



FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

FACTORES PREDICTIVOS ASOCIADOS AL TIEMPO PARA COMPLETAR LA
FASE DE INDUCCIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO POR
CRIOCOCCOSIS MENÍNGEA QUE TENGAN VIH EN UN HOSPITAL DEL
SEGURO SOCIAL DEL PERÚ (2019-2024)

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor:

Campuzano Suyo, Alvenis Orestes Eduardo

Asesor:

Aliaga Chávez, Max

ORCID: 0000-0002-6745-3843

Jurado:

Gallardo Vallejo, Duber Odilon

Medina Soriano, Carlos Germán

Barreto Stein, Juan Francisco

Lima - Perú

2025

FACTORES PREDICTIVOS ASOCIADOS AL TIEMPO PARA COMPLETAR LA FASE DE INDUCCIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO POR CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA QUE TENGAN VIH EN UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DEL PERÚ(2019-2024)

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	10%	3%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	doku.pub Fuente de Internet	1%
2	www.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	1%
3	www.apinfectologia.com Fuente de Internet	1%
4	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
5	conferencias.saludcyt.ar Fuente de Internet	1%
6	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
7	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	<1%
8	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1%
9	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
10	repositorio.unjfsc.edu.pe Fuente de Internet	<1%



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPOLITO UNANUE”

FACTORES PREDICTIVOS ASOCIADOS AL TIEMPO PARA COMPLETAR LA FASE
DE INDUCCIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO POR CRIPTOCOCOSIS
MENÍNGEA QUE TENGAN VIH EN UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DEL
PERÚ (2019-2024)

Línea de investigación:

Salud Pública

Tesis para optar el título de Médico Cirujano

Autor:

Campuzano Suyo, Alvenis Orestes Eduardo

Asesor:

Aliaga Chávez, Max

ORCID: 0000-0002-6745-3843

Jurado:

Gallardo Vallejo, Duber Odilon

Medina Soriano, Carlos Germán

Barreto Stein, Juan Francisco

Lima-Perú

2025

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Descripción y formulación del problema.....	8
1.1.1. Problema general	9
1.1.2. Problemas específicos.....	9
1.2. Antecedentes	9
1.2.1. Antecedentes nacionales	9
1.2.2. Antecedentes internacionales.....	11
1.3 Objetivos	14
1.3.1. Objetivo general	14
1.3.2. Objetivo específico	14
1.4 Justificación.....	14
1.5. Hipótesis.....	15
1.5.1. Hipótesis alterna:	15
1.5.2. Hipótesis nula:	15
II. MARCO TEÓRICO	16
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación	16
2.1.1. Infección del sistema nervioso central (SNC).....	16
2.1.2. Diagnóstico.....	17
2.1.3 Tratamiento.....	18
2.1.4. Alteraciones hematológicas.....	20
2.1.5. Células CD4:.....	20
III. MÉTODO	22
3.1 Tipo de investigación	22
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	22
3.3 Variables.....	22
3.3.1. Variable dependiente	22

	3
3.3.1. Variable independiente	22
3.4 Población y muestra	23
3.5 Instrumentos	23
3.6 Procedimientos	24
3.6.1. Fuentes de datos, recopilación de datos y pruebas de laboratorio	24
3.7. Análisis de datos.....	24
3.8 Consideraciones éticas	26
IV. RESULTADOS.....	28
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	53
VI. CONCLUSIONES	59
VII. RECOMENDACIONES.....	60
VIII. REFERENCIAS.....	61
IX. ANEXOS	68
ANEXO A: MATRIZ DE CONSISTENCIA	68
ANEXO B: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	69
ANEXO C: REVISION POR COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL	74
ANEXO D: AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACION	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características cualitativas sociodemográficas y comorbilidades	28
Tabla 2 Características cuantitativas sociodemográficas y comorbilidades	30
Tabla 3 Modelo de Cox univariado de características sociodemográficas y comorbilidades	30
Tabla 4 Características cualitativas clínicas.....	32
Tabla 5 Características cuantitativas clínicas.....	33
Tabla 6 Modelo de Cox univariado de características clínicas	34
Tabla 7 Características cuantitativas citoquímicas de LCR.....	35
Tabla 8 Modelo de Cox univariado de características citoquímicas de LCR.....	36
Tabla 9 Características cualitativas micológicas	37
Tabla 10 Características cuantitativas micológicas	38
Tabla 11 Modelo de Cox univariado de características micológicas.....	39
Tabla 12 Características cualitativas de estado inmunológico y virológico	40
Tabla 13 Características cuantitativas de estado inmunológico y virológico	41
Tabla 14 Modelo de Cox univariado de estado inmunológico y virológico	42
Tabla 15 Características cualitativas de efectos adversos y otros.....	43
Tabla 16 Modelo de Cox univariado de características de efectos adversos y otros	44
Tabla 17 Características cuantitativas hematológicas.....	45
Tabla 18 Modelo de Cox univariado de características hematológicas	46
Tabla 19 Modelo final de regresión de Cox multivariado	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Hazard Ratios del Modelo Final.....	48
Figura 2 Curva de supervivencia de Linfocito CD4	49
Figura 3 Curva de supervivencia de antecedente de convulsions al ingreso al hospital	50
Figura 4 Curva de supervivencia de presencia de anemia severa durante el tratamiento antifúngico	51
Figura 5 Curva de supervivencia Global.	52

RESUMEN

Objetivo: Identificar factores predictivos asociados al tiempo necesario para completar el tratamiento de la fase de inducción en pacientes con meningitis criptocócica que tengan VIH en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (2019–2024). **Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de 26 pacientes. Se evaluaron características sociodemográficas, clínicas, citoquímicas del LCR, micológicas, factores de riesgo, efectos adversos y parámetros hematológicos como posibles predictores. Se realizaron análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y modelos de regresión de Cox. **Resultados:** El modelo de regresión de Cox mostró que un nivel alto de CD4 (HR = 44.3, IC 95% [5.2, 374.8], $p = 0.01$) y la presencia de convulsiones (HR = 6.95, IC 95% [1.5, 31.8], $p = 0.04$) se asociaron con una transición más rápida a la fase de consolidación. En contraste, un estado de conciencia alterado al ingreso (HR = 0.65, IC 95% [0.4, 0.9], $p = 0.01$) se asoció con un tiempo más prolongado en la fase de inducción. **Conclusiones:** Un recuento alto de CD4 se relacionó con un menor tiempo de tratamiento en la fase de inducción, mientras que un estado de conciencia alterado se asoció con una progresión más lenta. La relación entre convulsiones y un tiempo de inducción más corto requiere mayor investigación para descartar posibles sesgos debido a la poca cantidad de casos encontrados.

Palabras claves: Infecciones por VIH; Infecciones Oportunistas Relacionadas con el SIDA; Meningitis Criptocócica; Tiempo de Tratamiento; Modelos de Predicción de Supervivencia.

ABSTRACT

Objective: To identify predictive factors associated with the time required to complete the induction phase of treatment in patients with cryptococcal meningitis and HIV at the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (2019–2024). **Methods:** A retrospective cohort study was conducted on 26 patients. Sociodemographic, clinical, cerebrospinal fluid (CSF) cytochemical, and mycological characteristics, as well as risk factors, adverse effects, and hematological parameters, were evaluated as potential predictors. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier curves and Cox regression models. **Results:** The Cox regression model showed that a high CD4 count (HR = 44.3, 95% CI [5.2, 374.8], $p = 0.01$) and the presence of seizures (HR = 6.95, 95% CI [1.5, 31.8], $p = 0.04$) were associated with a faster transition to the consolidation phase. In contrast, altered consciousness at admission (HR = 0.65, 95% CI [0.4, 0.9], $p = 0.01$) was associated with a prolonged induction phase. **Conclusions:** A high CD4 count was linked to a shorter induction treatment duration, whereas altered consciousness was associated with slower progression. The relationship between seizures and a shorter induction time requires further investigation to rule out potential biases due to the limited number of cases observed.

Keywords: HIV Infections; AIDS-Related Opportunistic Infections; Cryptococcal Meningitis; Time-to-Treatment; Survival Prediction Models.

I. INTRODUCCIÓN

Este trabajo surge a partir de nuestra experiencia durante las rotaciones hospitalarias en el internado médico, específicamente en el servicio de infectología, donde durante tres meses estuvimos en contacto con pacientes ingresados por criptococosis meníngea y diagnosticados con VIH. Observamos que el tiempo de tratamiento y los desenlaces clínicos eran muy heterogéneos, lo que motivó el desarrollo de esta investigación con el objetivo de comprender mejor estas diferencias.

1.1. Descripción y formulación del problema

La meningitis criptocócica es responsable de aproximadamente 200.000 muertes globales al año (Rajasingham et al., 2017), está muy relacionada a los pacientes con VIH (Chen et al., 2020). Reportes del 2014 demuestran reducción de la carga mundial absoluta estimada de meningitis criptocócica asociada al VIH debido a la expansión de la terapia antirretroviral, Sin embargo esta infección sigue siendo responsable del 19% de las muertes relacionadas con el sida (Rajasingham et al., 2022).

La criptococosis meníngea, común en pacientes con VIH/SIDA, presenta altas tasas de mortalidad y morbilidad. Más del 90% de los pacientes con meningitis criptocócica han sido identificados como pacientes con VIH/SIDA (Chen et al., 2023). Su tratamiento incluye una fase de inducción para reducir la carga micótica en el líquido cefalorraquídeo (LCR), seguida de una fase de consolidación, y una tercera el de mantenimiento, cuya transición depende de factores clínicos y biológicos.

En los países desarrollados, la fase de inducción dura aproximadamente 14 días, tiempo necesario para el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo (LCR) ya que los días efectivos de tratamiento suele ser igual a los días calendarios, pero a veces el periodo puede extenderse ante

una evidencia de poca mejoría o deterioro clínico (Gushiken et al., 2021) y esto suele ser frecuente en países en vías de desarrollo, debido a la falta de tratamiento de primera línea u otros factores.

Este estudio busca identificar factores predictivos del tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en un contexto hospitalario en un país en vía de desarrollo.

1.1.1. Problema general

¿Cuáles son los factores predictor asociados al tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes VIH con tratamiento para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2019-2024?

1.1.2. Problemas específicos

¿ Las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en liquido céfalo raquídeo (LCR), las características micológicas, el estado inmunológico y virológico, los efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar a la fase de consolidación?

1.2. Antecedentes

1.2.1. Antecedentes nacionales

“Associated Factors for In-Hospital Mortality in Patients with Meningeal Cryptococcosis and HIV Infection at a Local Hospital in Lima, Peru” El objetivo del estudio fue determinar los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con

criptococosis meníngea e infección por VIH en un hospital local de Lima, Perú. Se realizó un estudio de casos y controles revisando historias clínicas, y los factores asociados con la mortalidad se identifican mediante un modelo de regresión logística. Se analizaron los datos de 90 pacientes, de los cuales 37 fallecieron y 53 sobrevivieron. En el análisis multivariado, se encontraron dos factores asociados con la mortalidad: un puntaje bajo de Glasgow al ingreso (OR = 4.55, p = 0.01) y títulos de antígeno sérico mayores a 1024 (OR = 20.48, p = 0.02). Además, se identificó como factor protector una mayor duración de la hospitalización (OR = 0,80, p = 0,005). En conclusión, un bajo puntaje de Glasgow y títulos de antígeno sérico elevados están asociados con la mortalidad, mientras que una estancia hospitalaria prolongada actúa como factor protector (Canessa et al., 2011).

“Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis” Este estudio retrospectivo realizado en Lima, Perú (2000-2013) evaluó los factores que influyen en negativización de cultivos de forma temprana del líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con terapia de segunda línea. Se encontró que la combinación de anfotericina B desoxicolato más fluconazol se asocia positivamente con la eliminación micológica temprana, mientras que una alta presión intracraneal basal (≥ 35 cm H₂O) y una elevada carga fúngica inicial ($>4,5$ log₁₀ UFC/ml) se relacionaron negativamente con este resultado. La mortalidad hospitalaria fue del 20%, siendo el 7% en las primeras dos semanas. En ausencia de la terapia de primera línea, la combinación de anfotericina B y fluconazol resulta eficaz, aunque factores como la presión intracraneal severa y la alta carga fúngica disminuyen las probabilidades de éxito (Concha-Velasco et al., 2017).

