



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“DETECCIÓN TEMPRANA DE INFECCIÓN POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH INGRESADOS A INFECTOLOGÍA EN EL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO”**

**“TESIS”
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
CAMILO ANDRES PAEZ GUERRA**

**ASESOR DE TESIS
DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO

Profesor Titular del Curso Universitario
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ

Asesor de Tesis
Adscrita Servicio de Infectología
Hospital Juárez de México

Número de Registro de Protocolo: HJM 0557/18-R

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	9
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
5. HIPÓTESIS	10
6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	11
7. METODOLOGÍA	12
8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	15
10. DISCUSIÓN	21
11. CONCLUSIONES.	22
12. REFERENCIAS	23
13. ANEXOS	25

AGRADECIMIENTOS

La familia lo es todo, mamá, papá, hermano, gracias por su incondicional apoyo, me han permitido llegar a cumplir un sueño más, porque las adversidades se afrontan y se vencen.

Mely y David, por todo el apoyo y aliento para continuar, cuando parecía que me iba a rendir, mejores cosas están por venir, sin sacrificio no hay victoria...

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

Dra. Mayte por su paciencia, motivación, asesoramiento, enseñanzas y apoyo constante en la realización de esta Tesis. Ha sido un privilegio contar con su guía y ayuda.

A mis compañeros, profesores, Dr. Conde por compartir conmigo lo que saben y poder transferir sus conocimientos a mi vida.

¡Que nadie se quede afuera, se lo dedico a todos!

“Nam et ipsa scientia potestas est”

1. INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una micosis oportunista sistémica de distribución mundial, siendo la afección meníngea una de las principales causas de muerte en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se estima que afecta al año a casi un millón de individuos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo; principalmente aquellos con $CD4 < 100 \text{ cel./}\mu\text{L}$, causando la muerte del 15 al 45% de ellos; los pacientes con criptococosis meníngea requieren de tratamientos complejos y hospitalizaciones prolongadas con unos costos económicos elevados, las cifras de mortalidad y secuelas neurológicas siguen siendo altas a pesar de un tratamiento óptimo¹.

En países subdesarrollados como el nuestro con epidemias considerables de VIH, la criptococosis parece alcanzar prevalencias muy elevadas, por lo que es importante realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de pacientes con VIH/SIDA, en especial en aquellos asintomáticos.

2. MARCO TEÓRICO

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial de carácter oportunista cuyo agente causal es una levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans*, que produce enfermedad en pacientes con compromiso marcado de la inmunidad celular, como se observa en pacientes con VIH o patologías que requieren el uso de terapia inmunosupresora. El *Cryptococcus neoformans* infecta al hombre por vía inhalatoria provocando en huéspedes inmunocompetentes una primoinfección asintomática². La diseminación sanguínea del agente causal origina múltiples localizaciones, las cuales se hacen clínicamente evidentes ante defectos de la inmunidad mediada por células asociándose con frecuencia a Linfomas, Leucemia, enfermedades del sistema retículo endotelial, Sarcoidosis, Artritis Reumatoide, Hepatitis, Cirrosis y Diabetes, a partir de la aparición del SIDA se produjo un aumento significativo del número de casos, transformándose esta última condición en la causa favorecedora más importante³.

Etiología: *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada que se desarrolla en medios cremosos o mucoides, en agar glucosado de Sabouraud o similares, tras 48-72 horas de incubación a 28°C–37°C, morfológicamente corresponde a células redondas u ovales, de 4 a 15 μm de diámetro, rodeada por una capsula de polisacárido de tamaño variable que ofrece resistencia a la respuesta inmunitaria, y son útiles en el caso de los componentes GalXM y GXM en la detección serológica y electroforética. (Gráfico 1. Componentes de la Cápsula). Las tinciones de Mucicarmín de Mayer, Giemsa o metenammina plata aplicadas a cortes histopatológicos permiten la coloración de la capsula y así su diferenciación de otras levaduras. La especie *C. neoformans* posee dos variedades: *C. neoformans variedad neoformans*, que incluye las cepas de los serotipos A, D y AD; y *C. neoformans variedad gatti*, constituida por cepas de los serotipos B y C³.

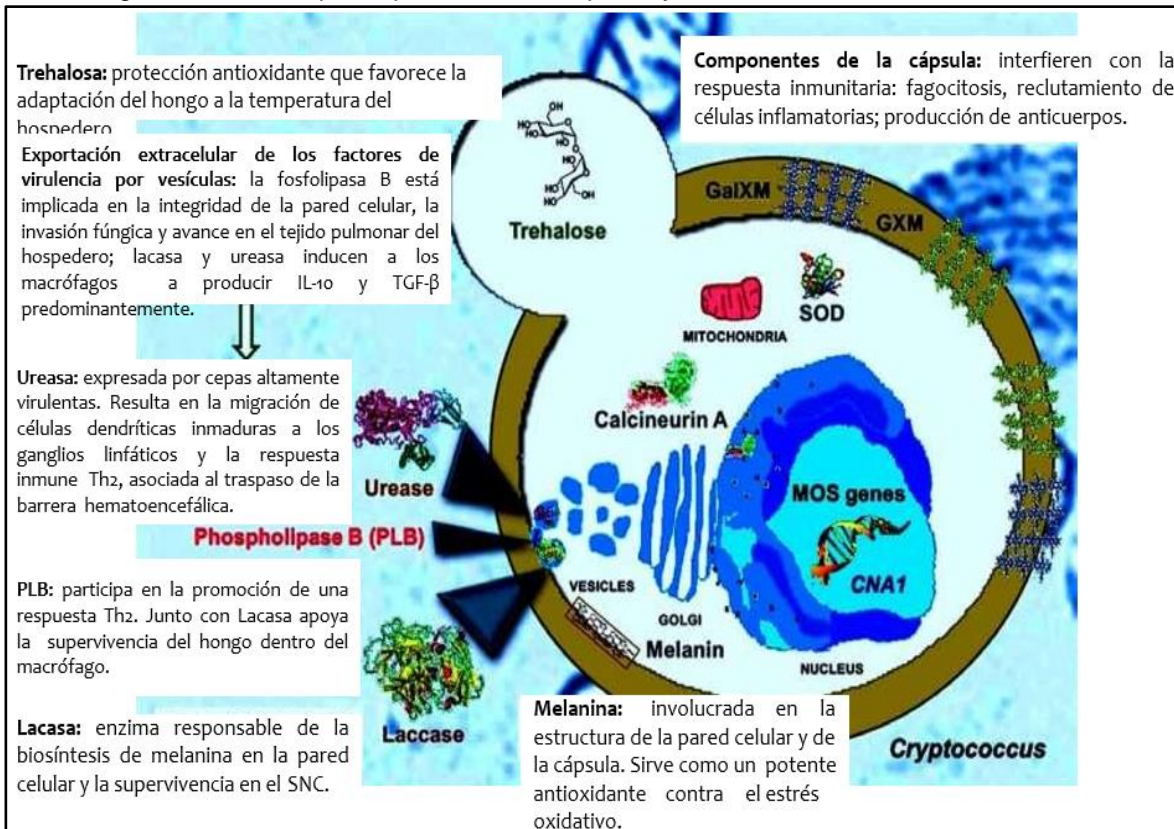


Gráfico 1. Componentes de la Cápsula. Adaptado The Open Epidemiology Journal, 2013, 6, 9-17.

