métodos (falsos negativos). De los 10 pacientes femeninos: 8 presentaron tinta china orina (19,1%); considerándose 7 pacientes (16,7%) como verdaderos positivo y 1 paciente (2,4%) como falso positivo. Los dos pacientes restantes (4,8%) con tinta china en orina negativo fueron catalogados luego como falsos negativos. (p 0.873) (CUADRO No. 17)

2) De los 42 pacientes en que se realizó el test de tinta china en orina: 30 pacientes (71,4%) fueron agrupados dentro del rango de 18-35 años de edad y 12 pacientes (28,6%) tuvieron más de 35 años.. De los 30 pacientes dentro del rango de 18-35 años: 23 pacientes (54,7%) evidenciaron tinta china en orina positivos; de los cuales 20 pacientes (47,6%) se confirmó la enfermedad mediante un cultivo en algún fluido del cuerpo (verdaderos positivos), y en los 3 pacientes (7,1%) restantes se la descartó por los

mismos métodos (falsos positivos) Los 7 pacientes dentro de este rango (16,7%) que presentaron tinta china en orina negativo; se confirmó luego la enfermedad por otros métodos (falsos negativos). De los 12 pacientes que tenían una edad mayor de los 35 años: 8 presentaron tinta china orina positiva; considerándose a los 8 pacientes como verdaderos positivos (19%). Los 4 pacientes restantes (9,5%) con tinta china en orina negativo fueron encasillados como falsos negativos. (p 0.549) (CUADRO No. 18)

3) De los 42 pacientes que se realizaron el test de tinta china en orina solamente en 28 pacientes constaba su registro de CD4. 18 pacientes (64,3%) fueron agrupados con valores de CD4 por debajo de 100 ul y 10 pacientes (35,7%) con valores de CD4 por arriba de este valor. De los 18 pacientes con niveles de CD4 por debajo de 100ul: 13 pacientes (46,4%) presentaron tinta china en orina positivo; de los cuales 11 pacientes (39,3%) fueron verdaderos positivos, 2 pacientes (7,1%) fueron falsos positivos. Los 5 pacientes (17,9%) que presentaron tinta china en orina negativo fueron considerados falsos negativos. De los 10 pacientes que tenían un CD4 mayor de 100: 8 presentaron tinta china orina positiva (28,6%); considerándose a 7 pacientes como verdaderos positivos (25%) y a 1 paciente como falso positivo. (3,6%). Los 2 pacientes restantes (7,1%) con tinta china en orina negativo fueron catalogados luego como falsos negativos. (p 0.886) (CUADRO No. 19)

4) De los 42 pacientes que se realizaron el test de tinta china en orina, 39 pacientes (92,9%) fueron admitidos por un cuadro neurológico, 2 pacientes (4,8%) por causas hematológicas y 1 paciente (2,4%) por motivos pulmonares. De los 39 pacientes con presentación neurológica: 29 pacientes presentaron

tinta china en orina positivos (69%); de los cuales 26 pacientes (61,9%) fueron verdaderos positivos, y 3 pacientes (7,1%) fueron falsos positivos. Los 10 pacientes (23,8%) que presentaron tinta china en orina negativo fueron considerados falsos negativos. De los 2 pacientes que ingresaron por causas hematológicas: 1 paciente (2,4%) presentó tinta china orina positiva; el cual fue considerado como verdadero positivos; y el restante (2,4%) presentó tinta china en orina negativo el cual fue catalogado como falso negativo. El paciente que ingresó por causas pulmonares presentó tinta china en orina positivo siendo catalogado como verdadero positivo. ($p = 1.000$) (CUADRO No. 20)

5) De los 42 pacientes que se realizaron el test de tinta china en orina; 6 pacientes fallecieron (14,2%) De estos 6 pacientes: todos presentaron tinta china en orina positivo; de los cuales 5 pacientes (11,9%) fueron verdaderos positivos, y 1 paciente (2,4%) fue falso positivo. De los 36 pacientes (85,7%) que tuvieron condición clínica de alta: 25 presentaron tinta china orina positiva; considerándose a 23 pacientes como verdaderos positivos (54,8%) y a 2 pacientes como falsos positivo. (4,8%). Los 11 pacientes restantes (26,2%) con tinta china en orina negativo fueron catalogados luego como falsos negativos. ($p = 0.244$). (CUADRO No. 21)

6) De los 42 pacientes que se realizaron el test de tinta china en orina; 15 pacientes (35,7%) ya venían recibiendo tratamiento antirretroviral. De estos 15 pacientes: 14 pacientes (33,4%) presentaron tinta china en orina positivos; de los cuales 13 pacientes (31%) fueron verdaderos positivos, y 1 paciente

(2,4 fue falso positivo. Un paciente (2,4%) que presentó tinta china en orina negativo, el cual fue considerado falso negativo. De los 27 pacientes (64,3%) que no habían recibido tratamiento antirretroviral: 17 presentaron tinta china orina positiva (40,5%); considerándose a 15 pacientes como verdaderos positivos (35,7%) y a 2 pacientes como falsos positivos. (4,8%). Los 10 pacientes restantes (23,8%) con tinta china en orina negativo fueron catalogados luego como falsos negativos. ($p = 0.100$) (CUADRO No. 22)

7) De los 42 pacientes que se realizaron el test de tinta china en orina; 9 pacientes (21,4%) ya venían recibiendo tratamiento antifúngico. De estos 9 pacientes: todos presentaron tinta china en orina positivo; de los cuales 8 pacientes (19%) fueron verdaderos positivos, y 1 paciente (2,4%) fue falso positivo. De los 33 pacientes (78,6%) que no habían recibido tratamiento antifúngico: 22 presentaron tinta china orina positiva; considerándose a 20 pacientes como verdaderos positivos (47,6%) y a 2 pacientes como falsos positivos. (4,8%). Los 11 pacientes restantes (26,2%) con tinta china en orina negativo fueron catalogados luego como falsos negativos. ($p = 0.147$) (CUADRO No. 22)

9.4 DISCUSION

El test de tinta china en orina se establece como un método eficaz, útil, no invasivo y económico en los pacientes VIH/SIDA que ingresan con alta presunción de criptococosis en este nosocomio. Lo práctico del procedimiento se denota tanto en la simplicidad para la obtención de las muestras como en la rapidez para el reporte de los resultados.

Kiertiburanakul en el 2004 publicó un trabajo de 16 pacientes (que tenían como factores sobreañadidos VIH, diabetes, hipertensión arterial y lupus); en la cual se producía el aislamiento de criptococuria en 13 pacientes (81%) del universo total como manifestación de criptococosis diseminada.

La sensibilidad del test en nuestro estudio nos propicia una detección de casos de forma anticipada o temprana; ante la expectativa de la convalidación de los cultivos que nos permitan su ratificación o corrección, y frente a la inviabilidad de métodos más específicos como el antígeno. La bibliografía fundamenta que la visualización microscópica del *Cryptococcus* en cualquier fluido (LCR, esputo, orina) nos establece una sensibilidad por arriba del 80% en pacientes con criptococosis relacionada con AIDS.

Los pacientes clasificados como falsos negativos se los puede conjeturar a la existencia de organismos criptococócicos con cápsulas muy pequeñas, por ende poco manifiestos al microscopio. Todo exámen directo a través del microscopio debe ser corroborado con un cultivo.

En lo referente a los pacientes falsos positivos, la bibliografía constata que microscópicamente los leucocitos pueden ser erróneamente considerados como levaduras; pero estos a su vez pueden ser diferenciados porque los leucocitos poseen un filo irregular alrededor del halo. Los cultivos en sangre y en LCR posteriores a esta impresión inicial descartaron alguna diseminación por criptococo. Lamentablemente los pacientes del estudio no tenían un cultivo de orina en sus expedientes clínicos.

El test de tinta china en orina puede ser requerido independiente de su presentación clínica; la criptococosis prostática es usualmente asintomática, y su significado clínico reside en el potencial de la próstata como un sitio preservado de las levaduras durante el tratamiento. Nuestro estudio corroboró la afinidad del criptococo con el SNC, que se debe posiblemente al consumo de catecolaminas por parte del hongo.