“Factores de riesgo asociados a la presencia de criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Hipólito Unanue 2010-2015” El estudio retrospectivo de 2010 a 2015 en el hospital Hipólito Unanue analizó factores asociados a la criptococosis en pacientes

con VIH. Se incluyeron 100 pacientes con VIH (control) y 50 con criptococosis (casos). La enfermedad predominó en hombres (82% de los pacientes con VIH, de los cuales el 52% tuvo criptococosis) y en el rango de 25 a 35 años, con mayor incidencia en Lima Este. Los resultados muestran que el sexo masculino, la edad de 25-35 años y la residencia en distritos de Lima Este (como El Agustino y San Juan de Lurigancho) están asociados a un mayor riesgo de criptococosis (Contreras Mendoza, 2017).

“Criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima período 2005 – 2007” Entre 2005 y 2007, se realizó un estudio retrospectivo en 39 pacientes con criptococosis meníngea asociada al VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima. La incidencia de la enfermedad fue del 6,3%, predominando en hombres (85%) y en el rango de 26 a 35 años. El 74,4% desarrolló criptococosis meníngea dentro del primer año tras el diagnóstico de VIH/SIDA. Los métodos diagnósticos más utilizados fueron el examen directo con tinta china (92,3%), la aglutinación de látex (56,4%) y el cultivo (20,5%). El 93,6% de los pacientes presentó niveles de CD4 inferiores a 200/mm³, con un 75% por debajo de 100/mm³. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), se observó presión de apertura mayor a 20 cm H₂O (54,5%), proteínas elevadas (>45 mg/dl) en el 83%, y glucosa baja (<50 mg/dl) en el 97%. Además, el 62,5% presentó LCR transparente. Los síntomas más comunes fueron cefalea (95%), náuseas y vómitos (74,4%), y fiebre (23,1%). La tasa de letalidad fue de 153,8 por cada 1,000 pacientes, con 6 fallecimientos atribuidos directamente a la criptococosis meníngea (Saavedra Ortiz, 2008).

1.2.2. Antecedentes internacionales

Factors Associated to Mortality in Meningeal Cryptococcosis in a Tertiary Center in Bogota, Colombia (P3-15.004) En un estudio realizado en Bogotá (2019-2022) con 24

pacientes, la mayoría eran VIH positivos (91.6%) con un recuento mediano de CD4 de 13.5. Todos mostraron anormalidades en el líquido céfalo raquídeo (LCR), como presión de apertura elevada, pleocitosis leve, proteínas altas y glucosa baja. A pesar de que el 84% recibió Anfotericina B, solo el 61.5% tuvo acceso continuo, y solo el 23% recibió flucitosina en la fase de inducción. Se destacan como factores de riesgo la mayor demora en el diagnóstico y el bajo recuento de CD4 (Saldarriaga et al., 2024).

“Meningeal cryptococcosis in patients living with HIV. Experience in intensive care”. Este estudio retrospectivo, realizado entre noviembre de 2006 y mayo de 2023, incluyó a 154 adultos con VIH admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos con meningitis criptocócica. Se analizaron variables clínicas y su relación con la mortalidad mediante regresión logística. Los resultados no encontraron diferencias significativas en edad y sexo. Sin embargo, el estado funcional y nutricional alterado, la falta de tratamiento antirretroviral antes del ingreso a hospitalización, CD4 menor a 100 células/ μ l, un puntaje de APACHE II mayor o igual a 13, y un puntaje pronóstico PVHIV (El Score Pronóstico en Personas Viviendo con VIH) ≥ 8 se asociaron con mayor mortalidad. La regresión logística indicó que el estado funcional y nutricional alterado, un puntaje PVHIV ≥ 8 , la necesidad de ventilación mecánica y la sepsis fueron factores independientes de mortalidad. En conclusión, estos factores podrían predecir un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con criptococosis meníngea(Lamberto et al., 2024).

“Cryptococcal meningoencephalitis: Risk factors associated to death in a hospital in Northeastern Brazil “. Este estudio retrospectivo analizó los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con meningoencefalitis criptocócica (MC) hospitalizados en el Hospital São José entre 2010 y 2018. De 21,519 ingresos, se identificaron 124 casos de MC, con una incidencia de 5.8 casos por cada 1,000 hospitalizaciones. Se incluyeron 112 pacientes, en su mayoría hombres (82.1%) con una edad mediana de 37 años. El 79.4% tenía coinfección

por VIH, y los síntomas más comunes fueron cefalea (88.4%) y fiebre (65.2%). En pacientes no infectados por VIH, la mayor celularidad en el LCR fue un factor relacionado con la MC. La mortalidad hospitalaria fue del 28.6%, asociada a factores como sexo femenino, edad > 35 años, déficits neurológicos focales, estado mental alterado e infección por VIH. La supervivencia a 12 meses fue menor en pacientes con VIH. El estudio resalta la importancia del diagnóstico temprano, el tratamiento óptimo y el seguimiento clínico, especialmente en pacientes con VIH (Damasceno et al., 2023).

“Clinical characteristics, *Cryptococcus neoformans* genotypes, antifungal susceptibility, and outcomes in human immunodeficiency virus-positive patients in Beijing, China”. Este estudio analizó retrospectivamente las características clínicas, los protocolos de tratamiento y los resultados de 70 pacientes con SIDA e infección por *C. neoformans* en el Hospital Ditan de Beijing. Los síntomas más comunes fueron dolor de cabeza (58,6%), fiebre (54,3%) y presión elevada del líquido cefalorraquídeo (≥ 200 mm H₂O) en el 71,4% de los pacientes. Todos los pacientes fueron positivos para el antígeno de *C. neoformans* en sangre o líquido cefalorraquídeo, y el 92,8% tenía recuentos de CD4 <100 células/ μ L. Se obtuvieron 74 aislamientos de *C. neoformans* de los 70 pacientes, y 65 de ellos pudieron ser tipados en 12 tipos de secuencias (ST). El tipo más común fue el ST5, que representó el 78,5% de los aislamientos. Este estudio ofrece una visión integral de la epidemiología clínica y molecular de *C. neoformans* en pacientes con SIDA y puede orientar el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a pacientes inmunocomprometidos (Zhou et al., 2021).

1.3 Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar cuáles son los factores predictores asociados al tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes VIH con tratamiento para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2019-2024.

1.3.2. Objetivo específico

Evaluar si las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en LCR, las características micológicas, el estado inmunológico y virológico, efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar de la fase de inducción a la fase de consolidación.

1.4 Justificación

El *Cryptococcus neoformans* se conoce como agente causal de enfermedades desde el siglo diecinueve. Sin embargo, su incidencia aumentó significativamente a finales del siglo veinte, asociada a la aparición de la infección por VIH, y se estimó que podía afectar a alrededor del 10% de los pacientes con SIDA, uno de los factores de riesgo relacionados a alta mortalidad en criptococosis es tener VIH (Damasceno et al., 2023). Con la introducción de la terapia antirretroviral, la incidencia de criptococosis ha disminuido en los países desarrollados; sin embargo, sigue representando un problema significativo en las regiones en desarrollo. A nivel global, se estima que provoca aproximadamente 180,000 muertes en África subsahariana y mantiene una incidencia considerable en Asia y Sudamérica. (Zaragoza, 2019).

Además, en el país no existen muchos estudios que abarquen este tema, y de los que existen son descriptivos, evalúan mortalidad, pero no evalúan factores predictivos asociados a respuestas tempranas en el tratamiento de la enfermedad.

Los resultados obtenidos contribuirán a mejorar la comprensión del manejo clínico de pacientes con criptococosis meníngea, optimizando los protocolos de tratamiento y la transición entre fases terapéuticas. Además, podrían servir como base para implementar medidas de intervención más personalizadas y eficientes, reduciendo las tasas de mortalidad y complicaciones en esta población vulnerable.

1.5. Hipótesis

1.5.1. Hipótesis alterna:

Las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en LCR, el estado inmunológico y virológico, efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar a la fase de consolidación.

1.5.2. Hipótesis nula:

Las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en LCR, el estado inmunológico y virológico, efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos no son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar a la fase de consolidación.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

Cryptococcus spp son levaduras del tipo basidiomicetos. Su metabolismo es principalmente respiratorio, es dependiente de oxígeno. Estructuralmente presenta una cápsula que rodea el cuerpo celular, Se encuentran ampliamente distribuidos en el ambiente, hay dos especies que han sido asociadas a enfermedad en humanos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. La más prevalente es *C. neoformans* , que se comporta como patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos. *Cryptococcus gattii* , por el contrario, tiene una menor incidencia, pero puede causar enfermedad en pacientes inmunocompetentes (Zaragoza, 2019) .

La infección se adquiere al inhalar esporas o conidios desecados del ambiente, y el patógeno coloniza primero el pulmón. La respuesta inmune de pacientes sanos es capaz de controlar la infección. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, sobretodo en deficientes en células T CD4, *C. neoformans* puede replicarse y diseminarse a través del organismo y puede alcanzar el cerebro, donde causa meningoencefalitis. La patogénesis intracelular de *C. neoformans* puede proporcionar no sólo un mecanismo de evasión inmune, sino también una forma de diseminarse a través del organismo “escondido” dentro de las células fagocíticas infectadas, un proceso denominado como el mecanismo de diseminación del “caballo de Troya”.(Zaragoza, 2019).

2.1.1. Infección del sistema nervioso central (SNC)

La meningitis es la manifestación clínica más común de esta micosis, a pesar de que su punto de entrada principal son los pulmones (Córdova et al., 2020)

La meningitis criptocócica es la infección del SNC más frecuente en personas que viven con VIH. Los síntomas suelen ser inespecíficos y pueden desarrollarse de forma subaguda durante semanas, siendo similares a los de otros tipos de meningitis. Los síntomas comunes incluyen dolores de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, malestar general y alteración del estado mental (como letargo y pérdida de memoria). Los signos clínicos, como meningismo, parálisis de nervios craneales (nervio craneal VI), papiledema y disminución de la conciencia, pueden reflejar una presión intracraneal (PIC) elevada, que está presente en hasta el 70% de los pacientes. También se presentan las lesiones cerebrales (criptocomas) aunque sean más comunes en infecciones por *C. gattii* que por *C. neoformans*. Los factores asociados a un mal pronóstico incluyen una alta carga de levaduras, eliminación fúngica lenta, alteración del estado mental al diagnóstico y la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria en el LCR (Gushiken et al., 2021).

2.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico gold standard es el cultivo de LCR, aunque hay otros métodos diagnósticos como la microscopía del líquido cefalorraquídeo (LCR) o detección de antígeno criptocócico. El análisis del LCR muestra típicamente proteínas elevadas, glucosa normal o baja, y pleocitosis linfocitaria, aunque en pacientes con VIH puede haber pocas células inflamatorias. La tinción de tinta china permite observar levaduras encapsuladas y es útil para diagnósticos rápidos, con una sensibilidad del 60-80% en casos relacionados con VIH. Otro método rápido es la detección del antígeno criptocócico en LCR para lo cual existe diferentes métodos. Cuando no es posible realizar una punción lumbar, se puede usar la prueba de antígeno en suero o plasma, con alta sensibilidad (>95%) y valores predictivos positivos y negativos altos. Otros métodos incluyen histopatología, serología y técnicas moleculares, aunque estas últimas no son de uso rutinario. En neuroimágenes, los hallazgos más comunes en pacientes con criptococosis

son dilatación de espacios perivasculares, pseudoquistes, hidrocefalia y realce leptomeníngeo, siendo este último un predictor de mal pronóstico. La resonancia magnética (RM) es más sensible que la tomografía para identificar estas anomalías (Hurtado García y Quintero-Cusgüen, 2021)

2.1.3 Tratamiento

Para el tratamiento se podrían usar cuatro clases principales de antifúngicos sistémicos: azoles, polienos, pirimidinas y equinocandinas. Sin embargo muchas especies presentan resistencia intrínseca a las equinocandinas, e incluso a los azoles. Por ello, el polieno anfotericina B se utiliza como el fármaco principal, pero presenta alta toxicidad y un elevado costo de sus formulaciones menos tóxicas. Dentro de las formulaciones de anfotericina B tenemos la de desoxicolato, liposomales (LAmB) y complejos lipídicos, la formulación liposomal es preferida por su eficacia comparable y menor toxicidad (Zhao et al., 2023).

El tratamiento de la meningitis criptocócica se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. Durante la fase de inducción, el esquema terapéutico recomendado incluye una dosis única alta de anfotericina B liposomal (10 mg/kg), acompañada de 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día, administrada en cuatro dosis diarias) y fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes, con un máximo de 800 mg/día) (World Health Organization [WHO], 2023). En países con recursos limitados, donde la anfotericina B liposomal y la flucitosina no están disponibles, se emplean esquemas terapéuticos alternativos. Uno de ellos consiste en la administración de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día) junto con fluconazol (1200 mg/día en adultos; 12 mg/kg/día en niños y adolescentes, con un máximo de 800 mg/día) durante 14 días. El Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN, 2020) propone como primera línea el uso de anfotericina B desoxicolato intravenosa (0,7-1,0 mg/kg/día) combinada con fluconazol intravenoso (800-1200

mg/día, dividido cada 12 horas) durante al menos dos semanas o hasta alcanzar una dosis acumulada de 1 a 1.5 g de anfotericina B. En caso de contar con flucitosina, el tratamiento recomendado es anfotericina B desoxicolato intravenosa (0,7-1,0 mg/kg/día) más 5-flucitosina (100 mg/kg/día, administrada por vía oral en cuatro dosis diarias) por un mínimo de dos semanas o hasta completar la dosis acumulada de anfotericina B. Otra alternativa sugerida por la WHO (2023) consiste en siete días de desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día) con flucitosina (100 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis diarias), seguidos por siete días de fluconazol en la misma dosificación. Hay otros esquemas alternativos propuestos que se usan según la disponibilidad de recursos en donde incluyen la monoterapia pero con evidencia ya más baja. En Perú, el INCN recomienda el uso de anfotericina B liposomal solo en casos de reacciones adversas durante la fase de inducción, debido a su alto costo y limitada disponibilidad (INCN, 2020).

La hipopotasemia, la nefrotoxicidad y la anemia son los efectos adversos más comunes asociados al uso de desoxicolato de anfotericina B. Por esta razón, se recomienda monitorear los niveles de potasio, magnesio y creatinina dos veces por semana, así como la hemoglobina una vez por semana. Además, se debe asegurar una adecuada hidratación y la reposición de electrolitos antes de cada infusión de anfotericina B (WHO, 2023).

Criterios para pasar a fase de consolidación: Aclaramiento micológico demostrado mediante cultivo de líquido cefalorraquídeo, 2 semanas de terapia combinada como mínimo o hasta completar de 1 a 1.5 g de anfotericina B acumulada, en los países de ingresos medianos y bajos es suficiente una evidencia de respuesta clínica sostenida, es decir remisión de síntomas y signos clínicos de criptococosis por no menos de dos semanas consecutivas, cuando no se dispone de punciones lumbares (INCN, 2020; WHO, 2023). No se revisarán las otras fases del tratamiento debido a que no es relevante para el presente trabajo.

2.1.4. Alteraciones hematológicas

Los trastornos hematológicos son frecuentes en pacientes con VIH debido a la actividad del virus y las patologías asociadas. La citopenia, particularmente la anemia, tiene diversas causas, como infecciones, reacciones adversas a medicamentos, hiperesplenismo, infiltración tumoral de la médula ósea, y deficiencia de hierro. Estas condiciones son más comunes en pacientes con recuentos de linfocitos TCD4+ menores a 200 células/mm³. La neutropenia en el VIH es multifactorial y se asocia al efecto del virus sobre las células progenitoras y la desregulación de la médula ósea. Es más frecuente en etapas avanzadas del sida y se relaciona con inmunosupresión severa. Por otro lado, la trombocitopenia se debe generalmente a una disminución en la supervivencia de las plaquetas, atribuida a esplenomegalia, fiebre, anticuerpos antiplaquetarios o fallo medular en casos avanzados (Trombetta et al., 2008).

La leucopenia y trombocitopenia tienen como causas comunes las reacciones a medicamentos, infecciones oportunistas y una producción celular disminuida por el VIH. Estas alteraciones reflejan la multicausalidad de las citopenias en pacientes con sida, quienes enfrentan mayor riesgo de infecciones oportunistas, como la criptococosis, complicando aún más su manejo clínico (Trombetta et al., 2008).

2.1.5. Células CD4:

Las células T CD4+ son fundamentales en la inmunidad celular del huésped y se pueden dividir en subgrupos T helper 1 (Th1), Th2 y Th17 según las citocinas y células efectoras que producen. En la criptococosis, los principales factores de virulencia de *Cryptococcus neoformans* (ureasa, lacasa y cápsula) favorecen la acumulación de células dendríticas inmaduras, induciendo una respuesta inmunitaria Th2 no protectora. Un recuento de células T CD4+ por debajo de 100 células/ μ l y la presencia de antígeno capsular de polisacárido criptocócico (CrAg) en suero se asocian con un mayor riesgo de infección por *C. neoformans*.

en personas con VIH. La monitorización del recuento de células T CD4⁺ en sangre periférica es un método práctico y fiable para predecir la gravedad y evolución clínica de la criptococosis. Estudios recientes sugieren que la detección sistemática de infección criptocócica en pacientes con VIH y recuento de CD4⁺ menor a 100 células/ μ l podría prevenir la meningitis criptocócica (CM) en contextos de bajos y altos recursos. Sin embargo, aunque las células T CD4⁺ desempeñan un papel clave en la respuesta contra *C. neoformans*, también pueden contribuir a una respuesta inmunopatológica exacerbada por un aumento de Th1, caracterizado por una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias. En el sistema nervioso central, estas respuestas inmunitarias pueden estar involucradas en el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) en pacientes inmunodeprimidos (Chen et al., 2023).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva y longitudinal.

3.2 Ámbito temporal y espacial

Se realizó entre el primero de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2024 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara en el servicio de medicina interna, específicamente en el servicio de Medicina I, ubicada en el ala B lado oeste del primer piso del hospital (1BO) el cual alberga a la especialidad de infectología.

3.3 Variables

La operacionalización de variables se encuentra en el anexo B

3.3.1. *Variable dependiente*

Tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación (en días).

3.3.1. *Variable independiente*

Edad, sexo, lugar de diagnóstico de meningitis criptocócica, diagnóstico reciente de VIH comorbilidades, estado de conciencia, cefalea, náuseas y vómitos, signo meníngeos, hipertensión endocraneana, fiebre, convulsiones, focalización neurológica, presencia de lesiones cerebrales, presión de apertura de líquido céfalo raquídeo (LCR) basal, presión de apertura más alta de LCR, número punciones lumbares, proteína en LCR, glucosa en LCR, número de células en LCR, número de células linfocitarias en LCR, tinta china, antígeno de criptococo en LCR, antígeno de criptococo sérico, cultivo micológico positivo, tiempo de

negativización de cultivo, esquema de tratamiento fúngico, tiempo de crecimiento micótico, periodo de tratamiento, carga de Linfocito CD4, carga viral de VIH, uso de antirretrovirales, episodio anterior de CM, hipocalcemia, anemia, insuficiencia renal aguda, episodios de infecciones asociadas al catéter, tipo de criptococosis, otras infecciones durante la hospitalización, valores de globulos rojos, hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas.

3.4 Población y muestra

La población fue conformada por pacientes con diagnóstico de VIH y con cultivos, tinta china, antígeno de criptococo positivos en líquido registrados que fueron tratado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2019 a 2024 el cual fue 26 , la muestra es la misma que la población al no ser muy numerosa.

3.4.1. Criterio de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA.
- Que tenga por lo menos un recuento de linfocitos T CD4+
- Paciente con diagnóstico de criptococosis meníngea ya sea por tinta china, antígeno de criptococo pero confirmada por cultivo en líquido cefalorraquídeo
- Edad de 18 años a más.

3.4.1. Criterio de exclusión

- Pacientes que tengan diagnóstico de inmunosupresión no asociada al virus de VIH
- Expedientes clínicos incompletos.

3.5 Instrumentos

Nuestro estudio se base en revisión de historias clínicas por lo que el instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos en base a nuestra operacionalización de variables.

3.6 Procedimientos

3.6.1. Fuentes de datos, recopilación de datos y pruebas de laboratorio

Para encontrar la población para el estudio consideramos cuatro fuentes de datos: la base de datos de diagnósticos de alta mediante el registro de epicrisis, los cuadernos de censo que maneja el personal de enfermería del servicio de Medicina 1; los registros del área de estadística del hospital, que incluye la relación de pacientes que fueron hospitalizados y dados de alta con los diagnósticos de criptococosis meníngea (CIE-10: B45.1) y VIH (CIE-10: B24); los informes del laboratorio de micología de resultados positivos de cultivos para criptococosis; y la base de datos del programa de VIH. Todos estos registros fueron tomados del periodo 2019 al 2024, posterior a ello se obtuvo información de historias clínicas digitales y convencionales del hospital y de la base de datos del programa de VIH.

Para el análisis y procesamiento de datos se asignó un ID a cada caso el cual fue registrado en una base de datos de Excel, luego fue procesado con los paquetes estadísticos que ofrece R project (R Foundation, 2024) según objetivos planteados.

3.7. Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó en R Studio versión 4.4.2 (Posit Software, 2024).

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas se resumieron mediante medias \pm desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos, según su distribución.

Para el análisis univariado se usó regresión de cox se consideró como significación estadística a 0.05, además calculó los riesgos de proporcionalidad los que fueron presentadas en tablas junto a los Hazard Ratio el p valor y los intervalos de confianza respectivo

En el análisis de Supervivencia se usaron las curvas de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo hasta el desenlace y se compararon las curvas mediante la prueba log-rank, dentro de los casos censurados se consideró aquellos pacientes que no completaron el tratamiento en fase de inducción ya sea por fallecimiento o por otras causas.

Se probaron varios modelos de regresión de Cox para identificar los factores predictivos del tiempo requerido para completar la fase de inducción en pacientes con criptococosis meníngea y VIH. Las variables fueron seleccionadas en base a su significancia en el análisis univariado ($p < 0.05$) y su relevancia clínica.

La variable CD4, analizada de manera continua, mostró la mejor verosimilitud individual; sin embargo, no cumplió el supuesto de riesgos proporcionales, lo que fue confirmado mediante la prueba de residuos escalados de Schoenfeld. Ante esta violación de supuestos se optó por su categorización. El punto de corte se determinó utilizando la técnica de maximización de la verosimilitud, obteniendo un valor de 62 células/ μL , lo que permitió definir dos categorías: "Bajo" (≤ 62 células/ μL) y "Alto" (> 62 células/ μL).

El modelo final incluyó las siguientes variables: CD4 categorizado, estado de conciencia al ingreso (evaluado por la escala de coma de Glasgow), historial de convulsiones previas al ingreso y presencia de anemia severa durante la hospitalización. La prueba de residuos escalados de Schoenfeld confirmó que el supuesto de riesgos proporcionales se cumplió para todas las covariables (p global = 0.96). Además, la evaluación de la significancia global del modelo mostró resultados consistentes mediante la prueba de verosimilitud (22.86, $p = 1e-04$), la prueba de Wald (15.79, $p = 0.003$) y la prueba de Score (30.57, $p = 4e-06$), con una concordancia de 0.789 (SE = 0.051), lo que sugiere que el modelo explica

significativamente la variabilidad en el tiempo de inducción. El modelo presentó un AIC de 84.05.

En la prueba de sensibilidad, tras excluir tres casos extremos identificados mediante los residuos de df_{beta} , el modelo conservó la dirección de los efectos estimados, aunque se observaron variaciones en la magnitud de los coeficientes. Estos resultados reafirmaron la categorización de CD4, así como el impacto del estado de conciencia y las convulsiones en la predicción del tiempo de inducción. En contraste, la anemia severa continuó sin mostrar un efecto significativo. Los nuevos valores obtenidos tras la exclusión de los valores extremos fueron: CD4 alto (HR = 44.30, IC 95% [5.23, 374.88], $p = 0.012$), estado de conciencia (HR = 0.65, IC 95% [0.47, 0.90], $p = 0.010$), convulsiones (HR = 6.95, IC 95% [1.52, 31.86], $p = 0.041$) y anemia (HR = 0.50, IC 95% [0.16, 1.57], $p = 0.201$). La prueba de residuos escalados de Schoenfeld confirmó nuevamente que el supuesto de riesgos proporcionales se cumplió para todas las covariables (p global = 0.62). Además, el AIC del modelo mejoró considerablemente tras la exclusión de los valores extremos, disminuyendo a 67.44, lo que sugiere un mejor ajuste del modelo. La concordancia pasó de 0.789 (SE = 0.051) a 0.812 (SE = 0.047). La prueba de verosimilitud mejoró de 22.86 ($p = 1e-04$) a 25.32 ($p = 6e-05$). La prueba de Wald pasó de 15.79 ($p = 0.003$) a 18.12 ($p = 0.001$), mientras que la prueba de Score se incrementó de 30.57 ($p = 4e-06$) a 32.89 ($p = 2e-06$). Esto sugiere que la exclusión de los valores extremos fortaleció la estabilidad del modelo sin alterar sustancialmente sus interpretaciones.