Epidemiología: El *C. neoformans* posee una distribución universal, desarrollándose preferentemente en ambientes enriquecidos con componentes nitrogenados, principalmente a partir de las excretas desecadas de las palomas que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo, el cual puede mantenerse viable en los excrementos de las palomas durante dos o más años, siempre que se encuentren a resguardo de los rayos solares, ya que éstos son esterilizantes. En la naturaleza las levaduras poseen cápsulas de tamaño reducido lo cual favorece su inhalación (Gráfico 2). El criptococo es incapaz de infectar a las palomas probablemente porque la temperatura corporal relativamente alta de las aves le es adversa. Los serotipos A, B y C, son de distribución mundial y se asocian con hábitats aviaros. El serotipo A es el más aislado en el mundo en pacientes con y sin SIDA, el B es más frecuente que el C en Estados Unidos, el serotipo D es más común en ciertas áreas de Europa, principalmente en Francia, Italia y Dinamarca; también se puede encontrar en los eucaliptos. La variedad gatti es más frecuente en Australia, Brasil, Hawái, sur de California, México, Paraguay, Tailandia, Vietnam, Nepal y países de África, su frecuencia está relacionado con ambientes tropicales y subtropicales⁴. La enfermedad se puede presentar tanto en personas que viven en áreas urbanas como suburbanas, pero predomina en los hombres, afecta principalmente a los adultos, especialmente a aquellos que tienen SIDA y afecta a todas las edades, siendo más prevalente entre los 30 y los 50 años. La tasa de mortalidad es del 70 a 80% en pacientes no tratados, mientras que en los tratados esta llega al 58%, y 81% de los tratados tienen un tiempo promedio de supervivencia de 8 meses⁵.

Historia natural de la Criptococosis

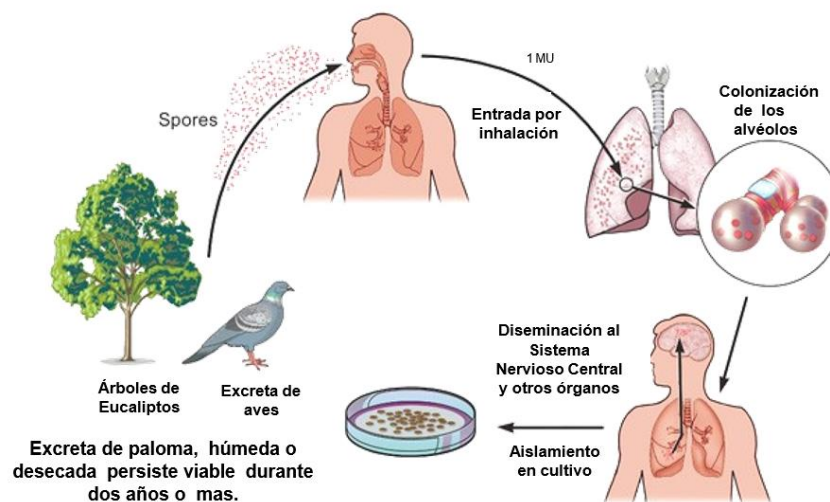


Gráfico 2. Historia natural de la Criptococosis. Adaptado Fungal Genet Biol. 2015 May; 78:16-48.

Dentro de las manifestaciones clínicas producidas están las siguientes:

Enfermedad pulmonar regresiva: Se presenta en pacientes que son inmunocompetentes; se caracteriza por presentar radiográficamente nódulos pulmonares residuales. Hay resolución espontánea de este tipo de enfermedad. Un tercio de las personas infectadas son asintomáticas, en quienes la enfermedad se sospecha por la presencia de radiografías anormales. Los síntomas son inespecíficos tales como tos (54%), dolor pleurítico (46%), expectoración (32%), pérdida de peso (26%), fiebre (26%) y hemoptisis (18%); a veces puede haber diaforesis, disnea y obstrucción de la vena cava superior. Dentro de los hallazgos radiográficos se encuentran nódulos bien definidos en los pulmones (solos o

múltiples, no calcificados, con linfadenopatía hiliar o mediastinal, derrame pleural y rara vez cavitación). Estos nódulos cuando se observan en la periferia pueden confundirse con una lesión neoplásica^{3,7}.

Enfermedad pulmonar progresiva: Es una enfermedad sin signos característicos de la criptococosis; puede deberse a la reactivación de un foco primario o primoinfección. Estas lesiones pueden ser de dos tipos: La forma quística, se caracteriza por presentar una colonia de levaduras sin una reacción tisular adecuada; pero puede haber inflamación de los ganglios linfáticos hiliares, conduciendo a compresión mecánica, y la forma invasiva, que puede ser aguda, subaguda o granulomatosa que invade el parénquima pulmonar. Cualquiera de estos dos tipos de enfermedad progresiva, puede evolucionar a la formación de criptocomas, formación de cavidades o derrame pleural. Usualmente la sintomatología corresponde a una neumonitis intersticial o lobar acompañada a veces de derrame pleural, esta puede variar, desde dificultad respiratoria, hasta manifestaciones neumónicas; con mayor frecuencia presentan fiebre (81%), tos (63%), disnea (50%), pérdida de peso (47%), cefalea (41%) y ocasionalmente expectoración a veces hemoptoica o con esputo amarillento, dolor torácico, náuseas, vómito, diaforesis y signos de pleuritis, tales como frote pleural. A veces, las lesiones sanan espontáneamente, dejando calcificaciones, o pueden evolucionar rápidamente hasta llevar al paciente a un cuadro severo^{3,7}.

Pueden presentarse diferentes características radiográficas, las cuales dependen del tiempo de infección, la severidad y el grado de compromiso inmunológico. Las características radiológicas pueden ir desde infiltrados solitarios y linfadenopatía hiliar, lo cual es característico de los pacientes inmunocompetentes, hasta infiltrados miliares que se pueden parecer a la tuberculosis con diseminación linfohematógena. Los derrames pleurales son muy escasos y las cavitaciones se pueden presentar en el 0 a 16% de los casos. En pacientes con SIDA, estas manifestaciones pulmonares pueden ir acompañadas de lesiones en el parénquima cerebral o las meninges. Si aún no hay manifestaciones meníngeas ellas pueden ocurrir en un periodo de 2 a 20 semanas después del diagnóstico de la criptococosis pulmonar (la diseminación a meninges puede ocurrir en el 94% de los pacientes); usualmente los pacientes pueden tener también candidiasis oral y los recuentos de linfocitos CD4 pueden estar por debajo de 100 cel/ μ L. Además, pueden cursar con infecciones concomitantes como Neumocistosis, Citomegalovirus o *Histoplasma capsulatum*^{3,5}.

Enfermedad diseminada: Se produce por la diseminación pulmonar posiblemente por vía hemática; se manifiesta principalmente en el SNC, esta se produce principalmente por: Infección por VIH, el uso de corticosteroides, enfermedad maligna linfoproliferativa o trasplante de órganos. Las manifestaciones más frecuentes en un 70 a 90% de los pacientes con SIDA es la criptococosis meníngea (la cual se desarrolla en un periodo de 2 a 4 semanas) y la forma mucocutánea. La sintomatología consiste en cefalea, alteraciones de la conciencia, náuseas, vómitos, signos meníngeos, fiebre, papiledema, hiperreflexia generalizada, parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones, trastornos del sueño y afasia^{3,9}.

La predilección de *C. neoformans* por el Sistema Nervioso Central (SNC) se ha correlacionado con la presencia de altas concentraciones de precursores para la actividad enzimática y la síntesis de melanina a partir de catecolaminas principalmente Dopamina, los niveles de afección y colonización en SNC son diversos llegando a ocasionar un bloqueo en el drenaje del LCR en las vellosidades aracnoideas generando síndrome de hipertensión intracraneal siendo la cefalea su principal manifestación clínica⁸ (Gráfico 3).

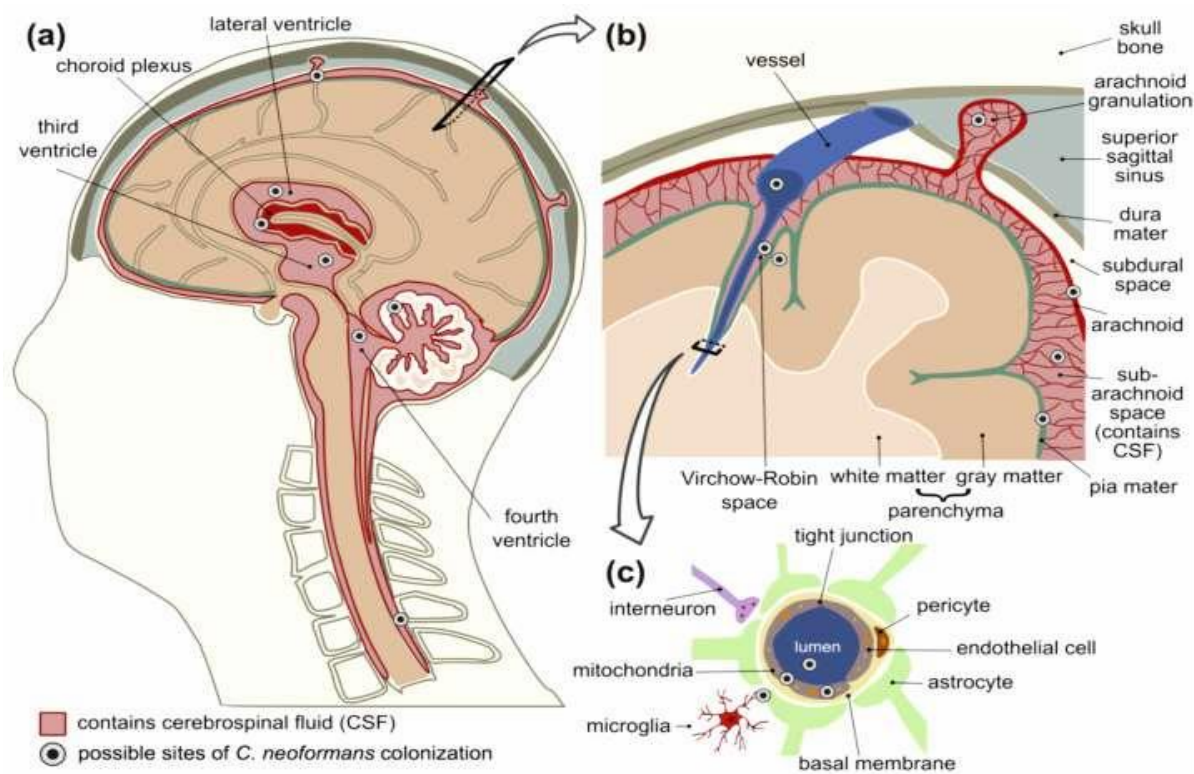


Gráfico 3. Vista general de la anatomía cerebral y áreas afectadas por *C. neoformans*. (a) Corte sagital (b) Corte coronal de cráneo, meninges y parénquima. (c) Corte transversal capilar y estructural de la barrera hematoencefálica. Adaptado An Acad Bras Cienc. 2015 Aug;87(2 Suppl):1293-309.

Meningitis: Es la manifestación más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos. La evolución de la sintomatología varía de un mes hasta años durante los cuales el paciente puede tener períodos de regresión y exacerbación. Este tipo de criptococosis no tratada es fatal en un 75 a 100% de los casos. La sintomatología es completamente inespecífica y consiste en: cefalea, fotofobia, confusión, rigidez de nuca y signos de desorientación⁹.

Aproximadamente del 6 al 10% de los pacientes con SIDA desarrollarán meningitis por criptococo y en cerca del 40% de los casos será el primer evento definitorio de SIDA. La micosis se asocia a una marcada inmunodeficiencia, con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 100 cel./ μ L. Por lo general la Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral no exhibe masas ocupantes y las alteraciones observadas suelen ser determinadas por el VIH: atrofia cerebral, aumento del espacio subaracnoideo y del tamaño de los ventrículos y en menor medida signos de vasculitis. En algunos casos la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) muestra la presencia de lesiones nodulares pequeñas y situadas en la base del encéfalo o periventriculares. El examen de fondo de ojo puede revelar papiledema, borramiento de sus bordes o signos de coriorretinitis y en los casos más graves se observa atrofia del nervio óptico⁹.

Meningoencefalitis: Poco frecuente y de alta letalidad, en ella se observan lesiones quísticas y compromiso meníngeo; se presenta en el 3 al 5% de los pacientes. Las manifestaciones en las que hay compromiso de pares craneales es un indicio de lesiones en el parénquima cerebral que se pueden manifestar con ceguera y sordera. Estos son signos de mal pronóstico⁹.

Lesiones Pseudotumorales: Las lesiones focales por *C. neoformans*, se manifiestan hasta en un 20% de los pacientes con SIDA. Produce fiebre, cefalea, convulsiones, hemiparesia y alteración del estado de conciencia; la evolución es de meses y la sintomatología presenta también remisiones y exacerbaciones. Las lesiones focales se forman ya sea por la dilatación de los espacios perivasculares o por la invasión del parénquima (criptococomas). Los espacios perivasculares dilatados, son lesiones hipodensas no intensas en la TAC que se localizan predominantemente en ganglios basales, tálamo y cerebro medio. Los criptococomas se desarrollan al ser invadido el parénquima cerebral ya sea a partir del espacio perivascular o de las meninges; por RNM son hipodensos e hiperintensos, a veces puntiformes y pueden confundirse con dilataciones perivasculares. Las imágenes generalmente no se asocian con edema, pero se observa un anillo delgado, levantado que los rodea; pueden localizarse en médula, espacio subdural, epidural o raquídeo con aracnoiditis espinal. También puede observarse hemorragia, infarto de tejidos y baja atenuación de la materia blanca, los abscesos focales contienen numerosos organismos encapsulados, exudado mucinoso y células inflamatorias; sin embargo, la respuesta inflamatoria es mínima. Las lesiones que ocupan espacio, pueden producir un aumento de la presión intracraneana con el consecuente riesgo de herniación, hidrocefalia, obstrucción del líquido cefalorraquídeo y elevación de la presión del mismo⁹⁻¹⁰.

Diagnóstico: El diagnóstico clínico es difícil ya que las formas de presentación son inespecíficas al igual que las pruebas analíticas habituales por lo que el diagnóstico definitivo va a ser el microbiológico. Esto es especialmente cierto en los casos de meningitis que se producen en los pacientes con SIDA, en los que el LCR no suele mostrar alteraciones o al estar presentes éstas son mínimas. Debe seleccionarse la muestra adecuada (LCR, sangre, secreciones del tracto respiratorio, piel, etc.) según el foco de infección¹⁰.

Tinciones: La tinción de tinta china, tiñe toda la preparación excepto la cápsula y permite hacer un diagnóstico presuntivo de criptococosis. Se realiza a partir del sedimento del LCR, orina u otras muestras líquidas tras centrifugación, colocando en un portaobjetos una gota de sedimento y otra de tinta china comercial; se le pone un cubreobjetos y se observa al microscopio con un objetivo seco. La sensibilidad de la tinción oscila entre el 50-80%. Se puede utilizar la tinción de la cápsula con Mucicarmina de Mayer que colorea la cápsula de rojo rosáceo. Otras tinciones usadas en histopatología como la de la metenamina-plata o la del ácido peryódico de Schiff (PAS), permiten identificar el *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha¹⁰⁻¹¹.

Cultivo e identificación: Establece el diagnóstico definitivo, se realiza a partir del sedimento del LCR en el caso de meningitis y a partir de otras muestras en otro tipo de infecciones. El medio de cultivo más habitual es el agar Sabouraud, en el que crece la levadura al cabo de 48-72 horas de incubación¹¹.

Detección del antígeno capsular: Entre las técnicas basadas en la detección de componentes fúngicos, está la detección del antígeno capsular del *C. neoformans* por una técnica de látex, que es útil en las muestras de suero, LCR, orina e incluso en muestras respiratorias. La sensibilidad es superior al 90%; en los pacientes con SIDA es incluso mayor, sin embargo, en este tipo de enfermos, se han descrito cepas de *C. neoformans* con poca cápsula en los que la concentración de antígeno puede ser anormalmente baja. La cuantificación del antígeno del *C. neoformans* es útil para controlar la evolución de la enfermedad, ya que el título desciende si la respuesta terapéutica es buena y aumenta días antes de que se produzca una recaída, especialmente en el LCR¹². Es una prueba estable a temperatura ambiente, proporciona resultados en 15 minutos, no requiere de procesamiento de las muestras, necesita poca experticia técnica y puede ser realizado con una infraestructura física básica. Por consiguiente, puede ser considerada como una prueba para ser realizada en el sitio de la consulta¹³.

Estudios realizados en países de Asia y África¹⁴⁻¹⁸ con alta prevalencia de infección por VIH y acceso limitado a un tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARA) han demostrado que existe una alta prevalencia de antigenemia de *C. neoformans* en los pacientes VIH positivos de reciente diagnóstico con avanzado estado de inmunodeficiencia, específicamente con recuentos de CD4+ < 100 cel./μL. Las cifras de prevalencia de la antigenemia de *C. neoformans* fueron en orden descendente de 17,7% en Camboya¹⁴, 12,2% en el Congo¹⁵, 10,6% en Uganda¹⁶ y 7% en Sudáfrica¹⁷, otro estudio realizado en Uganda mostró una prevalencia del 5,8%¹⁸. Los estudios citados han resaltado el hecho de que una parte significativa de estos pacientes eran asintomáticos o no tenían manifestaciones clínicas que hicieran sospechar la criptococosis, de toda la población examinada el porcentaje fue en Camboya 10,8%, Uganda 4,0%, Congo 3,1% y Sudáfrica 1,0%. Estos datos indican que entre 1 y 10 pacientes de cada 100 de los recientemente diagnosticados con infección por VIH, sin TARA, y con recuentos de CD4+ < 100 cel./μL logran ser diagnosticados como criptococosis antes de que tengan manifestaciones clínicas de la enfermedad, lo que implica la posibilidad de administrar un tratamiento temprano y por ende mejorar su pronóstico¹⁹.

Se sabe que en los pacientes con SIDA se puede detectar el antígeno en sangre periférica en un promedio de 22 días previos a la aparición de los síntomas, mientras que en el 11% pueden presentarse resultados similares hasta 100 días antes de las manifestaciones de la enfermedad²⁰. Esta estrategia está incluida en las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para pacientes con VIH, un valor en el título del antígeno sérico > 1:160 tiene una sensibilidad 88.2% y especificidad 82.1% para predecir involucro meníngeo²¹ (Tabla 1). Esta antigenemia es poco frecuente en pacientes con recuentos de células CD4+ > 100/μL¹⁷. La antigenemia es un fuerte predictor de meningitis por criptococo en infectados por VIH adultos con recuentos de CD4+ < 100 cel./μL, esto forma la base a un enfoque de detección y tratamiento mediante el cual los pacientes infectados por VIH con recuento de CD4+ < 100 cel./μL se realice detección para el antígeno criptococo en sangre antes de comenzar la terapia antirretroviral²². Si la prueba es positiva y los pacientes no tienen signos o síntomas de meningitis, son tratados de manera preventiva con fluconazol; 800 mg diarios durante dos semanas, seguidos de 400 mg durante ocho semanas y luego 200 mg hasta la reconstitución inmune²³(Gráfico 4).

Blood CrAg Titer Cutoff	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %
>5	100 (89.7-100)	21.4 (8.3-41.0)
>10	100 (89.7-100)	32.1 (15.8-52.4)
>20	100 (89.7-100)	46.4 (27.5-66.1)
>40	97.1 (84.7-99.9)	57.1 (37.2-75.5)
>80	91.2 (76.3-98.1)	71.4 (51.3-86.8)
>160	88.2 (72.5-96.7)	82.1 (63.1-93.9)
>320	79.4 (62.1-91.3)	85.7 (67.3-96.0)
>640	76.5 (58.8-89.3)	89.2 (71.8-97.7)
>1280	70.6 (52.5-84.9)	96.4 (81.7-99.9)
>2560	61.8 (43.6-77.8)	100 (87.7-100)

Tabla 1. Adaptado Clin Infect Dis. 2018 Feb 10;66(5):686-692.

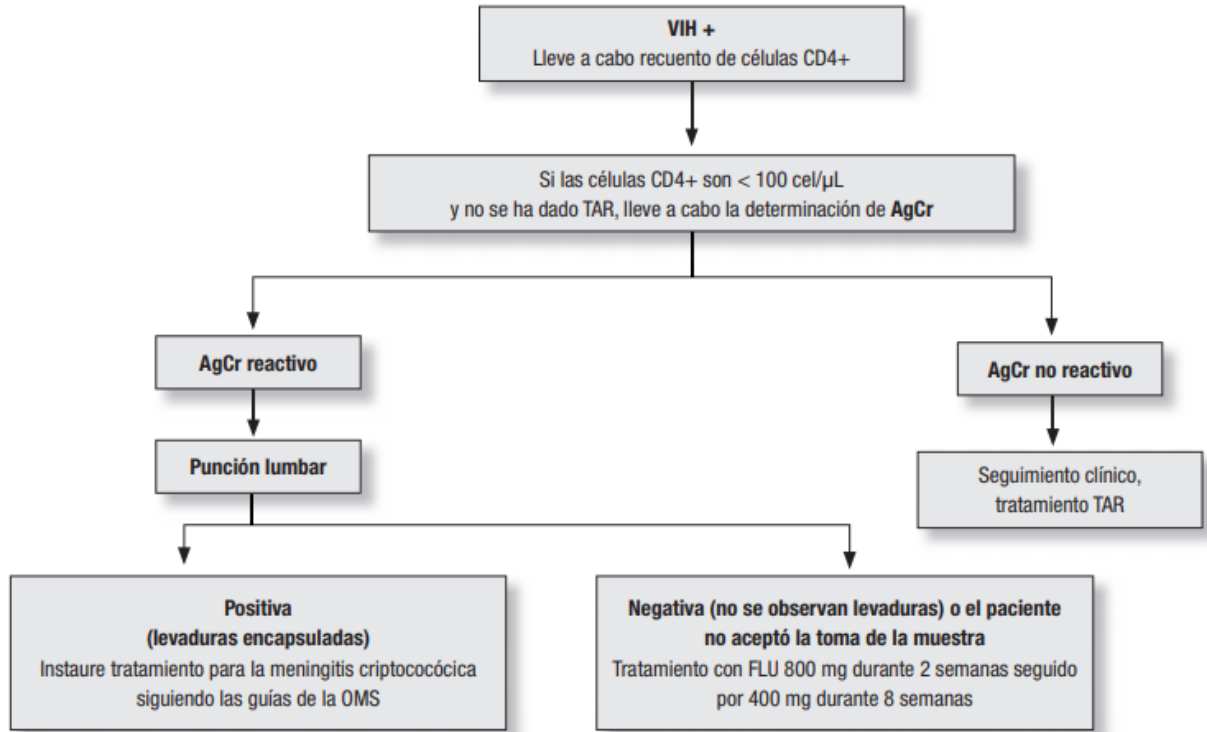


Gráfico 4. Algoritmo para la detección temprana de la criptococosis. Adaptado Infectio. 2012;16(Supl 3): 94-99.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La criptococosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados con VIH, con secuelas neurológicas elevadas a pesar de un tratamiento óptimo, el cual trae altos costos a los sistemas de salud, por lo que es una necesidad médica importante realizar una detección precoz de esta infección.

En el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, se atiende una gran cantidad de pacientes de recién diagnóstico VIH, los cuales ingresan en su mayoría sin sintomatología neurológica y por lo tanto no se sospecha inicialmente infección por *Cryptococcus neoformans*. Con este trabajo se pretende conocer la incidencia de infección por criptococo en un grupo de pacientes con VIH asintomáticos. Esto no solo ayudaría en un mejor manejo mediante la detección temprana, sino también en disminuir las tasas de mortalidad y secuelas a nivel neurológico.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación en la detección de infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con diagnóstico de VIH ingresados a infectología en el Hospital Juárez de México?

5. HIPÓTESIS

Debido a que se trata de un trabajo descriptivo, no es necesario desarrollar hipótesis de investigación.

6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

1. Conocer la asociación de infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con diagnóstico de VIH asintomáticos y con conteo de linfocitos T CD4 < 100 cel./ μ l ingresados en el servicio de infectología en el Hospital Juárez de México y demostrar la utilidad en el diagnóstico temprano de la prueba de detección del antígeno polisacárido capsular sérico.

7. METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Diseño del estudio: Se trata de un estudio transversal, descriptivo y observacional que tomará como base a los pacientes con diagnóstico de infección por VIH asintomáticos y correlacionará los niveles linfocitos T CD4 < 100 cel./ μ L con el resultado del antígeno polisacárido capsular sérico para *Cryptococcus neoformans* del servicio de Infectología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 01 de agosto del 2018 a 31 de mayo del 2019.

7.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes ingresados en el servicio de infectología del Hospital Juárez de México con diagnóstico de infección por VIH asintomáticos y con conteo de linfocitos T CD4 < 100 cel./ μ L incluidos en el periodo 01 de agosto del 2018 a 31 de mayo del 2019.

7.3. CRITERIOS

7.3.1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años, de ambos sexos con diagnóstico de infección por VIH asintomáticos y con conteo de linfocitos T CD4 < 100 cel./ μ L.

7.3.2.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico previo de infección por *Cryptococcus neoformans*.
- Pacientes en tratamiento actual con antifúngicos.
- No contar con expediente clínico completo.
- Pacientes que presentes síntomas neurológicos sugerentes de infección por *Cryptococcus neoformans*.

7.3.3.CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes quienes retiren el consentimiento informado

7.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES

7.4.1.VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Aglutinación en Látex para <i>C. neoformans</i>	Detección del antígeno del polisacárido capsular de <i>Cryptococcus neoformans</i> en muestras Sangre.	Positivo	Cuantitativa	Razón

7.4.2.VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Linfocitos T CD4	Símbolo de una glicoproteína que se expresa en la superficie de la mayor parte de los timocitos y en algunos linfocitos, entre ellos las células T	Conteo de CD4 séricos: <100 cel./ μ l	Cuantitativa	cel./ μ l
Edad	Tiempo cronológico que ha vivido una persona	Número de edad proporcionado en años	Cuantitativa	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino de lo femenino	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal

7.5. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- Se identifico a los pacientes con diagnóstico de VIH, asintomáticos y que tengan conteo de linfocitos T CD4 < 100 cel./ μ l.
- Se le informó al paciente los objetivos de la investigación, así como su papel en la misma, se le indicó que los datos proporcionados y obtenidos eran confidenciales. Para demostrar que estaba de acuerdo en participar, el paciente firmó el consentimiento informado.
- Se obtuvo una muestra de sangre venosa en tubo tapa roja o amarilla, la muestra no contenía anticoagulantes ya que invalidaría la prueba, se dejó la sangre coagular por 10 minutos o más a temperatura ambiente en el tubo de colección, posterior se centrifugo por 15 minutos, se aspiró con cuidado el suero en un contenedor esterilizado y sellado, el suero obtenido se llevó a procedimiento de titulación en látex de antígeno polisacárido capsular sérico de *Cryptococcus neoformans*.
- Se solicitaron los expedientes al Archivo Clínico.
- Revisión de expedientes clínicos.
- Registro de variables y tabulación en el programa Microsoft Excel.
- Se utilizará para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa SPSS.

7.6. RECURSOS

7.6.1. Recursos humanos

- Responsable: Camilo Andrés Páez Guerra. Médico Residente de 4° año de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.
- Asesor de tesis: Dra. Mayte Martínez Velázquez. Médico Adscrito al Servicio de Infectología del Hospital Juárez de México.

7.6.2. Recursos materiales

Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa SPSS, hojas blancas, plumas, conexión a internet, expedientes clínicos, antígeno polisacárido capsular sérico de *Cryptococcus neoformans*.

7.6.3. Recursos financieros

Financiado en su totalidad por la responsable de tesis quienes se harán cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

7.7. ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987, debido a que se trata de un estudio descriptivo y la única intervención diagnóstica plantea riesgo mínimo a los pacientes.

8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se captó una muestra total de 35 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA ingresados al servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, los cuales cumplían con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, en un periodo de 14 meses, de marzo del 2018 a mayo del 2019, reclutando 32 hombres (91,4%) y 3 mujeres (8,6%) (Gráfico 5).

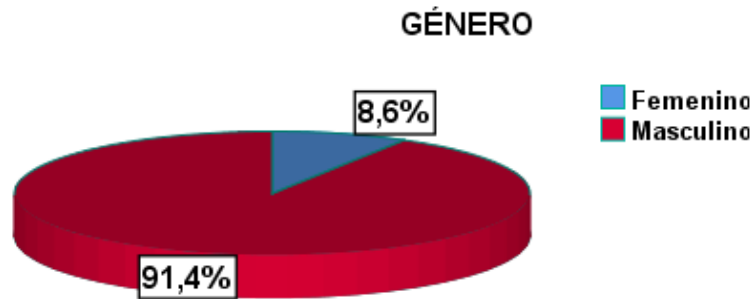


Gráfico 5.

La media de edad fue de 36,9 años, edad mínima de 18 años y máxima de 59 años, predominando pacientes entre los 31 y 40 años (43%). (Gráfico 6).

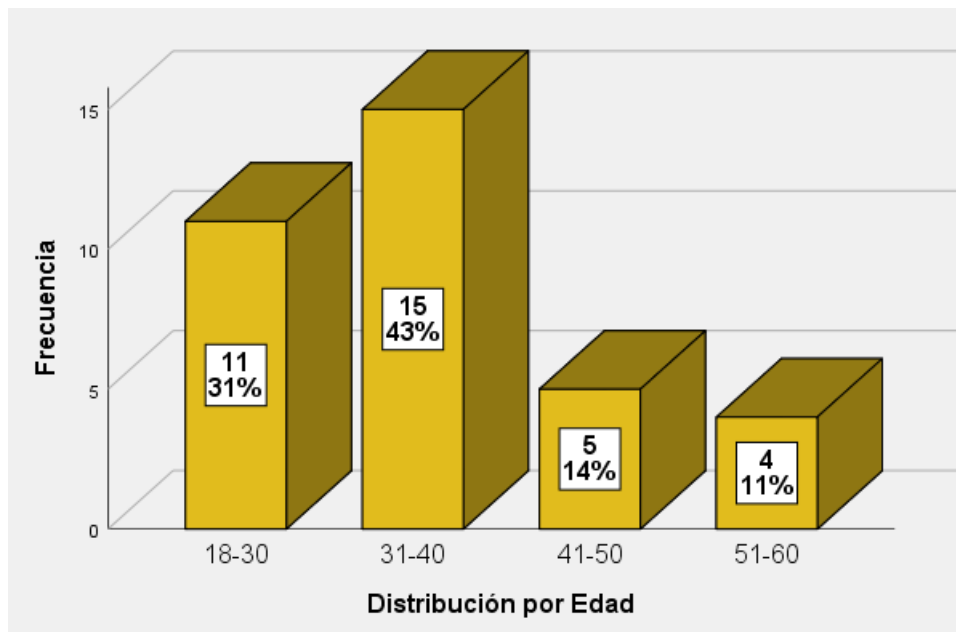


Gráfico 6.

Se encontró en la muestra de pacientes un valor promedio de leucocitos 4217, linfocitos 686, hemoglobina 11,6gr/dl, albumina 2,9g/dl, IMC 20,3 y recuento de CD4+ 38.5 cel./ μ L. (Tabla 2).

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

	N	Mínimo	Máximo	Media
Conteo Leucocitos	35	879	9800	4217,11
Linfocitos Totales	35	170	3190	686,00
Valor Hemoglobina	35	6,1	18,3	11,637
Albumina	35	1,7	4,4	2,949
IMC	35	10,80	29,07	20,3794
Conteo CD4+	35	,5	98,0	38,549
N válido (por lista)	35			

Tabla 2.

Dentro de este grupo de pacientes asintomáticos neurológicos y con conteo LT CD4+ <100 cel./ μ L se encontró una prevalencia del 5.7% para positividad antigenemia sérica de *C. neoformans*. (Tabla 3).

Ag Sérico Criptococo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Negativo	33	94,3
	Positivo	2	5,7
	Total	35	100,0

Tabla 3.

Los factores de riesgo que se analizaron dentro la población muestra incluyeron el sitio de procedencia (Tabla 4) y visitas recientes a sitios endémicos (Tabla 5), contacto con árboles - Eucalipto (Tabla 6), fauna nociva enfatizando hacia palomas (Tabla 7), actividades como la espeleología (Tabla 8), alcoholismo (Tabla 9), condiciones de inmunosupresión como diagnóstico de Diabetes Mellitus (Tabla 10) y uso de esteroides (Tabla 11). Dentro de ellos se encontró como factor en esta muestra asociado a la antigenemia sérica para *C. neoformans* el consumo de bebidas alcohólicas y esteroides.

Viajes Recientes

Procedencia				Viajes Recientes			
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Válido	Ciudad de México	19	54,3	Válido	Ninguno	22	62,9
	Estado de México	15	42,9		Estado de México	1	2,9
	Campeche	1	2,9		Hidalgo	2	5,7
	Total	35	100,0		Puebla	2	5,7
					Veracruz	1	2,9
					Tabasco	1	2,9
					Chiapas	2	5,7
					Oaxaca	1	2,9
					Brasil	1	2,9
					EEUU	1	2,9
					Colombia	1	2,9
					Total	35	100,0

Tablas 4 y 5.

Árboles

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	33	94,3
	Si	2	5,7
	Total	35	100,0

Tabla 6.

Fauna Nociva

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	30	85,7
	Si	5	14,3
	Total	35	100,0

Tabla 7.

Espeleología

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	31	88,6
	Si	4	11,4
	Total	35	100,0

Tabla 8.

Alcoholismo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	10	28,6
	Si	25	71,4
	Total	35	100,0

Tabla 9.

Diabetes

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	33	94,3
	Si	2	5,7
	Total	35	100,0

Tabla 10.

Esteroides

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	32	91,4
	Si	3	8,6
	Total	35	100,0

Tabla 11.

También dentro del periodo de estudio se analizaron los casos de pacientes diagnosticados con infección por *Cryptococcus neoformans*: desenlace final (vivo/muerte), secuelas, tiempo de estancia hospitalaria y efectos adversos al tratamiento con Anfotericina B y Fluconazol.

Se encontró un total de 14 pacientes con diagnóstico Infección por *C. neoformans* + VIH ingresados al servicio de Infectología del Hospital Juárez de México entre marzo del 2018 a mayo del 2019, 13 hombres (92,9%) y 1 mujer (7,1%) (Gráfico 7).

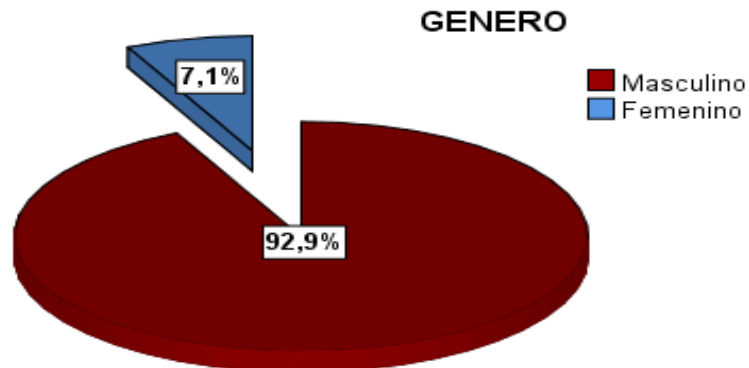


Gráfico 7.

La media de edad fue de 35,6 años, edad mínima de 22 años y máxima de 56 años, predominando pacientes entre los 31 y 40 años (43%). (Gráfico 8).

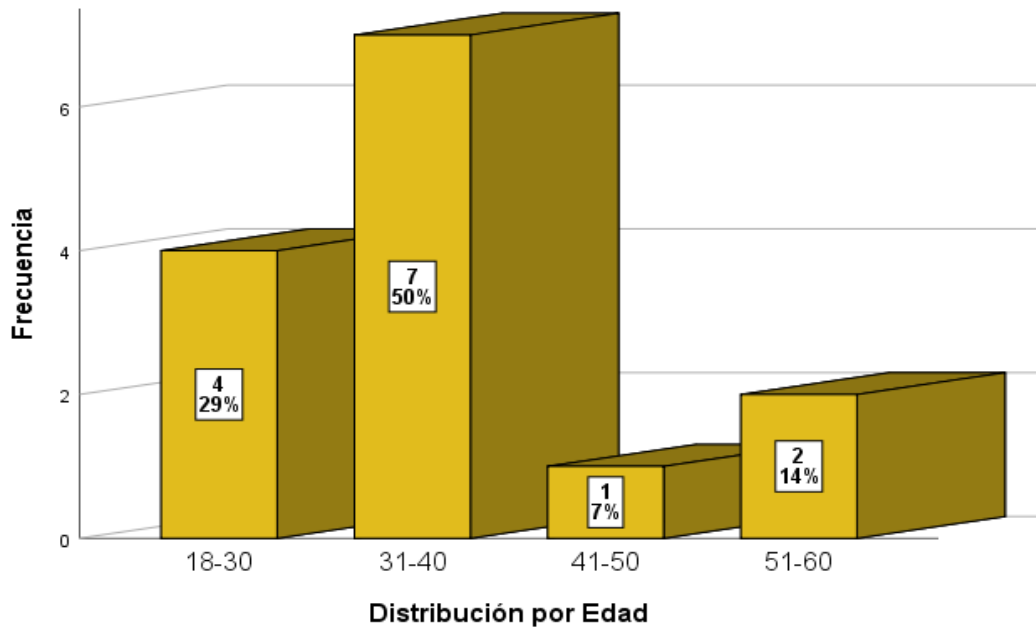


Gráfico 8.

El internamiento de los pacientes tuvo un promedio de 31,79 días, estancia mínima de 2 días y máxima de 66 días (Gráfico 9).

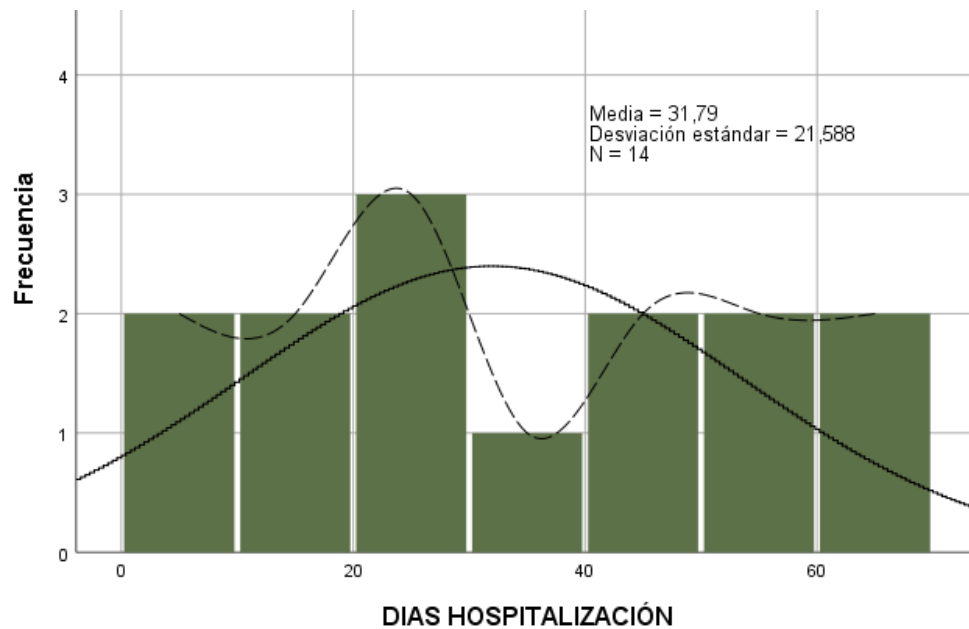


Gráfico 9.

Los pacientes atendidos durante este periodo tuvieron una tasa de mortalidad del 64% (9 pacientes) y supervivencia 36% (5 pacientes) (Gráfico 10) de los cuales quedaron con secuelas el 60% (3 pacientes) (Gráfico 11).

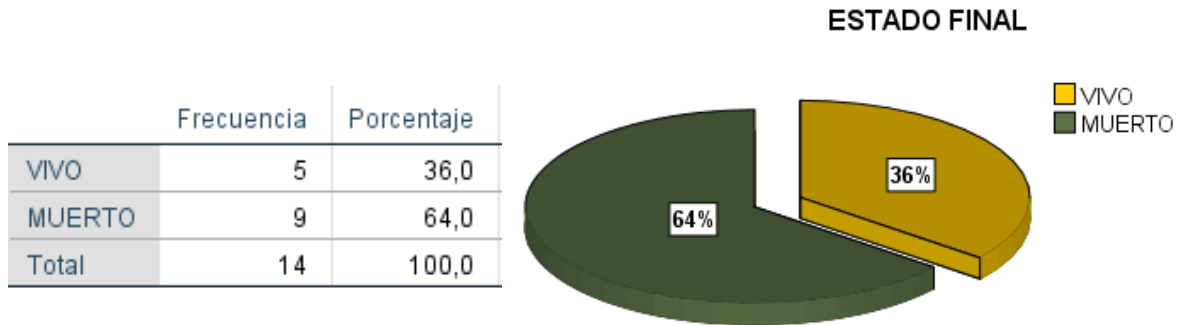


Gráfico 10.

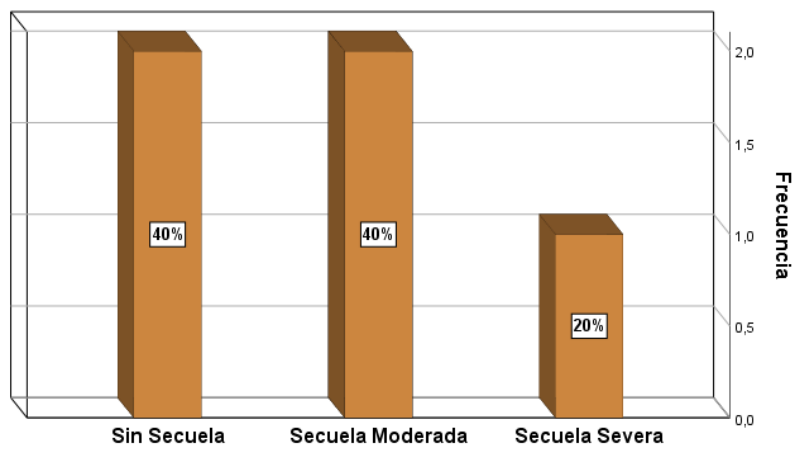


Gráfico 11.

Los pacientes tratados desarrollaron tasas similares de efectos adversos toxicidad renal, hematológica y desequilibrios hidroelectrolíticos (Hipocalcemia-Hipomagnesemia) del 64% (Gráficos 12-14).

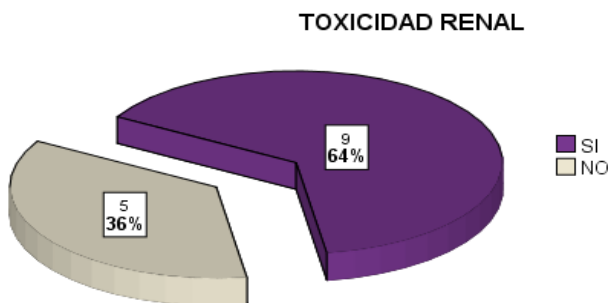


Gráfico 12.

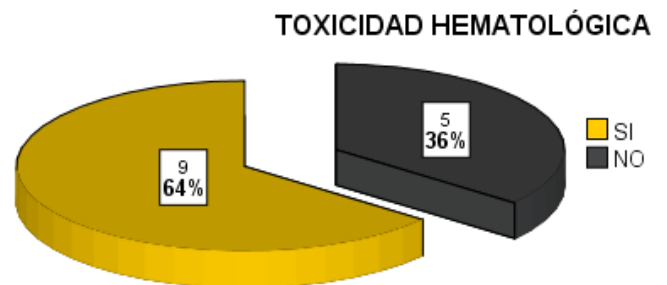


Gráfico 13.

DESEQUILIBRIO ELECTROLITOS

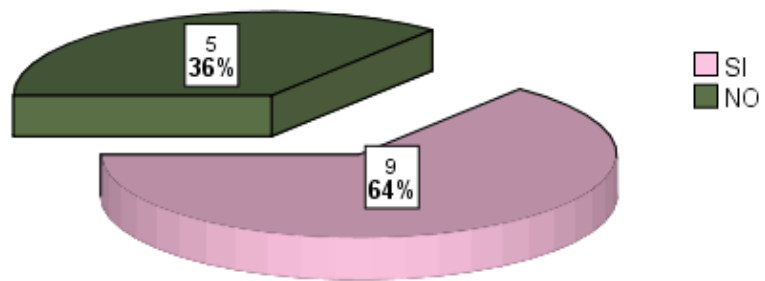


Gráfico 14.

10. DISCUSIÓN

Si bien la criptococosis es una enfermedad infecciosa que ha visto su incidencia incrementarse en la actualidad debido al crecimiento de casos de pacientes VIH, que a su vez se asocia a pobres condiciones socioeconómicas y a la falta de conocimiento de esta, la prevalencia de infección asintomática por *C. neoformans* demostrada por medio de la detección del antígeno sérico en los pacientes con diagnóstico de VIH e inmunosupresión severa CD4 <100 cel./ μ L en el Hospital Juárez de México fue del 5.7% acorde a las tasas de antigenemia reportadas. La edad donde se observó mayor frecuencia de esta micosis fue similar a la descrita por otros autores (30-50 años) tanto en la población asintomática como en los que presentaron datos de enfermedad siendo el género masculino más afectado, coincidiendo con la literatura revisada.

Las tasas de mortalidad, secuelas y toxicidades del tratamiento son elevadas, además de requerir estancias prolongadas, lo cual se traduce como una enfermedad que conlleva altos costos a los sistemas de salud, el tratamiento óptimo para la infección por *C. neoformans* en algunas instituciones es inaccesible por lo que las estrategias de tamizaje como en este caso seguirán siendo una herramienta útil para disminuir estos indicadores, así como reconocer los factores de riesgo a fin de informar y prevenir sobre esta enfermedad a pacientes inmunosuprimidos para que sigan con su tratamiento.

En nuestro medio la criptococosis sigue siendo un tema poco estudiado, se encuentra poca información actualizada de las tasas de incidencia y prevalencia, no hay amplias estrategias implementadas sobre su prevención en pacientes con riesgo y sus medios de contagio. Se sabe que dentro las condiciones asociadas a la infección se encuentran los viajes a zonas endémicas, el contacto a flora y fauna nociva (Eucaliptus y palomas), visita de grutas, cavernas o cuevas, condiciones de inmunosupresión como etilismo, desnutrición, diabetes mellitus y uso de esteroides en pacientes que presentan VIH, aunque no eran objetivo principal de este estudio si se asoció en esta muestra el alcoholismo y la desnutrición como condiciones asociadas en los pacientes detectados asintomáticos, esto no implica se deban descartar los demás factores mencionados, sino que deben ser motivo para continuar con más estudios que describan los mismos y se atribuya en nuestra población cuales son las situaciones más relacionadas.

11. CONCLUSIONES.

- φ La tasa de detección de antigenemia para *Cryptococcus neoformans* en pacientes con VIH asintomáticos fue del 5,7%.
- φ Dentro de las características epidemiológicas encontradas, se observó una media de edad de 36,9 años, de los cuales, existió una proporción de pacientes del sexo masculino 91,4%.
- φ Los pacientes con diagnóstico de infección por *Cryptococcus neoformans* tuvieron una tasa de mortalidad del 64% y supervivencia del 36%, de los cuales quedaron con secuelas el 60%, y 20% de ellas severas, con un promedio de internamiento 31,79 días, estos indicadores son motivo para promover e implementar mejores estrategias y herramientas para el diagnóstico temprano en especial en aquellos pacientes asintomáticos.
- φ Los pacientes tratados desarrollaron efectos adversos toxicidad renal, hematológica y desequilibrios hidroelectrolíticos (Hipocalemia-Hipomagnesemia) en un 64%.
- φ A pesar de que se requieren más pacientes y tiempo de seguimiento para darle mayor fuerza al estudio, podemos decir que el tamizaje de esta enfermedad en nuestro medio con una prueba fácil y económica como la determinación del antígeno sérico para *Cryptococcus neoformans* ayuda a detectar y tratar oportunamente los pacientes e indirectamente disminuye los costos en el sistema de salud y las secuelas de la enfermedad.
- φ Realizar prevención de esta infección en pacientes portadores de VIH, especialmente en los que no tengan síntomas sugerentes, ya que son el grupo con mayor incidencia de esta patología, realizar campañas de educación y prevención de la infección por VIH y explicar el beneficio de seguir con TARA para evitar infecciones oportunistas como la criptococosis en los lugares y pacientes con factores de riesgo, ya que son los que presentan mayor número de casos.
- φ Sin embargo, hasta el momento los estudios que comparen las tasas de detección, pronóstico, secuelas y toxicidades al tratamiento en nuestro medio son limitados por lo que se necesitan más estudios prospectivos y multicéntricos en donde se puedan determinar estas variables.

12. REFERENCIAS.

1. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996; 27:839.
2. Comparisons of Clinical Features and Survival between Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV) –Positive and HIV Negative Patients. Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok Thailand. *Jpn J. Infect. Dis.*, 61, 111-115, 2008.
3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.; Chapter 263 - *Cryptococcus neoformans*.
4. Ellis, D.H.; Pfeiffer, T.J.; Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J.Clin. Microb.* 1990. Jul; 28(7):1642-1644.
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:873.
6. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36:789.
7. Cameron, M.L., Bartlett, J.A., Gallis, H.A., Waskin, H.A. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency. *Rev. Infect. Dis.*, 1991. 13:64-67.
8. Colombo AC, Rodrigues ML. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological Cryptococcosis. *An Acad Bras Cienc.* 2015 Aug;87(2 Suppl):1293-309.
9. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119.
10. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47.
11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291.
12. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(7):856–62.
13. David BM, Yukari C, Castelnovo B, et al. Serum Cryptococcal Antigen (CRAG) Screening is a Cost-Effective Method to Prevent Death in HIV- infected persons with CD4 $\leq 100/\mu\text{L}$ starting HIV therapy in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 15; 51(4): 448–455.

14. Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeth C, Dousset JP, et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:555-9.
15. Desmet P, Kayembe KD, De Vroey C. The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-positive/AIDS patients in Kinshasa, Zaire. *AIDS*. 1989;3:77-8.
16. Tassie JM, Pepper L, Fogg C, Biraro S, Mayanja B, Andia I, et al. Systematic screening of cryptococcal antigenemia in HIV-positive adults in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:411-2.
17. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;48:856-62.
18. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Trop Med Int Health*. 2007;12:929-35.
19. Larson BA, Rockers PC, Bonawitz R, et al. Screening HIV-Infected Patients with Low CD4 Counts for Cryptococcal Antigenemia prior to Initiation of Antiretroviral Therapy: Cost Effectiveness of Alternative Screening Strategies in South Africa. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158986.
20. French N, Gray K, Watera C, Nakyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002;16:1031-8.
21. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2018; 66:686.
22. Kaplan JE, Vallabhaneni S, Smith RM, et al. Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 15;68 Suppl 3:S331-9.
23. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio*. 2012;16(Supl 3): 94-99.

13. ANEXOS
ASPECTOS ETICOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

DETECCION DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO CAPSULAR SERICO DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIH ASINTOMATICOS Y CONTEO DE LINFOCITOS T CD4 < 100 INGRESADOS A INFECTOLOGIA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

Investigador principal: Dra. Mayte Martínez Velázquez

Teléfono **Celular: 55 2333 3348** Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional No. 5160 delegación Gustavo A. Madero, Colonia Magdalena de las Salinas, Ciudad de México.

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México / Infectología.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes asintomáticos con antígeno capsular positivo tienen alto riesgo de desarrollar criptococosis meníngea y de morir por esta enfermedad, el antígeno capsular del Cryptococcus neoformans puede ser detectado semanas antes de la aparición de los síntomas.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos detección temprana de infección por Cryptococcus neoformans.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores no se han encontrado pruebas concluyentes a favor o en contra acerca de realizar este estudio como prueba de tamizaje.

Con este estudio conocerá de manera clara ventajas en cuanto a detección temprana de infección por Cryptococcus neoformans.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se obtendrá muestra sanguínea para detectar antígeno polisacárido capsular de Cryptococcus neoformans.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los riesgos no aumentan con la toma de la muestra y son inherentes a la enfermedad de base.

Este estudio consta de la siguiente fase; implica toma de muestra sanguínea, posterior a ello se puede presentar *dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morado*.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha (parentesco)

Testigo 2 Fecha (parentesco)

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO CAPSULAR SERICO DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIH ASINTOMATICOS Y CONTEO DE LINFOCITOS T CD4 < 100 INGRESADOS A INFECTOLOGIA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

Investigador principal: Dra. Mayte Martínez Velázquez

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

cc. El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo- mayo 2018	Junio- agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Elección de Tema	x													
Revisión bibliográfica	x	X												
Entrega de protocolo.			x											
Revisión y aprobación			x											
Revisión de expedientes/Base de datos		X	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Realización de antígeno Criptococo.	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	X			
Recopilación y análisis de resultados											X	X	x	
Elaboración de informe final													X	x