Las manifestaciones hematológicas de nuestros pacientes se pueden argumentar en que el HIV en presencia de una infección oportunista o malignidad está vinculado con síndromes hemofagocitarios. La bibliografía fundamenta que el mayor tropismo en las infecciones por *C. neoformans* y *C. gatti* están en el Sistema Nervioso Central y en el pulmón.

Chayakulkeeree en el 2006 publicó que las presentaciones clínicas son más habituales con niveles de CD4 menores de 73 cells/mm³; en cambio Singer en el año 2010 denotaba un rango en menores de 100 cells/mm³. Nuestro estudio estableció una amplitud de variación más semejante a la de Singer.

El test de tinta china no es un método útil para monitorización terapéutica. Los reingresos de nuestro estudio fundamentaron esta aseveración. El parámetro eficaz para controlar la evolución de la criptococosis es la negativización de los cultivos del LCR. Las titulaciones de antigenemia y de antigenorraquia descienden paulatinamente y se tornan negativos después de muchos meses.

Sería relevante determinar la utilidad de la tinta china en orina en los pacientes con recaídas; y si es provechoso gestionarlo no sólo en la admisión hospitalaria. Después del tratamiento inicial por dos semanas ó fase de inducción, la repetición de una punción lumbar debe ser nuevamente ejecutada; con ello nos permitiría determinar el pronóstico del paciente y también categorizarlo en caso de un reingreso, más aún si tienen antecedentes farmacológicos de antirretrovirales o de antifúngicos.

En nuestro trabajo, los reingresos no pudieron ser claramente encasillados, sin embargo el test de tinta china en orina fue efectuado en ambas admisiones. El síndrome de Reconstitución inmune (IRIS) constituye una consecuencia de la introducción del tratamiento antirretroviral en pacientes muy inmunosuprimidos. En la criptococosis, el IRIS puede ocurrir de dos formas: a) IRIS paradójico: aparece durante el tratamiento de criptococosis y administración de los antirretrovirales. b) IRIS enmascarado: en la cual los primeros síntomas criptocócico aparecen después del inicio del tratamiento antirretroviral

10) PLAN ADMINISTRATIVO FINANCIERO

10.1 RECURSOS HUMANOS:

- INVESTIGADOR: Md Héctor Chiang Wong
- DIRECTOR DE TESIS: Doctor Daniel Tettamanti Miranda
- ASESOR HOSPITALARIO:
- Dra. Glenda Castro: Jefa del departamento Microbiología Hospital Infectología.

10.2 RECURSOS MATERIALES

- :- Fichas de recopilación de datos
- Registros del departamento de Información y Estadísticas del Hospital de Infectología.
- Registros del departamento de Microbiología del Hospital de Infectología
- Programa SPSS versión 17
- Programa Microsoft Office Excel 2007

10.3 RECURSOS FINANCIEROS

Financiamiento a cargo del investigador

11.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENERO A FEBRERO 2010	MARZO A JUNIO 1010
VERIFICACION DE BIBLIOGRAFIA PRESENTACION DE ANTEPROYECTO	X	
RECOLECCION Y TABULACION DE DATOS	X	
ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE RESULTADOS	X	
PRESENTACION DE BORRADOR DE TESIS		X
REVISION FINAL DE LA INVESTIGACION PRESENTACION DE TESIS		X

12.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- a) En los pacientes con tinta china positiva en orina no se sistematizó en todos los pacientes un exámen de orina o un urocultivo.
- b) En las anamnesis de los pacientes no se indagó sintomatología genitourinaria.
- c) No se investigó más detalladamente a los pacientes falsos positivos; excluyendo la enfermedad solamente a través de cultivos en sangre.
- d) Sólo el 53,8% de los pacientes tenía un registro de CD4 en sus expedientes clínicos.
- e) Los pacientes en el momento del egreso hospitalario no registran una punción lumbar de control que permita precisar la evolución del paciente; al igual que nos posibilite categorizarlo en caso de un reingreso.
- f) En los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron por causas hematológicas sólo constaba el resultado del aspirado medular; no encontrándose el resultado del cultivo para hongos en médula ósea.

13.- CONCLUSIONES

- a) El test de tinta china en orina se establece como un método práctico, no invasivo y económico; en los pacientes VIH/SIDA que ingresan con alta presunción de criptococosis en este nosocomio.

- b) El test de tinta china en orina nos propicia una detección de casos de forma anticipada, ante la expectativa de la convalidación de los cultivos o de métodos más específicos que nos permitan su confirmación o corrección.

- c) El test de tinta china en orina es un procedimiento que coadyuva en el diagnóstico.

- d) El test de tinta china en orina puede ser requerido independiente de su presentación clínica.

- e) El test de tinta china en orina no es un procedimiento útil para monitorización terapéutica.

14.- RECOMENDACIONES

- 1) Establecer un protocolo de diagnóstico en los pacientes VIH/SIDA con sospecha de criptococosis diseminada que se internan en el hospital.
- 2) Instituir el test de tinta china de orina dentro del cribado inicial de pacientes con presunción de esta enfermedad; independientemente de las manifestaciones clínicas.
- 3) Evaluación clínica más pormenorizada del sistema genitourinario en pacientes con tinta china orina positiva. Un exámen de orina y un urocultivo deben constituirse como mandatorios dentro del conjunto de análisis solicitados.
- 4) Efectuar una punción lumbar en los pacientes después de la fase de inducción; que nos permita pronosticar la venidera evolución del paciente.
- 5) Determinar la utilidad de la tinta china orina en orina en los pacientes con recaídas; y si es provechoso gestionarlo no sólo en la admisión hospitalaria.

15. - BIBLIOGRAFIA:

- 1) Ministerio Salud Pública Ecuador: Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA. Publicación Semestral No 4 Junio 2008
- 2) Ministerio Salud Pública del Ecuador: Manual de Normas para el control de Tuberculosis en Ecuador. Quito-Ecuador, 58, 2005.
- 3) Benetucci J: Sida y Enfermedades Asociadas. 2da Edición, Edit. FUNDAI, Buenos Aires-Argentina, 310-313, 2001
- 4) IDSA: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. June 18, 2008.
- 5) Rosario I.: La paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus*. Rev. Iberoamericana de Micología 2008; 25:S13-S18.
- 6) Tawfiq J: *Cryptococcus neoformans* Abscess and osteomyelitis in an immunocompetent patient. Infection 2007; 35: 277-382.
- 7) IDSA: Clinical Practical Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clinical Infectious Disease 2010; 50: 291-322.
- 8) Barlett J: Medical Management of HIV infection. Edit. John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore-USA, 310-311, 2004.
- 9) Benson C: Treating opportunistic infections among HIV- infected adults and adolescent: Recommendations from CDC, the National Institutes of health and HIV/Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. .Clinical Infectious Diseases 2005; 40(3): 159-160.

- 10) Kiertiburanakul S.: Cryptococcuria as a Manifestation of Disseminated Cryptococcosis and Isolated Urinary Tract Infection, *Japan Journal Infectious Disease* 2004; 57: 203-204.
- 11) Negroni R.: Micosis tropicales asociadas al SIDA, *Rev. Enfermedades Infecciosas Emergentes*, CDC- Atlanta-USA, 2003; 5(1): 27-40.
- 12) O'Shaughnessy E: Laboratory Diagnosis of invasive mycosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 2003; 17: 135-158.
- 13) Chayakulkeeree M: Criptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 2006; 20: 507-544
- 14) Huston S: Criptococcosis: Emerging Respiratory Mycoses. *Clinics Chest of Medicine* 2009; 30: 253-264.
- 15) Boisse L.: HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurology Clinics* 2008; 26: 799-819.
- 16) Buchanan K: What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging Infectious Disease* 1999; 4 (1): 71-80.
- 17) Akamatsu N: Cryptococcosis after living donor liver transplantation: Report of three cases. *Rev. Transplant Infectious Disease* 2005; 7: 26-29.
- 18) Geha D: Laboratory detection of Fungemia. *Clinical Laboratory Medical* 1994; 14:83–97.
- 19) Park BJ: Estimation of the current global burden of Cryptococcal meningitis among person living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23: 523-530.
- 20) Mitchell T.: Cryptococcosis in the era of AIDS- 100 years after the discovery of the *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews* 1995, 515-548.

- 21) Safdar N: Keeping an Open Mind. *New England Journal of Medicine* 2009, 360: 72-6.
- 22) Smith H: Ring-Enhancing Brain Lesion in a Man with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *The American Journal of Medicine* 2006; 119, 246-247.
- 23) Vélez H: *Fundamentos de Medicina- Neumología*. Quinta Edición, Edit. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín-Colombia, 192-195, 427; 1998
- 24) Wheat L.: Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clinics Chest of Medicine* 2009; 30: 379-389
- 25) Barlett J: *Pocket Guide to adult HIV/SIDA treatment 2008-2009*. Edit. John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore-USA, 64-65, 2008-2009
- 26) Mace E: Acute Bacterial Meningitis. *Rev. Emergency Medicine Clinics of North America*. 2008; 38: 281-317
- 27) Singh N: Immune Reconstitution syndrome associated with opportunist mycoses. *Lancet Infectious Disease*. 2007; 7: 395-401.
- 28) Knox K: Role of Bronchoalveolar Lavage Diagnosis in Fungal Infections. *Clinical Chest of Medicine* 2009; 30: 355-365.
- 29) Ruiz-Camps I: Anti fúngicos para uso sistémico. *Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009; 27 (6): 353-362.
- 30) Ferri T: Disseminated Cryptococcosis and Histoplasmosis co-infection in a HIV infected woman in France. *Rev. Journal of Infection*. 2005; 51: 173-176.

- 31) Ganendren R: Phospholipase B activity enhances adhesion of *Cryptococcus neoformans* to a human lung epithelial cell line. *Rev. Microbes and Infection*. 2006; 8: 1006-1015.
- 32) Mayayo E: Diagnostico Histopatológico de las Micosis. *Rev. Iberoamericana de Micologia* 2004; 21: 1-9.
- 33) Bell S.: A 47 years old Man with Fever, Headache, Rash and Vomiting. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 1540-1548.
- 34) Ballen K: A 39 years old Woman with Headache, Stiff Neck, and Photophobia. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 274-283.
- 35) Fitch M: Emergency Diagnosis and Treatment of Adult Meningitis. *Lancet* 2007; 7: 191-200.
- 36) Pines J: Timing of Antibiotics of Acute, Severe Infections. 2008; 245-257.
- 37) Genot S: *Toxoplasma Gondii* I/III Recombinant Genotype Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus Patient. *Rev. Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45 (9): 3138-3140.
- 38) Marco C.: HIV Infection and Complications in Emergency Medicine. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2008; 26: 367-387.
- 39) Hogan M: Cutaneous Infections Associated with VIH/AIDS 2006; 24: 473-495.
- 40) Thurnher M: Neuroimaging the Brain in HIV-1 Infected Patients. *Rev. Neuroimaging Clinics of North America*. 2008; 18: 93-117.
- 41) Fitch M: Emergency Department Management of Meningitis and Encephalitis. *Rev. Infectious Disease Clinics of North America*. 2008; 33-52.

- 42) Lee B: Aseptic Meningitis. Rev. Current Opinion in Infectious Disease 2007; 20: 272-277.
- 43) Cinque P: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-1 Infection. Lancet 2009; 9: 625-636.
- 44) Singer E: Neurologic Presentation in AIDS. Rev. Neurology Clinics 2010; 28: 253-275.
- 45) Charlier C: Systemic Mycoses in patients without evidence of immunosuppression. Journal of Mycologie Medicale 2005; 15: 22-32
- 46) Roupael N: Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infectious Disease 2007; 7: 814-822.

HISTORIA CLINICA FICHA MES (INTERNACION)

7. PELLIDOS Y NOMBRES: _____ SEXO

EDAD DIRECCION _____ PROVINCIA _____

LUGAR DE RESIDENCIA: _____ CIUDAD _____ CANTON _____

CD4: _____

8. ANTECEDENTES FARMACOLOGICOS

FARMACOS	S/N	TIEMPO
Antifimicos		
Antifungicos		
Cotrimoxazol		
Tratamiento HAART		
Otros:		

9. QUE METODOS SE USARON PARA ENDX DE S. CRIPTOCOCO

METODOS	S/N	RESULTADO
Criptococo en Orina		
Tinta China en LCR		
Cultivo Hongos LCR		
Hemocultivos (Hongos)		
Examen Esputo (Hongos)		
Histopatologia		
Antigeno Criptococo		
Otros:		

10. TIEMPO DE INGRESO

Cefalea	
Alteracion de conciencia	
Convulsiones	
Disnea	
Fiebre	
Tos	
Otro:	

11. TIEMPO DE EVOLUCION

12. GRADUACION

13. EXPLORACION FISICA

Rigidez de Nuca	
Lesiones cutaneas	
Focalidad neurologica	
Esteriores	
Candidias orofaringea	
Otro:	

14. ANTECEDENTES PERSONALES

FATOLOGIA	S/N	TIEMPO
Tuberculosis Pulmonar		
Enf. Transmision sexual		
Micosis (diagnosticada)		
Diabetes		
Insuficiencia Renal		
Hepatitis cronica		
Neoplasia		
Otro:		

15. RESULTADO DE S. CRIPTOCOCO EN ORINA

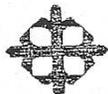
INCIDIO EN EL DIAGNOSTICO	SI
	NO

16. CUAL FUE LA CONDICION CLINICA FINAL DEL PACIENTE

ALTA
FALLECIO

SOLO PARA PACIENTES CRIPTOCOCO ORINA (+)

9) SI EL PACIENTE PRESENTO CRIPTOCOCO ORINA TENIA CLINICA DE LVI	SI
	NO
10) SI EL PACIENTE PRESENTO CRIPTOCOCO ORINA TENIA APP DE TOMA DE ANTIHONGICOS	SI
	NO
11) SI EL PACIENTE PRESENTO CRIPTOCOCO ORINA YA HABIA SIDO DX DE CRIPTOCOCO ANTERIORMENTE	SI
	NO
12) SI EL PACIENTE PRESENTO CRIPTOCOCO ORINA CUAL FUE SU CONDICION CLINICA FINAL	ALTA
	FALLECIO
13) SI EL PACIENTE PRESENTO CRIPTOCOCO ORINA SE AISLO EN OTRO FLUIDO	SI
	NO



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
ESCUELA DE GRADUADOS

EDG-029-2010

Guayaquil, 4 de Febrero de 2010

**Doctor
Hector Chiang Wong
Postgradista de Medicina Interna
Ciudad.-**

En su despacho.-

De mis consideraciones:

En concordancia con el Reglamento para realizar la Tesis de grado previa a la Incorporación de especialista en **Medicina Interna**, corresponde informarle que su proyecto, "**TINTA CHINA COMO METODO DE DIAGNOSTICO EN VIH/SIDA ASOCIADO A CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA**" ha sido aprobado por la Comisión respectiva.

En consecuencia deberá continuar con la elaboración y ejecución del plazo previsto, señalándose que deberá mantener contacto permanente con el Director de Tesis, a quien periódicamente presentara informes del avance de la investigación.

Particular que comunico a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,

**Dr. Sergio Roca Gutiérrez
DIRECTOR
ESCUELA DE GRADUADOS**

Guayaquil, 27 Enero 2010

DOCTOR

ALFREDO SCALA MACCAFERRI

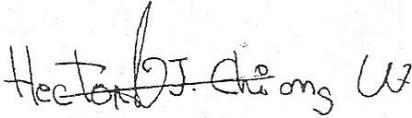
DIRECTOR POSGRADO DE MEDICINA INTERNA UCSG

CIUDAD

De mis consideraciones:

Yo **MD HECTOR JHONJOY CHIANG WONG**, con CI: 0911278331; me dirijo a usted para solicitarle se apruebe mi tema de tesis titulado: "TINTA CHINA EN ORINA COMO METODO DE DIAGNOSTICO EN CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA ASOCIADO A VIH/SIDA"; requisito indispensable para la obtención del título en la especialidad de **DOCTOR EN MEDICINA INTERNA.**

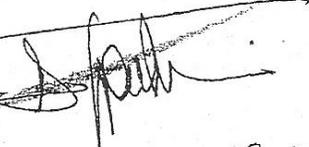
Agradeciéndole de antemano su atención.



MD HECTOR JHONJOY CHIANG WONG

CI: 0911278331

- Aprobado el Tema
- Para Revisión metodológica
de la Coordinación Académica
de la Escuela.



01-02-2010

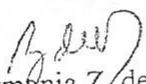
Guayaquil, 08 de Marzo del 2010

Sr. Dr. Sergio Roca
DIRECTOR ESCUELA DE GRADUADOS
UNIVERSIDAD CATOLICA STGO. DE GUAYAQUIL.

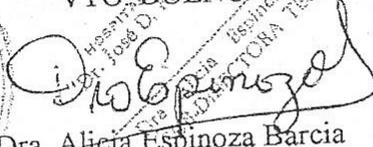
Por medio de la presente certifico a usted, que los datos que se han obtenido para la realización de la tesis "TINTA CHINA EN ORINA COMO METODO DE DIAGNOSTICO EN PACIENTES VIH/SIDA ASOCIADOS A CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA" realizada por el Dr. Héctor Chiang Wong, han sido obtenidos de los registros del departamento de Información y Estadística de esta Unidad Operativa, siendo estos fidedignos.

Autorizo al portador del presente documento hacer buen uso del mismo.

Atentamente,


Sra. Birmania Z. de Ricaurte.
SERVIDOR PÚBLICO DE APOYO
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA.



VTO. BUENO

Dra. Alicia Espinoza Barcia
SUBDIRECTORA TECNICA
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA.

17. - RESUMEN DE TRABAJO

- 1) **OBJETIVOS:** Determinar la utilidad de la aplicación de tinta china en orina como método de diagnóstico en los pacientes con sospecha de criptococosis diseminada asociada a VIH/SIDA.

El método de tinta china en orina se fundamenta en el hecho de que entre los órganos infectados prominentemente por el *Criptococcus* se encuentra el tracto urinario. En la práctica clínica la orina constituye un fluido excepcional de investigar en criptococosis diseminada debido a que el paciente regularmente ingresa por manifestaciones neurológicas y respiratorias. Las preparaciones con tinta china son aplicables en cualquier espécimen clínico (su fluido ideal es en LCR); siendo su objetivo principal la detección de la cápsula polisacárida extracelular del hongo.

- 2) **MÉTODOS:** Estudio transversal y descriptivo de 52 pacientes VIH/SIDA que fueron admitidos al hospital de Infectología “José Rodríguez Maridueña” de Guayaquil con presunción de criptococosis diseminada durante el año 2009. El diagnóstico de infección criptocócica se determinó por un cultivo positivo en sangre, LCR, esputo, ó en otros fluidos del cuerpo. Criptococosis diseminada se establece cuando más de un cultivo es positivo para *Criptococcus*.

3) *RESULTADOS*: El universo del estudio incluyó a 52 pacientes, de los cuales solamente 42 pacientes (80,8%) se realizaron el test de tinta china de orina. De los 42 pacientes: 28 pacientes fueron verdaderos positivos, 11 pacientes fueron falsos negativos, y 3 pacientes fueron considerados falsos positivos. La sensibilidad del test de tinta en orina fue de un 71,79% con un valor predictivo positivo del 90,32%. Del universo total de pacientes, 41 pacientes (78,8%) eran del género masculino y 11 pacientes (21,2%) eran del género femenino, una media de edad de 32,9 +/- 8,9 años (Rango 21-64), una media de CD4 de 97,5 +/- 90,6 ul; la presentación neurológica fue la que prevaleció con un 90,4% del universo total, la condición clínica final de alta médica se produjo en el 84,61%. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el test de tinta china y las variables independientes.

4) *CONCLUSIONES*: El test de tinta china en orina se establece como un método práctico, no invasivo y económico en los pacientes VIH/SIDA que ingresan con alta presunción de criptococosis en este nosocomio. El test de tinta china en orina nos propicia una detección de casos de forma anticipada, ante la expectativa de la convalidación de los cultivos o de métodos más específicos que nos permitan su confirmación o corrección.