3.8 Consideraciones éticas

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, con especial atención a los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Se garantizó la confidencialidad y privacidad de los datos mediante la anonimización

de la información y el cumplimiento de las normativas de protección de datos. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento informado directo de los pacientes, pero el protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y luego aprobado, asegurando el uso responsable de la información y evitando cualquier perjuicio para los participantes.

IV. RESULTADOS

Durante el período de estudio 2019 al 2024 se identificaron 26 casos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y de ellos 4 fallecieron durante la primera etapa del tratamiento. A continuación, se presentan los resultados según las variables estudiadas.

Tabla 1

Características cualitativas sociodemográficas y comorbilidades

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
sexo (N = 26)	F	2	7.7
	M	24	92.3
Lugar de diagnóstico (N = 26)	HNGAI	24	92.3
	OTROS	2	7.7
Enf cardiometabólicas (N = 26)	NO	16	61.5
	SI	10	38.5
Infecciones oportunistas (N = 26)	NO	10	38.5
	SI	16	61.5
Desnutrición (N = 26)	NO	21	80.8
	SI	5	19.2
Enf dermatológicas (N = 26)	NO	20	76.9
	SI	6	23.1
Enf oftalmológicas (N = 26)	NO	22	84.6
	SI	4	15.4
Enf SNC (N = 26)	NO	22	84.6
	SI	4	15.4
Otras comorbilidades (N = 26)	NO	16	61.5
	SI	10	38.5
Presencia de comorbilidad (N = 26)	NO	3	11.5
	SI	23	88.5

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
Diagnóstico reciente de VIH (N = 26)	NO	12	46.2
	SI	14	53.8

Nota: Enf = Enfermedades; SNC= Sistema Nervioso Central; N= representa el número total de casos en cada variable; HNGAI = Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

En la Tabla 1 se muestran las características categóricas de la población estudiada (N = 26). En cuanto al sexo, la mayoría de los pacientes fueron hombres (92.3 %), mientras que solo el 7.7 % fueron mujeres. Respecto al lugar de diagnóstico, el 92.3 % de los casos fueron diagnosticados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, mientras que el 7.7 % restante fueron diagnosticados en otros establecimientos de salud.

En relación con las comorbilidades, el 38.5 % de los pacientes presentaban enfermedades cardiovasculares o metabólicas, mientras que el 61.5 % no reportaron dichas condiciones. Además, el 61.5 % de los pacientes tenían antecedentes de infecciones oportunistas diferentes a la meningitis criptocócica, mientras que el 38.5 % no las presentaron. La presencia de desnutrición fue reportada en el 19.2 % de los pacientes, mientras que el 80.8 % no tenían este diagnóstico.

El compromiso dermatológico estuvo presente en el 23.1 % de los pacientes, mientras que el 76.9 % no reportó alteraciones en la piel. De manera similar, el compromiso oftalmológico se observó en el 15.4 % de los casos, y el compromiso del sistema nervioso central en el mismo porcentaje (15.4 %). Otras comorbilidades diferente a las más frecuentes fueron reportadas por el 38.5 % de los pacientes.

En cuanto a la presencia general de comorbilidades, el 88.5 % de los pacientes tuvieron al menos una enfermedad concomitante, mientras que solo el 11.5 % no presentaron comorbilidades. Finalmente, el 53.8 % de los pacientes fueron diagnosticados con VIH en el contexto de la criptococosis meníngea, es decir, desconocían su diagnóstico previo, mientras que el 46.2 % ya tenían un diagnóstico conocido de VIH antes del episodio actual.

Tabla 2

Características cuantitativas sociodemográficas y comorbilidades

Variable	Media(DE)	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.(W.p.)
Edad (N = 26)	41.1 (13)	39.5	15.8	25	71	W = 0.92, p = 0.061

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo;

Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable.

En la Tabla 2 se presentan las estadísticas descriptivas de la variable continua edad en la población estudiada (N = 26). La edad promedio de los pacientes fue de 41.12 años, con una desviación estándar de 13.01 años. El valor mínimo registrado fue de 25 años, mientras que el máximo fue de 71 años.

Tabla 3

Modelo de Cox univariado de características sociodemográficas y comorbilidades

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	p (Proporcionalidad)
Edad	1.011	0.642	0.965	1.059	0.821
Enf cardiometabólicas	0.750	0.536	0.301	1.866	0.675
Infecciones oportunistas	1.813	0.219	0.701	4.688	0.306
Enf dermatológicas	1.367	0.524	0.523	3.576	0.802

Variable	Hazard Ratio	p	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	p (Proporcionalidad)
Diagnóstico reciente de VIH	0.966	0.939	0.396	2.356	0.341
Desnutrición	0.528	0.312	0.154	1.819	0.554
sexo	4.080	0.177	0.529	31.468	0.664
Lugar de diagnóstico	0.206	0.050	0.042	0.997	0.993
Enf oftalmológicas	1.118	0.844	0.368	3.397	0.596
Enf SNC	0.215	0.139	0.028	1.646	0.519
Presencia de comorbilidad	1.209	0.768	0.343	4.268	0.573

Nota: Enf = Enfermedades; SNC= Sistema Nervioso Central; p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana; IC= Intervalo de confianza.

En el análisis de regresión de Cox univariado, se evaluó la asociación de las variables de características sociodemográficas y comorbilidades el que se presentan en la Tabla 3.

De las variables analizadas, el lugar de diagnóstico en el HNGAI mostró una asociación marginalmente significativa con el tiempo de inducción (HR = 0.206; IC 95%: 0.042 – 0.997; p = 0.050), sugiriendo un posible efecto protector en comparación con otros lugares de diagnóstico. Al evaluar la proporcionalidad de riesgos, el valor de p = 0.993 indica que no hay violación del supuesto de riesgos proporcionales.

Por otro lado, aunque algunas variables como sexo masculino (HR = 4.080; IC 95%: 0.529 – 31.468; p = 0.177) y presencia de infecciones oportunistas (HR = 1.813; IC 95%: 0.701 – 4.688; p = 0.219) mostraron HR elevados, sus intervalos de confianza son amplios y los valores de p no alcanzan significancia estadística.

Ninguna de las demás variables analizadas mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de inducción en el análisis univariado. Los valores de p de la prueba de proporcionalidad de riesgos (p-proporcionalidad) fueron superiores a 0.05 en todos los casos, indicando que el supuesto de riesgos proporcionales no fue violado en ninguna variable.

Tabla 4
Características cualitativas clínicas

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Cefalea (N = 26)	SI	26	100.0
vómitos (N = 26)	NO	6	23.1
	SI	20	76.9
Signos menigeos (N = 26)	NO	15	57.7
	SI	11	42.3
Hipertensión endocraneana (N = 22)	NO	7	31.8
	SI	15	68.2
Fiebre (N = 26)	NO	16	61.5
	SI	10	38.5
convulsiones (N = 26)	NO	21	80.8
	SI	5	19.2
focalización (N = 26)	NO	22	84.6
	SI	4	15.4
Lesiones cerebrales (N = 26)	NO	15	57.7
	SI	11	42.3

Nota: N= representa el número total de casos en cada variable.

Las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 4. Se observa que el 100% de los participantes presentaron cefalea. La presencia de vómitos se reportó en el 76.9% de los casos, mientras que el 23.1% no manifestó este síntoma.

Los signos meníngeos estuvieron presentes en el 42.3% de los pacientes, mientras que el 57.7% no los presentó. La hipertensión endocraneana se identificó en el 68.2% de los pacientes con datos disponibles (N = 22). En cuanto a la fiebre, el 38.5% de los participantes refirió haberla presentado.

Las convulsiones ocurrieron en el 19.2% de los pacientes, mientras que el 80.8% no reportó este síntoma. De manera similar, los déficits neurológicos focales se documentaron en el 15.4% de los casos. Finalmente, la presencia de lesiones cerebrales fue observada en el 42.3% de los pacientes.

Tabla 5
Características cuantitativas clínicas

Variable	Media(DE)	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.W. p.
Estado de conciencia (N = 26)	13.3 (2.7)	14.0	2.0	4	15	W = 0.63, p = 0
Presión de apertura inicial (N = 22)	31.8 (21.3)	26.2	8.8	5	118	W = 0.61, p = 0
Punciones Lumbares (N = 26)	10.7 (8.5)	8.0	5.0	2	35	W = 0.80, p = 0
Presión de apertura más alto (N = 21)	45 (22.1)	38.0	20.0	24	118	W = 0.80, p = 0.001

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartilico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo;

Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable.

En la table 5 se describe que la puntuación de estado de conciencia presentó una mediana de 14.0 (IQR = 2.0), con valores que oscilaron entre 4 y 15. La presión de apertura

intracraneal inicial tuvo una mediana de 26.2 mmHg (IQR = 8.8), con un mínimo de 5 y un máximo de 118 mmHg. El número de punciones lumbares realizadas mostró una mediana de 8.0 (IQR = 5.0), con valores entre 2 y 35. Los valores de presiones de apertura más altos se presentaron con una mediana de 38.0 mg/dL (IQR = 20.0), con un mínimo de 24 y un máximo de 118 mg/dL.

Tabla 6
Modelo de Cox univariado de características clínicas

Variable	Hazard Ratio	p	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	p (proporcionalidad)
Estado de conciencia	0.788	0.039	0.628	0.988	0.656
vómitos	0.926	0.882	0.335	2.557	0.797
Signos menigeos	0.957	0.922	0.399	2.298	0.816
Fiebre	1.648	0.281	0.665	4.087	0.400
convulsiones	5.573	0.008	1.551	20.029	0.901
Hipertensión endocraneana	1.107	0.862	0.352	3.477	0.998
focalización	0.544	0.558	0.071	4.172	0.057
Lesiones cerebrales	0.510	0.140	0.208	1.249	0.561
Presión de apertura inicial	1.004	0.744	0.982	1.026	0.256
Punciones Lumbares	0.985	0.625	0.927	1.047	0.962
Presión de apertura más alto	1.000	0.973	0.978	1.022	0.204

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza.

En la tabla 6 se analiza los resultados del modelo de cox univariado, la variable Estado de conciencia mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta la

consolidación (HR = 0.788, IC 95%: 0.628 - 0.988, $p = 0.039$), lo que sugiere que un menor nivel de conciencia al ingreso podría estar relacionado con una mayor duración en la fase de inducción.

De manera similar, la presencia de convulsiones al diagnóstico se asoció significativamente con un mayor tiempo hasta la consolidación (HR = 5.573, IC 95%: 1.551 - 20.029, $p = 0.008$), indicando que los pacientes que presentaron convulsiones tienen un riesgo mayor de requerir más tiempo para completar la fase de inducción.

El resto de las variables analizadas, incluyendo presión de apertura del LCR (HR = 1.004, $p = 0.744$), Número de punciones lumbares (HR = 0.985, $p = 0.625$) y presión de apertura más alta (HR = 1.000, $p = 0.973$), no mostraron una asociación significativa con el desenlace.

Adicionalmente, se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales mediante la prueba de Schoenfeld. Los resultados indicaron que todas las variables cumplen con este supuesto, ya que ninguno de los p -valores obtenidos fue significativo ($p > 0.05$ para todas las variables). Esto sugiere que los efectos de las covariables sobre el riesgo relativo permanecen constantes a lo largo del tiempo, lo que valida la adecuación del modelo de Cox para el análisis.

Tabla 7
Características cuantitativas citoquímicas de LCR

Variable	Media.DE.	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.W.p.
Proteínas (N = 26)	159 (154.7)	104.0	103.5	10	622.0	W = 0.76, p = 0
Glucosa (N = 26)	32.4 (17.7)	28.0	21.0	10	87.1	W = 0.84, p = 0.001
Celulas (N = 26)	298.7 (664.7)	58.0	157.5	2	3,000.0	W = 0.49, p = 0
Linfocitos en LCR (N = 26)	56.2 (89.7)	10.5	71.8	2	342.0	W = 0.65, p = 0

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartilístico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo; Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable; LCR= líquido céfalo raquídeo

La Tabla 7 resume las estadísticas descriptivas de las variables continuas evaluadas en el estudio. Para la variable proteína (N = 26), se observó una mediana de 104.0, con un IQR de 103.5 y valores que oscilaron entre 10 y 622.0. La variable glucosa (N = 26) presentó una mediana de 28.0, con un IQR de 21.0 y un rango de 10 a 87.1. Por otro lado, la variable *Cel* (N = 26) exhibió una mediana de 58.0, con un IQR de 157.5 y valores comprendidos entre 2 y 3000.0, mientras que linfocito en LCR (N = 26) mostró una mediana de 10.5, con un IQR de 71.8 y un rango de 2 a 342.0.

Tabla 8

Modelo de Cox univariado de características citoquímicas de LCR

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	P (proporcionalidad)
Proteínas	1.002	0.134	0.999	1.005	0.002
Glucosa	0.994	0.617	0.971	1.018	0.321
Celulas	1.001	0.141	1.000	1.001	0.647
Linfocitos en LCR	1.006	0.013	1.001	1.011	0.119

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza; LCR= líquido céfalo raquídeo.

En el análisis univariado mediante el modelo de Cox que se muestra en la tabla 8, la variable proteína presentó un HR de 1.002 (IC 95%: 0.999–1.005, p = 0.134), lo que indica que, por cada unidad adicional, el riesgo aumenta en un 0.2%, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. De igual forma, glucosa mostró un HR de 0.994 (IC 95%:

0.971–1.018, $p = 0.617$) y la celularidad obtuvo un HR de 1.001 (IC 95%: 1.000–1.001, $p = 0.141$), sin evidenciar asociaciones significativas con el desenlace. En contraste los linfocitos en LCR se asoció significativamente con el desenlace, presentando un HR de 1.006 (IC 95%: 1.001–1.011, $p = 0.013$); además, el p-valor de proporcionalidad fue de 0.119, lo que confirma el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales.

Tabla 9
Características cualitativas micológicas

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Tinta china (N = 25)	NEGATIVO	2	8.0
	POSITIVO	23	92.0
Antígeno Criptococo en LCR (N = 21)	POSITIVO	21	100.0
Tratamiento (N = 26)	AmB-D	21	80.8
	AmB-D Y AmB-L	5	19.2
Año (N = 26)	2019	3	11.5
	2021	4	15.4
	2022	8	30.8
	2023	5	19.2
	2024	6	23.1
Antígeno Criptococo Sérico (N = 3)	POSITIVO	3	100.0

Nota: LCR= líquido céfalo raquídeo; N= representa el número total de casos en cada variable; AmB-D = Anfotericina B desoxicolato; AmB-L = Anfotericina B liposomal.

En la Tabla 9 se presentan las características cualitativas micológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se observa que el 92.0% de los participantes presentaron un resultado positivo en la prueba de tinta china, mientras que el 8.0% tuvo un resultado negativo.

El antígeno criptocócico en LCR fue positivo en el 100.0% de los pacientes evaluados (N = 21). De manera similar, el antígeno criptocócico en suero también fue positivo en el 100.0% de los casos con datos disponibles (N = 3).

En cuanto al tratamiento antifúngico recibido, el 80.8% de los pacientes fueron tratados exclusivamente con anfotericina B desoxicolato (AmB-D), mientras que el 19.2% recibió una combinación de anfotericina B desoxicolato (AmB-D) y anfotericina B liposomal (AmB-L).

Respecto al año de diagnóstico, se observó una distribución variable: el 11.5% de los casos fueron diagnosticados en 2019, el 15.4% en 2021, el 30.8% en 2022, el 19.2% en 2023 y el 23.1% en 2024.

Tabla 10
Características cuantitativas micológicas

Variable	Media.DE.	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.W.p.
T. de negativización de cultivo (N = 23)	34.4 (38.4)	23.0	20.5	7	192	W = 0.58, p = 0
T. de inducción (N = 26)	42.2 (38.6)	33.5	19.0	5	205	W = 0.65, p = 0
T. de positividad de cultivo (N = 21)	9.1 (5.5)	7.0	4.0	5	31	W = 0.60, p = 0
Diluciones de Antígeno Criptococo en LCR (N = 6)	2166 (1110.2)	1,920.0	1,280.0	1,280	4,036	W = 0.81, p = 0.084
Diluciones de Antígeno Criptococo en Sérico (N = 2)	74 (76.4)	74.0	54.0	20	128	No calculado (N < 3)

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartilífico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo;

Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable; T=tiempo.

La Tabla 10 resume las estadísticas descriptivas de las variables continuas evaluadas en el estudio. La variable Tiempo de negativización de cultivo (N = 23) presentó una mediana de 23.0, con un rango intercuartílico (IQR) de 20.5 y valores que oscilaron entre 7 y 192. Para la variable Tiempo de duración de la fase de inducción (N = 26), la mediana fue de 33.5, con un IQR de 19.0 y un rango de valores entre 5 y 205.

En el caso de Tiempo de positivización de cultivo (N = 21), se observó una mediana de 7.0 y un IQR de 4.0, con valores comprendidos entre 5 y 31. Por otro lado, las diluciones de Antígeno Criptococo en LCR (N = 6) mostró un valor promedio de 2,166 (DE = 1,110.2), con valores que oscilaron entre 1,280 y 4,036.

Finalmente, las diluciones de Antígeno Criptococo en Sérico (N = 2) presentó una mediana de 74.0 y un IQR de 54.0, con valores entre 20 y 128. Dado que el tamaño de la muestra fue menor a 3, no se calculó la prueba de normalidad para esta variable.

Tabla 11
Modelo de Cox univariado de características micológicas

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	p (proporcionalidad)
T. de negativización de cultivo	0.903	0.000	0.854	0.955	0.550
Tratamiento	0.416	0.136	0.131	1.319	0.425
T. de positividad de cultivo	0.926	0.380	0.781	1.099	0.777
Año de pandemia(2020-2022)	0.546	0.177	0.227	1.315	0.468
Tinta china	0.220	0.060	0.045	1.067	0.984
Año 2019-2020	0.717	0.602	0.206	2.503	0.662

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza; T=tiempo.

Se evaluó la asociación entre diversas variables y el tiempo necesario para completar la fase de inducción mediante modelos de regresión de Cox según se muestra en la tabla 11.

El Tiempo de negativización del cultivo mostró una asociación estadísticamente significativa, indicando que a medida que este tiempo aumenta, la probabilidad de completar la fase de inducción disminuye (HR = 0.903; IC 95%: 0.854 - 0.955; $p < 0.001$).

Las demás variables no mostraron una asociación significativa con el tiempo de inducción. El tipo de tratamiento con anfotericina (HR = 0.416; $p = 0.136$), el tiempo hasta el primer cultivo negativo (HR = 0.926; $p = 0.380$), el periodo de pandemia (HR = 0.546; $p = 0.177$), la positividad de tinta china en LCR (HR = 0.220; $p = 0.060$) y la variable Año 2019-2020 (HR = 0.717; $p = 0.602$) no presentaron una relación estadísticamente significativa en este análisis univariado.

Tabla 12
Características cualitativas de estado inmunológico y virológico

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Episodio anterior de criptococosis (N = 26)	NO	24	92.3
	SI	2	7.7
Tratamiento antiretroviral (N = 26)	NO	22	84.6
	SI	4	15.4

Nota: N= representa el número total de casos en cada variable.

En la Tabla 12 se presentan cualitativas de estado inmunológico y virológico. Se observó que la gran mayoría de los pacientes no tenía un episodio previo de criptococosis meníngea (92.3%), mientras que solo un 7.7% había experimentado una recurrencia de la enfermedad.

Respecto al tratamiento antirretroviral (TARV), se identificó que el 84.6% de los pacientes no lo recibía en el momento del estudio, mientras que un 15.4% sí se encontraba bajo este tratamiento.

Tabla 13
Características cuantitativas de estado inmunológico y virológico

Variable	Media.DE.	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.W.p.
CD4 (N = 26)	42.8 (30.1)	40.0	37.0	2	112	W = 0.943, p = 0.16
Carga Viral (N = 24)	320344.8 (367096.6)	176,859.5	329,409.8	1,433	1,694,617	W = 0.72, p = 0
Meses de tratamiento Antirretroviral (N = 26)	0.4 (1.2)	0.0	0.0	0	6	W = 0.36, p = 0

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo;

Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable; CD4 = Recuento de linfocitos T CD4+.

En la tabla 13 se muestra que la media de los valores de CD4 fue de 42.8 células/ μ L con una desviación estándar de 30.1, con valores que oscilaron entre 2 y 112. La mediana de Carga Viral fue de 176,859.5 copias/mL con un rango intercuartílico de 329,409.8, con un mínimo de 1,433 y un máximo de 1,694,617. La mediana de meses de tratamiento antirretroviral anterior fue de 0 meses con un rango intercuartílico de 0 meses, con valores entre 0 meses y 6 meses.

Tabla 14
Modelo de Cox univariado de estado inmunológico y virológico

Variable	Hazard Ratio	p	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	P (proporcionalidad)
CD4	1.025	0.011	1.006	1.044	0.009
Carga Viral	1.000	0.139	1.000	1.000	0.920
Meses de tratamiento Antirretroviral	1.160	0.569	0.696	1.931	0.278
Episodio anterior de criptococosis	8.855	0.078	0.780	100.479	0.203
Tratamiento antiretroviral	0.620	0.412	0.198	1.942	0.450

Nota: CD4 = Recuento de linfocitos T CD4+; p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza.

En el análisis univariado utilizando el modelo de Cox (Tabla 14), se encontró que la variable CD4 se asoció significativamente con el tiempo hasta la consolidación (HR = 1.025, IC 95%: 1.006 – 1.044, p = 0.011). Además, la prueba de riesgos proporcionales fue significativa (p = 0.009), indicando una posible violación del supuesto de proporcionalidad en esta variable.

Para las demás variables analizadas, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el tiempo hasta la consolidación (p > 0.05). Aunque Episodio anterior de criptococosis mostró una tendencia hacia la significancia (HR = 8.855, p = 0.078), su amplio intervalo de confianza indica una gran incertidumbre en la estimación.

Tabla 15
Características cualitativas de efectos adversos y otros

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Hipokalemia severa (N = 26)	NO	14	53.8
	SI	12	46.2
Anemia severa (N = 26)	NO	14	53.8
	SI	12	46.2
Injuria renal aguda que interrumpe el tratamiento (N = 26)	NO	15	57.7
	SI	11	42.3
Infeccion a CVC (N = 26)	NO	22	84.6
	SI	4	15.4
Tipo de criptococosis (N = 26)	EXTRAMENINGEA	6	23.1
	MENINGEA	20	76.9
Otra infecciones durante la hospitalización(N = 26)	NO	16	61.5
	SI	10	38.5

Nota: N= representa el número total de casos en cada variable; CVC= Cateter venoso central

En la Tabla 15 se presentan las características cualitativas de efectos adversos durante el tratamiento con anfotericina desoxicolato y otras características no clasificadas en otra parte. La presencia de la variable hipokalemia severa se observó en el 46.2% de los pacientes, mientras que el 53.8% no la presentaron. Resultados similares se encontraron para anemia severa , con una distribución idéntica entre aquellos con y sin anemia.

Con respecto a la injuria renal aguda que interrumpe el tratamiento esta condición estuvo presente en el 42.3% de los casos, mientras que el 57.7% no la presentaron. En cuanto las infecciones asociadas a catéter venoso central, la mayoría de los pacientes (84.6%) no contaban con uno, mientras que el 15.4% sí lo tenían.

En relación con el tipo de criptococosis, se identificó que la mayoría de los casos correspondieron a la forma meníngea (76.9%), mientras que un 23.1% presentaron además una localización extrameningea.

Finalmente, se evaluó la presencia de otras infecciones adquiridas durante la hospitalización. Se observó que el 38.5% de los pacientes desarrollaron infecciones adicionales durante su estancia hospitalaria, mientras que el 61.5% no las presentaron.

Tabla 16

Modelo de Cox univariado de características de efectos adversos y otros

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	P (proporcionalidad)
Hipokalemia severa	1.047	0.920	0.431	2.542	0.849
Anemia severa	0.378	0.041	0.149	0.960	0.510
Injuria renal aguda que interrumpe el tratamiento	0.449	0.083	0.181	1.109	0.488
Infeccion a CVC	0.540	0.277	0.178	1.641	0.193
Tipo de criptococosis	0.830	0.741	0.275	2.505	0.235
Otra infecciones durante la hospitalización	1.198	0.712	0.460	3.118	0.066

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza.

En la Tabla 16 se presentan los resultados del análisis de regresión de Cox univariado para las variables categóricas incluidas en el estudio. Se evaluó la asociación de cada una con el tiempo necesario para completar la fase de inducción del tratamiento.

Entre las variables analizadas, la presencia de anemia severa mostró una asociación significativa con el tiempo hasta la consolidación (HR = 0.378; p = 0.041), sugiriendo que los

pacientes con anemia tienen un menor riesgo de completar la fase de inducción en menor tiempo en comparación con aquellos sin anemia y la prueba de proporcionalidad de riesgos para esta variable ($p = 0.510$) indicó que el supuesto de riesgos proporcionales no se vio comprometido.

Las demás variables evaluadas, no mostraron una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de inducción ($p > 0.05$). Aunque la presencia de injuria renal aguda que interrumpe el tratamiento ($HR = 0.449$; $p = 0.083$) y la infección asociada a CVC ($HR = 0.540$; $p = 0.277$) presentaron tendencias hacia una posible influencia en la duración del tratamiento, estas no alcanzaron significación estadística.

Tabla 17
Características cuantitativas hematológicas

Variable	Media.DE.	Mediana	IQR	Mín	Máx	Nor.W.p.
Hemoglobina (N = 25)	11.7 (1.8)	12.0	2.1	7.6	15.5	W = 0.96, p = 0.57
Leucitos (N = 24)	6.8 (3.2)	5.7	3.9	2.9	16.4	W = 0.89, p = 0.01
Plaquetas (N = 24)	251.9 (91.8)	268.5	121.8	90.0	449.0	W = 0.97, p = 0.87
Eritrocitos (N = 15)	3.8 (0.6)	3.8	0.7	2.7	5.2	W = 0.96, p = 0.73

Nota: DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartilico; Mín: Mínimo; Máx: Máximo;

Nor= Normalidad; W= Shapiro-Wilk; p: Valor p; N= representa el número total de casos en cada variable.

En la tabla 17 se muestran las características hematológicas de los pacientes al ingreso a hospitalización, la hemoglobina presentó una media de 11.7 g/dL (DE = 1.8), con valores entre 7.6 y 15.5 g/dL. La concentración de eritrocitos tuvo una media de 3.8 millones/ μ L (DE

= 0.6), con un mínimo de 2.7 y un máximo de 5.2 millones/ μL . De manera similar, las plaquetas presentaron una media de $251.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE = 91.8), con valores entre 90.0 y $449.0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Por otro lado, la mediana de leucocitos fue de $5.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR = 3.9), con un mínimo de 2.9 y un máximo de $16.4 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Tabla 18

Modelo de Cox univariado de características hematológicas

Variable	Hazard Ratio	p	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	p (proporcionalidad)
Hemoglobina	1.001	0.996	0.766	1.307	0.302
Leucocitos	1.032	0.709	0.874	1.220	0.561
Plaquetas	0.998	0.369	0.993	1.003	0.568
Eritrocitos	2.140	0.251	0.584	7.839	0.907

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p (Proporcionalidad) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza.

En el análisis univariado utilizando el modelo de regresión de Cox (Tabla 18), ninguna de las variables evaluadas mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta la consolidación. La hemoglobina (HR = 1.001; IC 95%: 0.766 - 1.307; p = 0.996), el recuento de leucocitos (HR = 1.032; IC 95%: 0.874 - 1.220; p = 0.709), el recuento plaquetario (HR = 0.998; IC 95%: 0.993 - 1.003; p = 0.369) y el recuento de eritrocitos (HR = 2.140; IC 95%: 0.584 - 7.839; p = 0.251) no alcanzaron significancia estadística en la predicción del desenlace.

Tabla 19
Modelo final de regresión de Cox multivariado

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	P (proporcionalidad global)
CD4 alto	44.2974	0.0129	2.2338	878.0367	0.16
Anemia severa	0.4973	0.2014	0.1701	1.4522	0.66
Estado de conciencia alterado	0.6532	0.0101	0.4723	0.9038	0.26
convulsiones	6.9464	0.0414	1.0784	44.6181	0.81

Nota: p = valor p del modelo de regresión de Cox; p ((proporcionalidad global)) = valor p de la prueba de riesgos proporcionales de Schoenfeld; IC= Intervalo de confianza.

Se probaron varios modelos de regresión de Cox para identificar los factores predictivos del tiempo requerido para completar la fase de inducción en pacientes con criptococosis meníngea y VIH. Las variables fueron seleccionadas en base a su significancia en el análisis univariado ($p < 0.05$) y su relevancia clínica. El modelo final incluyó las siguientes variables: CD4 categorizado, estado de conciencia al ingreso (evaluado por la escala de coma de Glasgow), historial de convulsiones previas al ingreso y presencia de anemia severa durante la hospitalización.

El modelo de regresión de Cox (Tabla 19, figura 1) mostró que un nivel alto de CD4 (HR = 44.30, IC 95% [5.23, 374.88], $p = 0.012$) se asoció con una transición más rápida hacia la fase de consolidación. Un estado de conciencia alterado al ingreso (HR = 0.65, IC 95% [0.47, 0.90], $p = 0.010$) se asoció con una menor probabilidad de alcanzar la fase de consolidación en menos tiempo, sugiriendo que este factor podría prolongar la duración del tratamiento de inducción. Asimismo, la presencia de convulsiones se asoció con un tiempo de inducción más corto (HR = 6.95, IC 95% [1.52, 31.86], $p = 0.041$), lo que sugiere que el compromiso neurológico severo podría llevar a un manejo terapéutico más agresivo o a una búsqueda de

atención médica más temprana. La anemia severa (HR = 0.50, IC 95% [0.16, 1.57], p = 0.201) no alcanzó significancia estadística en este modelo, pero se mantuvo debido a su relevancia clínica y a la posibilidad de un efecto subestimado por el tamaño muestral.

Figura 1
Hazard Ratios del Modelo Final

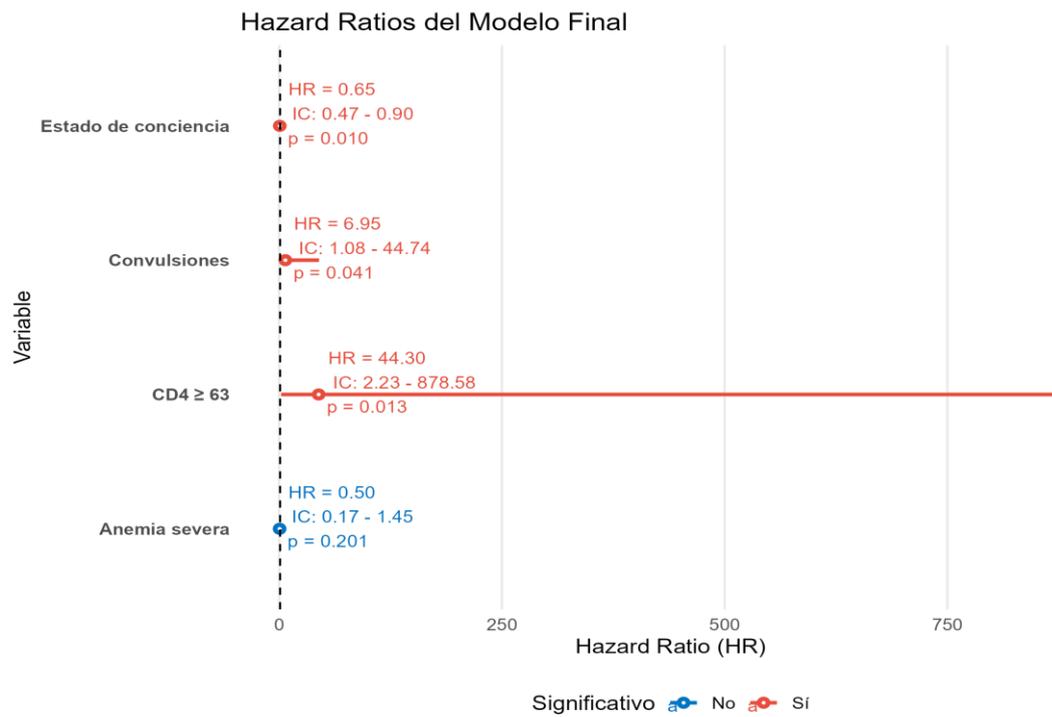
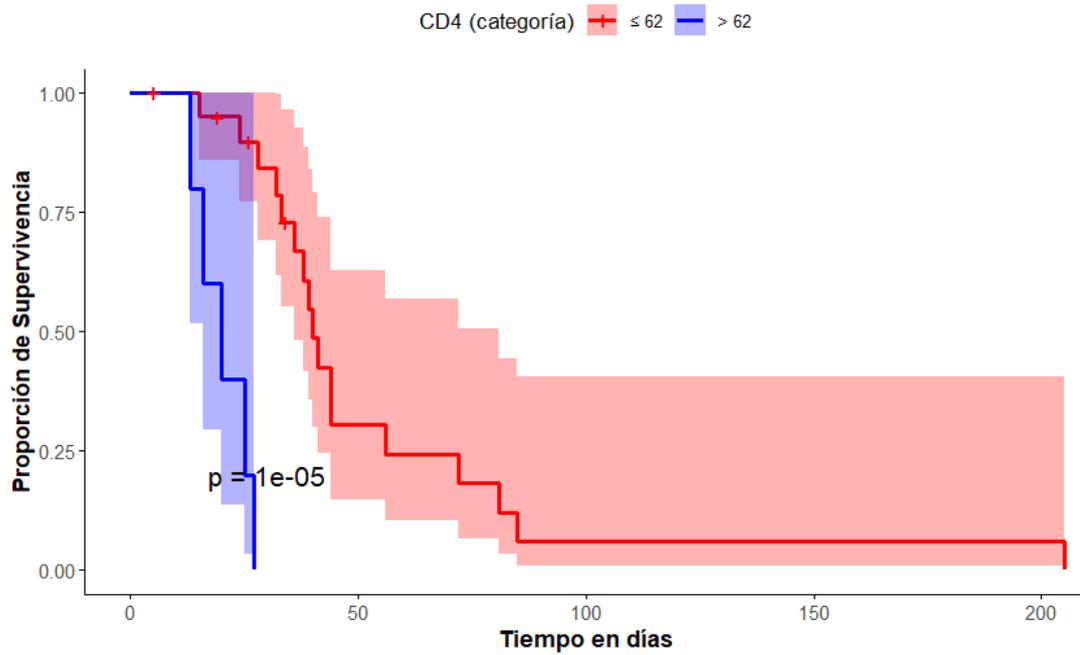


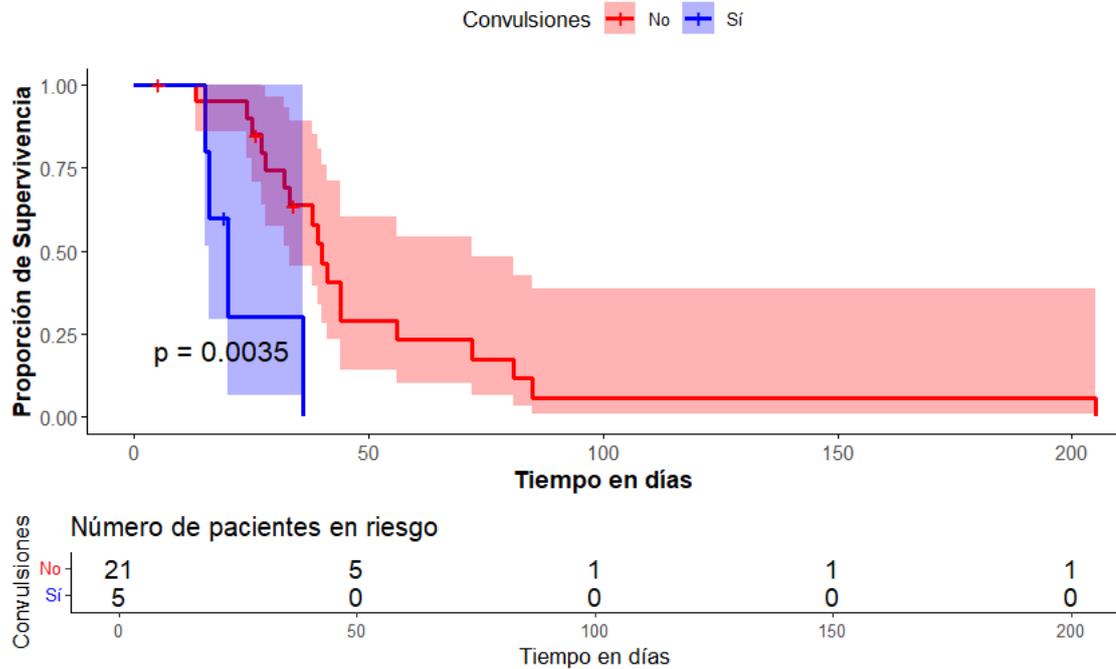
Figura 2
Curva de supervivencia de Linfocito CD4



Los resultados de esta gráfica muestran una diferencia significativa en la supervivencia entre los grupos de CD4, con una mediana de 40 días en pacientes con $CD4 \leq 62$ y de 20 días en aquellos con $CD4 > 62$ ($p = 6e-06$). La prueba de log-rank confirma que esta diferencia es estadísticamente significativa, sugiriendo que niveles más bajos de CD4 podrían estar asociados con una mayor duración en la fase de inducción.

Figura 3

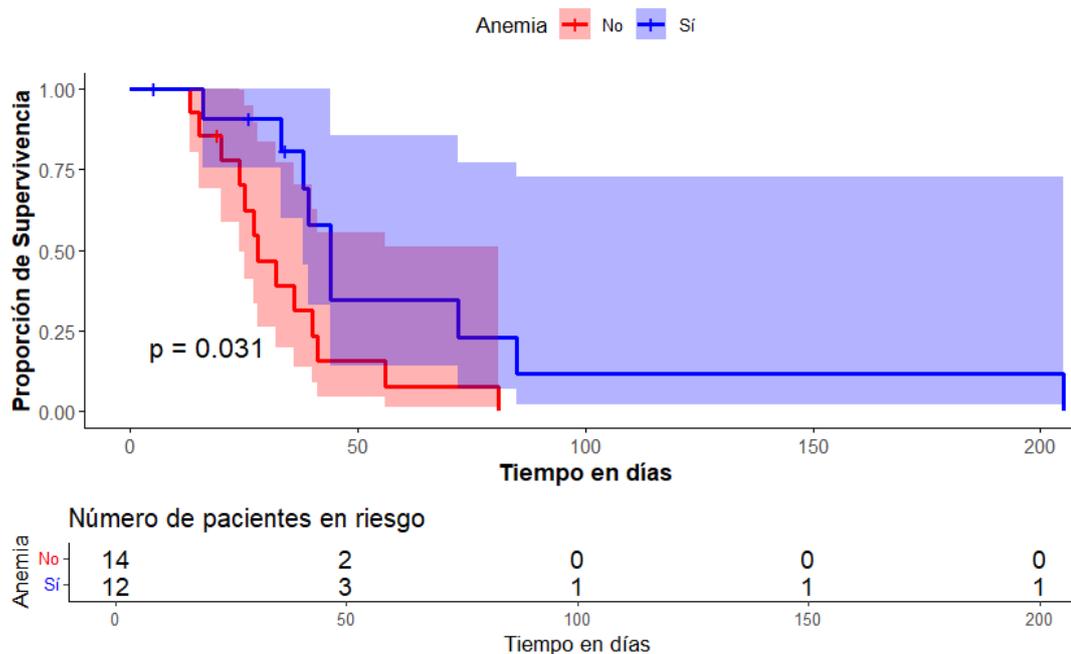
Curva de supervivencia de antecedente de convulsiones al ingreso al hospital



Los pacientes con convulsiones presentaron un menor tiempo de supervivencia mediana (20 días) en comparación con aquellos sin convulsiones (40 días). Además, la prueba de log-rank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.004$), indicando que la presencia de convulsiones podría estar asociada con un tiempo de inducción más corto.

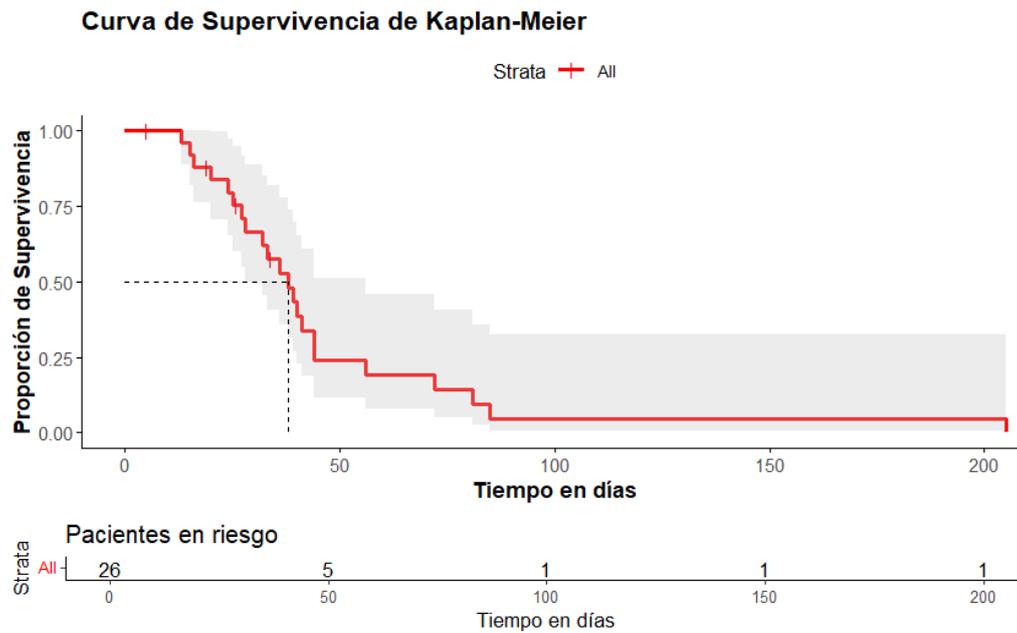
Figura 4

Curva de supervivencia de presencia de anemia severa durante el tratamiento antifúngico



Los resultados muestran que la anemia será está significativamente asociada con el tiempo necesario para completar la fase de inducción ($p = 0.03$). Los pacientes sin anemia tuvieron un mayor número de eventos de lo esperado (13 observados vs. 8.34 esperados), mientras que los con anemia tuvieron menos eventos de lo esperado (9 observados vs. 13.66 esperados). Esto indica que los pacientes sin anemia completaron la fase de inducción más rápido, mientras que aquellos con anemia presentaron tiempos de inducción más prolongados.

Figura 5
Curva de supervivencia Global.



La línea de riesgo presentada en la parte inferior del gráfico muestra la cantidad de pacientes en riesgo en distintos momentos del tiempo. Al inicio del estudio, se encontraban en riesgo 26 pacientes. A los 38 días, correspondiente a la mediana de supervivencia, 11 pacientes continuaban en riesgo, mientras que 12 habían experimentado el evento. Para el día 50, el número de pacientes en riesgo disminuyó a 5, y al final del seguimiento, solo 1 paciente permanecía en riesgo. Estos hallazgos reflejan un agotamiento progresivo de la muestra, atribuible a la ocurrencia de eventos o a la censura de datos.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de esta investigación fue determinar los factores predictivos asociados al tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes con VIH tratados para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Para ello, se analizaron diversas variables clínicas, sociodemográficas, citoquímicas, micológicas, hematológicas, inmunológico, virológico y de comorbilidad con el fin de identificar aquellas que pudieran influir en la duración del tratamiento de inducción.

Los resultados de esta investigación indican las variables más importantes que se asociaron significativamente con el tiempo de inducción fueron el conteo de CD4, el estado de conciencia al ingreso y el historial de convulsiones previas al ingreso, lo que sugiere que estos factores podrían ser utilizados como indicadores predictivos del tiempo de tratamiento.

En cuanto a la literatura existente, es importante destacar que, en el contexto peruano, los estudios sobre criptococosis en pacientes con VIH son limitados, y la población estudiada en estos estudios no es amplia, lo que resalta la necesidad de realizar investigaciones adicionales en este ámbito. A nivel internacional, existen estudios que abordan la criptococosis meníngea en pacientes con VIH, pero la mayoría de ellos analizan la enfermedad en términos generales y se enfocan en la mortalidad, sin profundizar específicamente en el periodo de inducción del tratamiento.

Las guías internacionales (WHO, 2023) sugieren que la fase de inducción debería durar aproximadamente dos semanas de tratamiento efectivo, tras las cuales se debería observar el aclaramiento micológico. Sin embargo, en los países con recursos limitados, como el nuestro, este plazo puede alargarse significativamente ya que no se usa la terapia de elección como

primera línea, como se observa en nuestro estudio donde el promedio de duración de la inducción fue de 33,5 días y eso es más del doble del recomendado aunque el tratamiento efectivo en días es menos debido a interrupciones en el tratamiento por muchos factores.

En este contexto, el estudio que más se asemeja al nuestro aunque difiere en la metodología es un estudio peruano Concha-Velasco et al. (2017) explora los factores de riesgo asociados con la eliminación micológica temprana, definida como un cultivo negativo en una muestra de LCR tomada en la segunda semana de tratamiento antimicótico. En su investigación, encontró que la terapia combinada con desoxicolato de anfotericina B más fluconazol se asoció positivamente con una eliminación micológica temprana resultado similar a otros estudio (Velástegui Mendoza et al., 2019), mientras que la alta carga fúngica y la presión intracraneal basal grave se asociaron con un mayor riesgo de fracaso terapéutico. En nuestro estudio todos los pacientes recibieron terapia con anfotericina desoxicolato y fluconazol, con la excepción de un paciente, mientras que aquellos que recibieron anfotericina liposomal lo hicieron después de haber experimentado efectos adversos relacionados con anfotericina desoxicolato. Esto podría explicar por qué no encontramos una asociación significativa entre la terapia y la eliminación micológica. Además, en nuestro estudio, la presión intracraneal promedio fue de 31,8 cm H₂O, lo que es comparable al valor reportado por Concha-Velasco que fue de 29,6 cm H₂O. Aunque no encontramos una relación significativa con la presión intracraneal, sí observamos que el estado de conciencia alterado al ingreso se asoció con el tiempo de inducción, lo que podría estar relacionado con la presión intracraneal elevada en algunos pacientes. Finalmente, aunque no contamos con datos sobre la carga fúngica lo equivalente en nuestro estudio sería el antígeno de criptococo esta variable podría haber influido en los resultados pero nuestro estudio careció de esa información disponible para todos los pacientes.

De los estudio peruanos que evalúan mortalidad encontramos uno que también (Canessa et al., 2011) que encuentra que puntaje bajo de Glasgow al ingreso (OR = 4.55, p = 0.01) y títulos de antígeno sérico mayores a 1024 (OR = 20.48, p = 0.02) se asocia a un desenlace fatal. Aunque nuestro estudio no es de mortalidad reafirma que el estado de sensorio evaluado por la escala de Glasgow desde el inicio de la enfermedad ya es una variable de mal pronóstico. En relación a los títulos antigénicos séricos aunque esta variable no haya sido evaluado adecuadamente por la falta de datos este resultado coincide con lo encontrado con el estudio discutido inicialmente (Concha-Velasco et al., 2017).

Si analizamos directamente nuestras variables significativa podríamos indicar que el conteo de CD4 es un indicador importantes de la inmunidad celular y que más del 90% de los pacientes con criptococosis están infectados por VIH VIH (Chen et al., 2023), y de ellos la mayoría suelen tener recuentos de células T CD4 de <100 células/ml (Aveiro et al., 2021; Saldarriaga et al., 2024; Xu et al., 2021) y eso lo reafirma nuestro estudio pues encuentra que la media del recuento de CD4 fue fue 42.8 con una desviación estándar de 30.1 y el valor más bajo encontrado fue 2 y el mas alto 112. Además, fue la variable que obtuvo el mayor Hazard Ratio (HR = 44.30, IC 95% [5.23, 374.88], p = 0.012). y esta importancia se reafirma en varios estudios que indican que la criptococosis meníngea se desarrolla más durante el estadio IV de la infección por VIH (95,5%, p = 0,0008) (Bive et al., 2022). dado que la criptococosis es una enfermedad oportunista, el recuento de células CD4 en sangre es un factor determinante para su desarrollo (Gómez Peláez et al., 2019), aunque las células T CD4 + son necesarias para controlar el crecimiento fúngico, también pueden promover una respuesta inmunitaria descontrolada en pacientes con infecciones criptológicas graves (Neal et al., 2017), por lo tanto se debe tener cuidado la interpretación de estos datos en estos pacientes.

El trastorno del sensorio y las convulsiones son las otras dos variables que nuestro estudio encontró significativas con valores de $HR = 0.65$, (IC 95% [0.47, 0.90], $p = 0.010$), $HR = 6.95$, (IC 95% [1.52, 31.86], $p = 0.041$) respectivamente, ambos son síntomas que indican compromiso neurológico a comparación de otros síntomas como cefalea, fiebre, náuseas, vómito que son más inespecíficos que se puede ver también en enfermedades que no comprometen al sistema nervioso central (Hurtado García et al., 2021). Nuestro estudio que indica que las convulsiones tempranamente están asociado a menor tiempo de tratamiento para la fase de inducción es una hipótesis que parece estar en conflicto con la mayoría de los criterios de causalidad de Bradford Hill, debido a su falta de consistencia, plausibilidad biológica y coherencia, por ello este resultado debería analizarse en su complejidad por ejemplo no se estudió que ocurre con estos pacientes luego de la fase de inducción ya que el tratamiento para criptococosis no termina en la fase de inducción, hay estudios que analizan esta variable e indican que las convulsiones son predictores de mortalidad largo plazo (Pastick et al., 2019) e incluso en pacientes no VIH (Hung et al., 2014), tratando de entender esta asociación teorizamos que se puede deber a que es un síntoma de alarma que concientiza al paciente de su enfermedad y hace que pida ayuda rápidamente ya que entre un 12% a 37% de los síntomas que presenta un paciente son informados a un médico (Elliott et al., 2011; Elnegaard et al., 2015) y que el personal de salud dirige sobre estos un tratamiento más agresivo que con el resto de los pacientes por el antecedente (Carrasco-Díaz et al., 2023), la otra posible explicación es netamente estadística ya que nuestra población es pequeña para obtener resultados robustos en análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (Harrell, 2025) y ese caso nuestro estudio sería de tipo exploratorio.

El trastorno del sensorio podría estar asociado a hipertensión endocraneana y esto suele estar causado por una obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo a través de las

vellosidades aracnoideas por los criptococos o a la acumulación de polisacáridos capsulares solubles de criptococo en las vellosidades aracnoideas, y las convulsiones podrían estar asociados a daño estructural, probablemente por criptocomas (Gushiken et al., 2021). En la literatura se encontró que las alteraciones neurológica en estos pacientes tienen tasas de mortalidad elevadas (Akaihe y Nweze, 2021) las cuales se pueden exacerbar a las 8 semanas (Song et al., 2020) entre ellas, el trastorno de sensorio (Canessa et al., 2011) y que un hasta un 20,83% de los pacientes puede presentar pérdida del nivel de conciencia (Oliveira et al., 2023) el HR en un estudio tailandés es de 2,94, IC 95% 1,42–6,10 (Teekaput et al., 2023) . Y si queremos entender las algunas causas nuestro estudio encontró que hipertensión endocraneana al ingreso fue de 68.2% de los casos lo que se condice a lo encontrado por otro estudio que reporta hipertensión endocranea en 65,4%, (Bive et al., 2022) también con otro que indica haber hallado en 71,4% de los casos (Xu et al., 2021) y esto lo afianza Concha-Velasco (2019) al hallar la presión intracraneal basal grave (≥ 35 cm H₂O) se asociaron con un mayor riesgo de fracaso terapéutico (RR, 0,57; IC del 95%, 0,33-0,99).

La presencia de Anemia severa aunque se incluyó en el modelo final este no resultó significativo pero en la literatura médica lo reportan como factores asociados a mortalidad (HR 3,17, IC 95% 1,17–8,59 o un OR 2,2; IC del 95 %, 1,1 a 4,3; $p = 0,028$) y como reacción adversa al tratamiento de Anfotericina desoxicolato desde que puede oscilar desde un 16% de los casos hasta un 33% durante el tratamiento (Bicanic et al., 2015; Meiring et al., 2016). Esta no significancia estadística en nuestro estudio puede deberse a la forma de categorizar ya que nosotros solo consideramos anemia severa y no leve ni moderada mientras que otras investigaciones no usan esta categorización.

Finalmente podemos decir que en nuestro modelo solo 3 variables se asoció significativamente pero este resultado debe ser tomado cuidadosamente debido a nuestra poca

población de estudio y a que nuestro estudio fue retrospectivo usándose datos recopilados rutinariamente y con lo que en algunas variables presentaron datos faltantes, por lo que el efecto de nuestro modelo puede estar sobreestimado. Al mismo tiempo, la principal fortaleza de este estudio consiste los casos elegidos fueron obtenidos del directamente del laboratorio de micología con lo que aseguramos que en todos nuestros casos se aisló el hongo en cultivo de LCR.

VI. CONCLUSIONES

Los factores predictor asociados al corto tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes VIH con tratamiento para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2019-2024 son un recuento de CD4 mayor a 62 cel /dl, un estado del sensorio no alterado, y se necesitan más estudios para comprender el comportamiento de convulsiones en este tipo de pacientes.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar la investigación en pacientes con criptococosis meníngea y VIH, utilizando poblaciones más grandes para obtener resultados con mayor validez y aplicabilidad.
- Es importante realizar estudios adicionales que evalúen otros posibles factores asociados al tiempo de inducción, incluyendo variables clínicas, inmunológicas y microbiológicas no consideradas en este estudio.
- Se recomienda realizar punciones lumbares a todo paciente con infección por VIH con L CD4 menor de 100 y que presente síntomas neurológicos.
- Es importante realizar estudios adicionales que evalúen otros posibles factores asociados al tiempo de inducción, que nos ayuden entender el comportamiento de las convulsiones en este tipo de pacientes.

VIII. REFERENCIAS

- Akaihe, C., y Nweze, E. (2021). Epidemiology of Cryptococcus and cryptococcosis in Western Africa. *Mycoses*, 64(1), 4-17. <https://doi.org/10.1111/myc.13188>
- Aveiro, A., Fretes Lezcano, V., Real Delor, R. E. y Marín Ricart, M. (2021). Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020. *Revista del Nacional (Itauguá)*, 13(1), 76-87. <https://doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.076.087>
- Bicanic, T., Bottomley, C., Loyse, A., Brouwer, A., Muzoora, C., Taseera, K., Jackson, A., Phulusa, J., Hosseinipour, M., van der Horst, C., Limmathurotsakul, D., White, N., Wilson, D., Wood, R., Meintjes, G., Harrison, T., y Jarvis, J. (2015). Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7224-7231. <https://doi.org/10.1128/AAC.01698-15>
- Bive, B., Sacheli, R., Situakibanza Nani-Tuma, H., Kabututu Zakayi, P., Ka, A., Mbula Mambimbi, M., Muendele, G., Boreux, R., Landu, N., Nzanzu Mudogo, C., M'Buze, P., Moutschen, M., Meyer, W., Mvumbi Lelo, G., y Hayette, M. (2022). Clinical epidemiology and high genetic diversity amongst Cryptococcus spp. Isolates infecting people living with HIV in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PLoS ONE*, 17(5), e0267842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267842>
- Canessa, J., Cabrera, D., Eskenazi, J., y Samalvides, F. (2011). Associated Factors for In-Hospital Mortality in Patients with Meningeal Cryptococcosis and HIV Infection at a Local Hospital in Lima, Peru. *World Journal of AIDS*, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.4236/wja.2011.11002>

- Carrasco-Díaz, B., Chepo-Chepo, M., Carrasco-Díaz, B., y Chepo-Chepo, M. (2023). Teoría del Manejo del Síntoma: Análisis para investigación en multimorbilidad en ambientes comunitarios. *Index de Enfermería*, 32(4).
<https://doi.org/10.58807/indexenferm2023633>
- Chen, J., Shao, J., Dai, M., Fang, W., y Yang, Y. (2023). Adaptive immunology of *Cryptococcus neoformans* infections—An update. *Frontiers in Immunology*, 14, 1174967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1174967>
- Chen, M., Xu, N., y Xu, J. (2020). *Cryptococcus Neoformans* Meningitis Cases Among China's HIV-Infected Population may have been Severely Under-Reported. *Mycopathologia*, 185(6), 971-974. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00491-4>
- Concha-Velasco, F., González-Lagos, E., Seas, C., y Bustamante, B. (2017). Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS ONE*, 12(3), e0174459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174459>
- Contreras Mendoza, E. Y. (2017). *Factores de riesgo asociados a la presencia de criptococosis en pacientes hospitalizados en el Hospital Hipólito Unanue 2010-2015* [Tesis de pregrado, Universidad Ricardo Palma]. Repositorio Institucional URP. <https://repositorio.urp.edu.pe/entities/publication/1bfaeb0-8773-4fd3-9ce9-305c3d4dce81>
- Córdova, A., Matute, E., Cuadrado, M., y Hernández, M. (2020). Criptococosis en el contexto del paciente inmunodeprimido. *Journal of American Health*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.37958/jah.v3i2.26>
- Damasceno, L., César, R., Canuto, M. da S., Barbosa Neto, J., y Leitão, T. do M. (2023). Cryptococcal meningoencephalitis: Risk factors associated to death in a hospital in

Northeastern Brazil. *Journal De Mycologie Medicale*, 33(3), 101407.
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2023.101407>

De Segueda Ortiz, P., Alcázar Arroyo, R., y Albalate Ramón, M. (2023). Trastornos del potasio. Hipopotasemia e hiperpotasemia. 6. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-potasio-hipopotasemia-e-613>

Elliott, A., McAteer, A., y Hannaford, P. (2011). Revisiting the symptom iceberg in today's primary care: Results from a UK population survey. *BMC Family Practice*, 12, 16.
<https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-16>

Elnegaard, S., Andersen, R., Pedersen, A., Larsen, P., Søndergaard, J., Rasmussen, S., Balasubramaniam, K., Svendsen, R., Vedsted, P., y Jarbøl, D. (2015). Self-reported symptoms and healthcare seeking in the general population -exploring "The Symptom Iceberg". *BMC Public Health*, 15, 685. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2034-5>

Gómez Peláez, G., Lara Zambrano, C., Luna Rodríguez, H., y Lara Parra, C. (2019). Factores de riesgo de la Criptococosis en pacientes con VIH en el hospital de infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" en el periodo 2015-2016. *Dominio de las Ciencias*, 5(1), 736-750.

Gushiken, A., Saharia, K., y Baddley, J. (2021). Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 493-514. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.012>

Harrell, F. (2025). *Regression Modeling Strategies*. <https://hbiostat.org/rmsc/>

Hung, C., Chang, W., Kung, C., Tsai, N., Wang, H., Lin, W., Huang, C., Huang, C., Tsai, W., Chang, H., Su, Y., Lin, Y., Cheng, B., Chang, Y., Su, C., y Lu, C. (2014). Predictors and long-term outcome of seizures in human immuno-deficiency virus (HIV)-negative cryptococcal meningitis. *BMC Neurology*, 14, 208. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0208-x>

- Hurtado García, S., y Quintero-Cusgüen, P. (2021). Criptococosis meníngea. *Acta Neurológica Colombiana*, 37(1), 90-100. <https://doi.org/10.22379/24224022339>
- Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). (2020). *Guías de transmisibles: Guía de Práctica Clínica de Neurocriptococosis de la Unidad Funcional de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades Transmisibles del Sistema Nervioso del INCN*. INCN. <https://www.incn.gob.pe/guias-de-transmisibles/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2012). *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Lamberto, Y., Saúl, P., Gregori-Sabelli, R., Sánchez-Cunto, M., Chediack, V., y Cunto, E. (2024). [Meningeal cryptococcosis in patients living with HIV. Experience in intensive care]. *Medicina*, 84(2), 256-260.
- Meiring, S., Fortuin-de Smidt, M., Kularatne, R., Dawood, H., y Govender, N. P. (2016). Prevalence and Hospital Management of Amphotericin B Deoxycholate-Related Toxicities during Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis in South Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(7), e0004865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004865>
- Neal, L., Xing, E., Xu, J., Kolbe, J., Osterholzer, J., Segal, B., Williamson, P., y Olszewski, M. (2017). CD4+ T Cells Orchestrate Lethal Immune Pathology despite Fungal Clearance during *Cryptococcus neoformans* Meningoencephalitis. *mBio*, 8(6), e01415-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01415-17>
- Oliveira, E., de Sousa, B., de Freitas, J., Neves, R., Jucá, M., De Araújo, P., Da Costa Lima, J., Maciel, M., y De Lima-Neto, R. G. (2023). Clinical and Epidemiological Characteristics of Neurocryptococcosis Associated with HIV in Northeastern Brazil. *Viruses*, 15(5), 1206. <https://doi.org/10.3390/v15051206>

- