



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

UTILIDAD DEL EXAMEN DE TINTA CHINA EN ORINA COMO
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SIDA
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2019

PRESENTADO POR

ALEJANDRA ELIZABETH RAMIREZ ORIHUELA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESORA

GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA – PERÚ

2022



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**UTILIDAD DEL EXAMEN DE TINTA CHINA EN ORINA COMO
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SIDA
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADA POR
ALEJANDRA ELIZABETH RAMIREZ ORIHUELA**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ
2022**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	6
2.3 Términos básicos	8
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	10
3.1 Formulación de la hipótesis	10
3.2 Variables y su operacionalización	10
CAPÍTULO IV METODOLOGÍA	12
4.1 Diseño metodológico	12
4.2 Diseño muestral	12
4.3 Técnicas de recolección de datos	13
4.4 Procesamiento y análisis de datos	14
4.5 Aspectos éticos	14
CRONOGRAMA	15
PRESUPUESTO	16
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO

PERMEABILIDAD PRIMARIA DE LAS FISTULAS ARTERIOVENOSAS AUTOLOGAS EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON INS

AUTOR

MIGUEL ALONSO ROJAS HUILLCA

RECuento DE PALABRAS

10121 Words

RECuento DE CARACTERES

54456 Characters

RECuento DE PÁGINAS

42 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

121.9KB

FECHA DE ENTREGA

Sep 30, 2022 4:21 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Sep 30, 2022 4:25 PM GMT-5

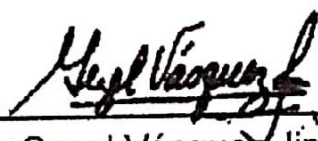
● **15% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 14% Base de datos de Internet
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Fuentes excluidas manualmente



Dra. Gezel Vásquez Jiménez
Docente FMH-USMP

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La criptococosis es una micosis producida por el *Cryptococcus neoformans*, patógeno para el ser humano y que afecta a personas inmunocomprometidas, (1); ingresa al organismo por inhalación de esporas, se produce una infección pulmonar y se disemina al sistema nervioso central, huesos, zona prostática y dermis por vía hematológica (2-4).

El diagnóstico microbiológico se basa en microscopia directa de la muestra, aislamiento de la levadura, pruebas bioquímicas y serológicas (2). El antígeno polisacárido capsular para criptococosis (PCR) detectado en el flujo sanguíneo o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) va ser la prueba serológica de mayor utilidad para diagnosticar esta enfermedad con una precisión entre 93 y el 100% y va ser específica entre 93 a 98%. Este es de utilidad para el diagnóstico y monitorización terapéutica, pero a su vez de limitada aplicación por su poca disponibilidad y alto costo (5).

Otro método diagnóstico es el de tinta china diluida en solución salina del LCR (muestra de 3 a 5 ml) (2). Obtenida mediante punción lumbar, la cual es una prueba cruenta y que enmarca riesgo tanto para el paciente de producirle una infección sobre agregada, así como un para el profesional que se encuentre expuesto a pincharse al realizar dicho procedimiento.

En este sentido, es de suma importancia buscar un método alternativo que evidencie la presencia del hongo en el organismo de nuestros pacientes, el cual debe ser un método eficaz, específico sensible, rápido, económico, y lo más importante que sea inocuo (menor riesgo) de aplicación a los pacientes, y que pueda ser realizado en establecimientos de salud de cualquier nivel. Para tal efecto se plantea que el examen de tinta china en orina puede ser este método alternativo, y este se fundamenta en que, entre cada órgano infectado por este hongo, se va encontrar el sistema urinario y que el criptococo se almacena en la próstata en el hombre (2, 3, 6).

1.2 Formulación del problema

¿Es útil el examen de tinta china en orina en pacientes VIH+/sida para establecer el diagnóstico de criptococosis meníngea en pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la utilidad del examen de tinta china en orina como método diagnóstico de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la sensibilidad del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

Determinar la especificidad del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

Determinar el valor predictivo positivo (+) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

Determinar el valor predictivo negativo (-) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR,

hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

Determinar la razón de la prueba positiva (RPP) y negativa (RPN) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/SIDA previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

1.4. Justificación

1.4.1 Importancia

La criptococosis es una infección causada por un hongo oportunista (*Cryptococcus neoformans*) que afecta con mucha frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos, en tal sentido los pacientes VIH/SIDA son muy vulnerables a ser afectados por este tipo de patógeno, es una infección sistémica, que ingresa por vía respiratoria y que luego por diseminación hematogena llega a los diferentes órganos del cuerpo humano, y dentro de los órganos afectados se encuentra el tracto urinario.

En la actualidad, se cuenta con algunos métodos de laboratorio para establecer el diagnóstico, dentro de ellos tenemos la microscopia directa de la muestra, aislamiento del hongo, pruebas bioquímicas y serológicas, el test para detectar el antígeno polisacárido capsular para criptococosis (PCR) en flujo sanguíneo o en L.C.R, el cual es muy limitada su aplicación por su alto costo y poca disponibilidad en algunos establecimientos de salud. Así mismo se tiene el método diagnóstico de la tinta china en el líquido cefalorraquídeo (LCR), obtenida mediante punción lumbar, la cual es una prueba cruenta y riesgosa tanto para el paciente, así como un para el profesional de salud.

Por tal motivo, resulta importante establecer un método diagnóstico alternativo de igual eficacia, que sea específico sensible, rápido, económico, de menor riesgo de aplicación y que pueda ser realizado en cualquier nivel de establecimientos de salud. Para tal efecto se plantea el examen de tinta china en

orina como uno de los métodos alternativos, y este se fundamenta en que, entre cada órgano infectado por este hongo, se va encontrar el tracto urinario.

1.4.2. Viabilidad

El diagnóstico de criptococosis meníngea requiere de un método eficaz, específico sensible, rápido, económico, y lo más importante que sea inocuo de aplicación para el paciente y de bajo riesgo de realizar para el profesional de la salud.

1.5. Limitaciones

En cuanto a las restricciones de la indagación, se mostraron en el factor periodo debido a las labores de la investigadora, por la cual se superará estructurando y dirigiendo el periodo para cada una de las fases de la indagación. Otra de las restricciones es la entrada a los servicios de las bibliotecas para la conducción de información, lo cual se superará teniendo en consideración repositorios, bibliotecas digitales, Proquest, Ebooks, etc. que sirvió para obtener antecedentes y las teorías a desarrollar en el marco teórico.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

La criptococosis es una micosis a nivel sistémica considerada oportunista que se distribuye universalmente y es producida por una levadura de tipo capsulado, causada por el *Cryptococcus neoformans* (C-neoformans). El C-neoformans va infectar a cualquier hombre o animal susceptible por vía inhalatoria, causando en el huésped inmunodeprimido una primo-infección sin síntoma alguno (4), esta infección oportunista es la más común del SNC en los pacientes con VIH/sida en los Estados Unidos (7).

En Sudamérica, tenemos reportes que en Uruguay, presentan publicaciones científicas en poblaciones adultas que muestran que el 5,6% de los pacientes con VIH/sida tenían el antecedente de haber sido tratados de criptococosis así como que el 3% de los pacientes habían fallecido por esta causa, esta fue la primera patología marcadora del síndrome (8); en nuestro medio, no existen datos estadísticos actualizados que nos den una idea de la cual es el comportamiento de esta enfermedad, es por esa razón que diagnosticarlo tempranamente y tratarlo de forma oportuna va constituir la intervención de mayor importancia en el campo de la atención integral de toda persona infectada (9).

En pacientes con enfermedad de VIH, cuando se encuentran en su estadio SIDA, y se les han iniciado terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGE), se ha observado que meses después el estado de los pacientes se fue deteriorando clínicamente, presentando uno de los efectos paradójales que mayormente se llega a observar en toda persona que haya manifestado algún proceso infeccioso oportunista previo. Este tipo de respuesta se conoce como «síndrome inflamatorio de restauración inmune» (S.I.R.I) el cual se agrava cuando se da a nivel del sistema nervioso central (S.N.C) (10). Si bien es cierto, se sabe que la TARGA busca restaurar gradualmente la respuesta inmune debido a una supresión de la réplica viral y cuantificarla a través de un incremento de los linfocitos CD4 del paciente, en muchos casos este efecto puede ser perjudicial llegando a incrementar la mortalidad de los pacientes (11). En tal sentido, se

hace necesario establecer un método diagnóstico eficaz, específico sensible, rápido, económico, y lo más importante que sea inocuo de aplicación para el paciente y de bajo riesgo de realizar para el profesional de la salud. (5).

2.2. Bases teóricas

La cantidad de *Cryptococcus* es cercana a las cien especies, de estas únicamente el complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii* es considerado patógeno para el ser humano, es un proceso infeccioso micótico que se distribuye universalmente el cual es causado en la mayoría de veces por el complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii*, en la mayoría de casos, se manifiesta en personas inmunocomprometidas (1, 2).

Antes del año mil novecientos cincuenta la diseminación de criptococosis era letal, con la llegada de los agentes antifúngicos se lograron desenlaces exitosos. Sin embargo, la incidencia de procesos infecciosos causados por el *Cryptococcus neoformans*, se ha incrementado en las dos últimas décadas a causa de la epidemia del VIH y el incremento de tratamientos inmunosupresores (11).

En todo país altamente prevalentes de VIH / sida, la criptococosis es la causa de mayor frecuencia de meningitis e incluso más común que el *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. (12)

En la etapa anamorfa estos *Cryptococcus* es una levadura redonda o de forma oval (entre cuatro y seis micrómetros), la cual va estar rodeada de una cápsula polisacárida de diferentes dimensiones. El aislamiento de la fuente ambiental, son minúsculos (tamaño cercano a los cuatro micrómetros) con cápsulas que son inaparentes al mismo tiempo que en los clínicos va suceder todo inversamente (mayor o igual a los treinta micrómetros) (13). Tomando como base cada diferencia antigénica de las capsulas se lograron identificar cinco serotipos: A, B, C, D y A.D (7, 13). Entre cada factor de patogenicidad de "Cryptococcus" están las cápsulas, la capacidad de estos para adherirse y las proteínas con actividad de origen enzimático como toda proteínasa, fosfolipasa, fenoxilasa y ureasa presente (1, 14).

En cuanto a su ubicación, tenemos que el *C. neoformans var. grubii* (serotipo A) se encuentra en las excretas de paloma, materiales vegetales del árbol de eucalipto, y el *C. gattii* (más común en personas inmunocompetentes), su hábitat natural tiene una mayor amplitud y se aisló de detritos, toda flor y oquedad de diversos árboles, entre ellos (12).

Este microorganismo va ingresar a nuestro cuerpo por vía inhalatoria (inhalación de esporas), las infecciones pulmonares van a ser mayormente asintomáticas o en algunos casos van a causar una neumonía auto limitada que se resuelve en algunos días o semanas incluso en casos que no son tratados (2). Después se va dar una diseminación hematógicamente hasta el S.N.C, huesos, zona prostática y la dermis (2,3). La meningitis y/o cualquier lesión focal cerebral van constituir uno de los cuadros clínicos más típicos. El organismo infectado va responder a este proceso infeccioso según la inmunidad de tal a nivel celular. (15, 16)

Dentro del cuadro clínico, el tracto respiratorio va ser considerado como la vía de acceso más frecuente y toda manifestación pulmonar va abarcar una gran variedad que va a ir desde algún hallazgo radiológico asintomático hasta algún trastorno respiratorio agudo. En algunos casos, se manifiestan como nódulos, infiltrados de tipo lobar, intersticial, patrones miliares, alguna masa endobronquial y cavitaciones. Cuando se localiza a nivel de los pulmones mayormente afecta a cualquiera persona (normal o inmunosuprimida), aunque en muy pocas oportunidades en las mencionadas al comienzo (17).

A nivel del S.N.C el *Cryptococcus neoformans* lograr cruzar las barreras hematoencefálicas por migración a nivel transcelular por medio del endotelio cerebral y después logra proliferarse en los espacios subaracnoideos pudiendo manifestar meningitis o meningo-encefalitis, que pueden presentarse de forma aguda, subaguda o crónica (17). Del mismo modo se hace referencia que el *C. neoformans* probablemente afecte la glándula prostática, considerada como uno de los reservorios más importantes en los hombres (3, 6, 18), y es el motivo del presente trabajo.

Los diagnósticos microbiológicos de la criptococosis se basan en las evaluaciones microscópicas directas de las muestras, en aislar estas levaduras, al igual que en toda prueba bioquímica y serológica. Estos hongos se pueden observar en una preparación en fresco por medio de montajes con tinta china diluida en soluciones salinas o a través del microscopio contraste de fase, después de haber tomado muestras de entre tres y cinco mililitros de líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta preparación se observaron células de forma esférica presentes, rodeadas por grandes halos claros que corresponden a la cápsula (2). La tinta china en LCR es positiva en 70 -90% de los pacientes con VIH/sida, y en solo 50% en los pacientes sin sida.

Por lo tanto, este estudio pretende comprobar la eficacia del examen de tinta china en orina en pacientes VIH+/sida como método diagnóstico para establecer el diagnóstico de criptococosis meníngea en los pacientes hospitalizados en el área de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora en los meses de julio 2018 a junio del año 2019.

2.3. Definición de términos básicos

Antígeno criptocócico (CrAg) CrAg: Un biomarcador del polisacárido derivado de la cápsula fúngica, es detectable semanas a meses en sangre antes del inicio de la meningitis criptocócica, presentando una ventana de oportunidad para detectar la infección diseminada de forma temprana.

Criptococosis: La criptococosis es una infección pulmonar o generalizada que se adquiere a través de la inhalación de tierra contaminada con las levaduras encapsuladas *Cryptococcus neoformans* or *C. gattii*. Los síntomas que produce son los de la neumonía, la meningitis o el compromiso de la piel, los huesos o las vísceras. El diagnóstico es clínico y microscópico y se confirma con cultivo o tinción en tejido fijado. Cuando se considera necesario, el tratamiento se realiza con azoles o anfotericina B, asociados con flucitosina o sin ella.

Criptococosis meníngea: La meningitis criptocócica es una infección micótica de los tejidos que cubren el cerebro y la médula espinal. Esos tejidos se llaman meninges.

Neuroimagen: Aunque las lesiones masivas que ocupan espacio en la meningitis criptocócica asociada al VIH son poco frecuentes, se han informado en pacientes con recuentos de CD4 de <50 células / mm^3 , y se encuentran en hasta una cuarta parte de todos los pacientes. Los hallazgos iniciales de la resonancia magnética cerebral son normales en el 2 al 8% de los pacientes y los hallazgos de la TC son normales en el 47% de los pacientes.

Tinta China: La microscopía de tinta China ha sido históricamente un método rápido y de bajo costo para detectar criptococos en el LCR. La cápsula de *Cryptococcus*, forma un halo de luz por el cual se puede visualizar usando una luz del microscopio.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis General

HG: El examen de tinta china en orina en pacientes VIH+/sida es útil para establecer el diagnóstico de criptococosis meníngea, en pacientes hospitalizados que previamente fueron confirmados mediante el examen de tinta china en LRC, hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018 a 2019.

Hipótesis Específicas

HE1: La sensibilidad del examen de tinta china en orina será de 90% en la detección diagnóstica de criptococosis meníngea en personas con VIH+/sida hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019

HE2: La especificidad del examen de tinta china en orina será de 80% en la detección diagnóstica de criptococosis meníngea en personas con VIH+/sida hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019

HE3: El valor predictivo positivo (+) del examen de tinta china en orina será de 80% en la detección diagnóstica de criptococosis meníngea en personas con VIH+/sida hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019

HE4: El valor predictivo negativo (-) del examen de tinta china en orina será de 70% en la detección diagnóstica de criptococosis meníngea en personas con VIH+/sida hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.

HE5: La razón de la prueba positiva (RPP) y negativa (RPN) del examen de tinta china en orina será de 4.5 y 0.125 respectivamente en la detección diagnóstica de criptococosis meníngea en personas con VIH+/sida hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019

1.2 Operacionalización de variables

Nombre de variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Utilidad		Cuantitativa	Razón de prueba positiva (RPP)	Razón	10 Excelente 5 a 10 Buena 2 a 5 Regular < 2 Mala	Ficha de recolección de datos
			Razón de prueba negativa (RPN)		< 0.1 Excelente 0.2 a 0.1 Buena 0.5 a 0.2 Regular > 0.5 Mala	
Especificidad	Probabilidad de que un individuo sin la enfermedad sea identificado correctamente e por la prueba, es decir, que tenga una prueba negativa. Son los sanos con prueba negativa de entre todos los sanos.	Cuantitativa	$\frac{\text{Verdaderos Negativos} \times 100}{\text{Total Sanos}}$	Razón	70 -90% Alta 65% – 69% Media < 65% Baja	Resultados de análisis clínicos
Sensibilidad	Probabilidad de que un enfermo sea identificado correctamente e por la prueba, es decir, que tenga una prueba positiva. Son los enfermos con prueba positiva de entre todos los enfermos.	Cuantitativa	$\frac{\text{Verdaderos Positivos} \times 100}{\text{Total enfermos}}$	Razón	70 -90% Alta 65% – 69% Media < 65% Baja	Resultados de análisis clínicos
Valor predictivo positivo	Probabilidad de que un individuo con prueba positiva tenga la enfermedad.	Cuantitativa	$\frac{\text{Verdaderos positivos} \times 100}{\text{Total positivos}}$	Razón	IC (95%)	Resultados de análisis clínicos
Valor predictivo negativo	Corresponde a la probabilidad condicional de que el	Cuantitativa	$\frac{\text{Verdaderos negativos} \times 100}{\text{Total negativos}}$	Razón	IC (95%)	Resultados de análisis clínicos

	paciente no tenga la enfermedad.					
Resultado en tinta china	Su función principal es facilitar la detección del <i>Cryptococcus neoformans</i> , un hongo que puede provocar complicaciones médicas como la meningitis.	Cualitativo	% de pacientes con resultado positivo o negativo	Nominal (dicotómica)	1: Si 2: No	Resultados de análisis clínicos
CD4	También conocidos como linfocitos T4, son glóbulos blancos que combaten infecciones y desempeñan un papel importante en el sistema inmunitario.	Cuantitativo	CD4 > 200 cel/μL	Razón	Etapa 1 (infección por VIH) >= 500 350 <= Etapa 2 (infección por VIH) <= 499 200 <= Etapa 3 (enfermedad por VIH avanzada) <= 349 Etapa 4 (Sida) < 200	Historia Clínica
Diagnóstico de criptococosis meníngea	El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del hongo en cultivo, la histopatología o detección de antígenos capsulares (látex o inmunoensayo o enzimático) en LCR (1)	Cualitativa	% de pacientes con resultado positivo o negativo	Nominal (dicotómica)	1: Si 2: No	Historia Clínica
Infección por VIH	Es un virus que ataca el sistema inmunitario del cuerpo.	Cualitativa dicotómica	% de pacientes con resultado positivo o negativo	Nominal	1: Si 2: No	Historia Clínica
Edad	Tiempo transcurrido desde que nació una persona hasta la actualidad	Cuantitativa continua	Años	De razón	Adulto: 18 a < 65 Adulto mayor: 65 o más	Historia Clínica
Género	Sexo con el que nació el paciente	Cualitativa dicotómica	% de pacientes varones y mujeres.	Nominal	1: Masculino 2: Femenino	Historia Clínica

CAPÍTULO IV METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según el enfoque: Cuantitativo, ya que, consistirá en recolectar y analizar datos numéricos. Por la cual el presente estudio permitirá identificar tendencias y promedios, realizar predicciones y obtener resultados de la recolección de datos que se realizará mediante los instrumentos que se van aplicar.

Tipo

Según la intervención del investigador: Observacional, porque buscará a observar y analizar si la tinta china en la orina es útil como método de diagnóstico de criptococosis meníngea en pacientes VIH +/SIDA hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora.

Según el alcance: Analítico, porque luego de la observación se determinará según las características de la muestra en estudio y a partir de allí se estimará la frecuencia y utilidad de dicho método a utilizar para diagnosticar criptococosis meníngea en pacientes VIH+/sida, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: transversal, porque se realizará el recojo de datos un lugar y tiempo que ya se encuentran establecidos (Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora).

Según el momento de la recolección de datos: Es un estudio retrospectivo, de evaluación de pruebas diagnósticas, pues tiene como objetivo estimar la capacidad de una prueba para discriminar entre aquellos que tienen una característica de los que no la tienen. Las pruebas diagnósticas suelen evaluarse matemáticamente.

4.2. Diseño muestral

Población universo

Estará conformada por los pacientes VIH/sida que ingresaron durante el 2018 a 2019 con sospecha de criptococosis meníngea en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora.

Población de estudio

La población en estudio será de 200 pacientes VIH/SIDA que fueron admitidos al servicio de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

- Pacientes VIH/sida con presunción de criptococosis meníngea 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, o en otros fluidos del cuerpo. Criptococosis meníngea se establece cuando más de un cultivo es positivo para *cryptococcus*.

De inclusión

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

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se determinó usando la fórmula del recurso web:

<https://wnarifin.github.io/ssc/sssns.html> con las siguientes especificaciones:

Sensibilidad esperada para la prueba tinta china: 90%

Especificidad esperada para la prueba tinta china: 80%

Prevalencia de la enfermedad: 20%

Precisión: 10%

Nivel de confianza: 95%

Tasa de abandono esperada: 10%

Tamaño de muestra: $n = 193$

Por lo tanto, la fórmula que se aplica en este proyecto de investigación será la siguiente:

$$n = \left[\frac{z_{\alpha} \sqrt{\pi_1(1 - \pi_1)} + z_{\beta} \sqrt{\pi_0(1 - \pi_0)}}{(\pi_1 - \pi_0)} \right]^2$$

Muestreo

El muestreo es probabilístico ya que se elegirá al azar a los miembros de la población (Hernández, et al. 2016) y por ende todos tendrán la misma oportunidad de formar parte de la muestra con este parámetro de selección, por tanto, se tomará la muestra probabilística y se aplicará ambas pruebas (LCR y ORINA).

4.3 Técnicas de recolección de datos

Las técnicas que se utilizarán son el análisis documental, por la cual consistirá en la identificación, recogida y análisis de las historias clínicas y análisis de laboratorio clínicos. Por otro lado, el instrumento que permitirá el recojo de datos para luego procesarlos en el SPSS 27, es la ficha documental que permitirá el registro de los datos que se encuentran en las historias clínicas y los análisis clínicos, permitiendo estos calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, entre otros factores (ver anexo 2).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Métodos para el análisis de datos

Se aplicará un análisis estadístico descriptivo de frecuencias absolutas y relativas. Además, se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo, razones de probabilidad de una prueba positiva y negativa y en base a estas medidas establecer la utilidad de la prueba.

Para determinar la diferencia entre ambas pruebas (lcr y orina) en cuanto a la utilidad, se aplicará la prueba chi cuadrado para la comparación de dos muestras relacionadas de mc nemar (χ^2 MN) usando un valor de $\alpha = 0,05$.

Software a utilizar en el procesamiento de datos

Los datos serán analizados en el software pack estadístico SPSS versión 27.0 y Microsoft Excel versión 2016, los resultados serán presentados en gráficos y tablas.

4.5 Aspectos éticos

Las consideraciones éticas en la información brindada por el servicio de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora serán las siguientes:

Participación voluntaria: Se les informará sobre el trabajo de investigación.

Beneficencia: Esta investigación está orientada al bienestar.

Confidencialidad: La identidad permanecerá en absoluta discreción.

Justicia: El estudio estará dirigido a tratar a los entrevistados de una manera correcta sin obligaciones de realizar la encuesta.

Por su parte, la ejecución del proyecto se llevará a cabo en coordinación con el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora y el Comité de Ética que autorizará la observación de las instalaciones, además de la recolección de información (verificación de historias clínicas y análisis clínicos de los pacientes) en estricta confidencialidad de los datos y sin dañar la integridad de las personas.

CRONOGRAMA

Pasos	2020									
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X	X	X				
Procesamiento y análisis de datos							X			
Elaboración del informe								X		
Correcciones del trabajo de investigación									X	
Aprobación del trabajo de investigación										X
Publicación del artículo										X

PRESUPUESTO

Materiales	Costo unitario	Cantidad en unidades	Coste total
Paquete de 500 hojas Papel Bond A4 80g	S/. 15.00	2	S/. 30.00
Envases de plásticos antisépticos.	Donados por el servicio de patología clínica del Hospital Nacional María Auxiliadora	20 unidades	Donados por el servicio de patología clínica del Hospital María Auxiliadora
Frasco de tinta china	Donados por el servicio de patología clínica del Hospital Nacional María Auxiliadora	2 unidades	Donados por el servicio de patología clínica del Hospital Nacional María Auxiliadora
Equipamiento	Costo unitario	Cantidad en unidades	Costo total
Lapiceros TRILUx 031F Forma triangular Punta fina 0,8 mm. Tapa antiasfixiante	S/. 1.00	15 unidades	S/. 15.00
Lápiz corrector, Punta metálica. Contenido 8 ml	S/. 2.00	5	S/. 10.00
Servicios	Costo de unidad	Cantidad	Coste total del articulo
Impresión fichas de información	S/. 1.00	1 unidad	S/. 1.00
Fotocopia de fichas de información	S/. 0.05	500 unidades	S/. 25
Transporte	Costo de unidad	Cantidad	Coste total del articulo
Coste total por actividad			S/. 91.00

FUENTE DE INFORMACIÓN

1. Federico Efraín Elguera-Falcón y Jorge Gutiérrez-Campos, Cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus, Rev Soc Peru Med Interna 2011; vol 24
2. Tello M., Gutiérrez E., Béjar V., Galarza C., Ramos W., Ortega A. Criptococosis, Artículo de Revisión. Rev. Med. Risaralda 2013; 19(2):147-153
3. Primary cryptococcal prostatitis rare occurrence, Assoc Physicians India 2012 May; 60: 57-9
4. Cangelosi, D; De Carolis, L; Trombetta, L; Wainstein, C. Criptococosis meníngea asociada al SIDA: análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital Francisco J Muñiz / Meningeal cryptococcosis: associated AIDS, Rev Asoc Med Argent; 122(4): 22-27, dic. 2009. tab.
5. MD. Hector Jhonjoy Chiang Wong, Tinta China En Orina Como Metodo De Diagnostico En Criptococosis Diseminada Asociado A Vih/Sida, Hospital De Infectologia "Jose Rodriguez M."Durante El Año 2009.
6. Chang M. R; Paniago A. M. M.; Silva M. M.; Lazéra M. S; Wanke, Prostatic cryptococcosis - a case report, J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis vol.14 no.2 Botucatu 2008
7. Canelo C¹; Navarro A²; Guevara M²; Urcia F²; Zurita S²; Casquero J². Determinación de la Variedad de Cepas de *Cryptococcus Neoformans* aisladas de pacientes con SIDA, Rev. Perú. med. exp. salud pública v.16 n.1-2 Lima 1999.
8. Jorge Quian, Stella Gutiérrez, Virginia González, Mercedes Sánchez, Marina Abayian y Fernando Baccino, *Cryptococcus neoformans* meningitis in children and adolescents infected with HIV, Rev. chil. infectol. vol.29 no.5 Santiago oct. 2012.

9. Tamara González Gutiérrez, About the article Meningeal cryptococosis in an old woman with AIDS. A case presentation, *Gac Méd Espirit* vol.15 no.2 Sancti Spíritus mayo-ago. 2013.
10. David Sáez M^{1, 2}, Laura Bahamondes M³, Gislaine Lam E^{1, 2}, Luz Arellano R², Patricia Lillo, Síndrome de restauración inmune asociado a tratamiento antirretroviral y criptococosis meníngea *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1310-1314.
11. Quian, Jorge; Gutiérrez, Stella; González, Virginia, Síndrome de reconstitución inmune relacionado con meningitis por *Cryptococcus* en una adolescente infectada con el virus de inmunodeficiencia humana, *Rev. m,d. Urug*; 28(3): 215-20, set. 2012. *tab* Artículo en Español | LILACS | ID: lil-661465.
12. Arias, Bety Gómez; Zarco Montero, Luis A., Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio, *Acta neurol. colomb*; 27(1): 19-27, ene.-mar. 2011. Artículo en español | LILACS | ID: lil-591554
13. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CA, Griffiths J, et al. Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* breaks out of the opportunistic box. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(3):193-203.
14. Sánchez A, Escandón P, Castañeda E. In vitro determination of virulence factors activity associated with several *Cryptococcus neoformans* clinical isolates. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25:145-9.
15. Padilla M, Navarrete G, Perez S, Villanueva T, Alfaro P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(2):126-131.
16. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. *Virulence* 2012; 3(2):173-81.
17. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:727-34
18. Siddiqui TJ, Zamani T, Parada JP. Primary cryptococcal prostatitis and correlation with serum prostate specific antigen in a renal transplant recipient., *J Infect*. 2005 Oct;51(3):e153-7. Epub 2005 Jan 22.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Es útil el examen de tinta china en orina en pacientes VIH+/sida para establecer el diagnóstico de criptococosis meníngea en pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la utilidad del examen de tinta china en orina como método diagnóstico de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la sensibilidad del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p> <p>Determinar la especificidad del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p> <p>Determinar el valor predictivo positivo (+) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p> <p>Determinar el valor predictivo negativo (-) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/sida previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p> <p>Determinar la razón de la prueba positiva (RPP) y</p>	<p>Hipótesis general: El examen de tinta china en orina en pacientes VIH+/SIDA es útil para establecer el diagnóstico de criptococosis meníngea, en pacientes hospitalizados que previamente fueron confirmados mediante el examen de tinta china en LRC, hospitalizados en el área de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora en los meses de Julio del año 2018 a junio del año 2019.</p>	<p>Observacional, descriptivo, transversal, evaluación por diagnóstico o de pruebas</p>	<p>Población: La población en estudio serán de 200 pacientes VIH/SIDA que fueron admitidos el servicio de medicina interna del Hospital Nacional María Auxiliadora.</p> <p>Procesamiento de datos: Para el procesamiento y análisis de datos se utilizará el paquete estadístico IBM SPSS Statistics Vers. 26, Hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2019, tomando en cuenta que los datos obtenidos son variables cuantitativos y cualitativos</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

	<p>negativa (RPN) del examen de tinta china en orina como uno de los métodos diagnósticos de criptococosis meníngea en personas VIH+/SIDA previamente confirmado mediante examen de tinta china en LCR, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional María Auxiliadora durante 2018-2019.</p>				
--	--	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos generales

HC

N°: _____

Fecha de Ingreso: _____

Sexo: _____

Edad: _____

CD4: _____

II. Motivo de Ingreso

Cefalea	
Alteración de conciencia	
Convulsiones	
Disnea	
Fiebre	
Tos	
Otros:	

I. Tiempo Evolución: _____

II. Glasgow: _____

III. Exploración Física

Rigidez de nuca	
Lesiones cutáneas	
Focalidad Neurológica	
Estertores	
Candidias Orofaringea	
Otros:	

IV. Antecedentes personales

Patología		
VIH		
Tuberculosis pulmonar		
Enf. Transmisión Sexual		
Micosis (diagnosticada)		
Diabetes		
Insuficiencia renal		
Hepatopatía crónica		
Otros:		

V. Antecedentes farmacológicos

Fármacos		
Antifímicos		
Antifungícos		
Cotrimoxazol		
Tratamiento HAART		
Otros:		

VI. Qué métodos se usaron para el Diagnóstico de criptococosis

Métodos		
Criptococo Menígea en tinta china		
Orina en tinta China		
LCR en tinta china		
Cultivo hongos LCR		

Hemocultivos (hongos)		
Examen esputo (hongos)		
Histopatología		
Antígeno Criptococo		
Otros:		

VII. El resultado de Criptococo en orina
incidió en el diagnóstico

Si	No
----	----

VIII. Cual fue la condición clínica final del
paciente

Alta	Falleció
------	----------

IX. Solo para pacientes Criptococo Orina
(+)

Si el paciente presento criptococo orina tenía clínica de IVU.	
Si el paciente presento criptococo orina ya había sido DX de criptococo anteriormente	
Si el paciente presento criptococo orina tenía APP de toma antifúngicos.	
Si el paciente presento criptococo orina cual fue su condición clínica final	
Si el paciente presentó criptococo orina se aisló en otro fluido.	

MATRIZ DE CODIFICACIÓN DE VARIABLES

Variables	Categorías	Código para base de
Utilidad	10 Excelente	4
	5 a 10 Buena	3
	2 a 5 Regular	2
	< 2 Mala	1
Especificidad	< 0.1 Excelente	4
	02 a 0.1 Buena	3
	0.5 a 0.2 Regular	2
	> 0.5 Mala	1
Sensibilidad	70 -90% Alta	3
	65% – 69% Media	2
	< 65% Baja	1
Valor predictivo	70 -90% Alta	3
	65% – 69% Media	2
	< 65% Baja	1
Valor predictivo	IC (95%)	1
Resultado en tinta	IC (95%)	1
CD4	1: Si	1
	2: No	2
Diagnóstico de criptococosis menígea	Etapa 1(infección por VIH) >= 500	1
	350 <=Etapa 2(infección por VIH) <=499	2
	200 <=Etapa 3 (enfermedad por VIH avanzada) <= 349	3
	Etapa 4 (Sida)< 200	4
Infección por VIH	1: Si	1
	2: No	2
Edad	1: Si	1
	2: No	2
Género	Adulto: 18 a < 65	1
	Adulto mayor: 65 o más	2
	1: Masculino	1
	2: Femenino	2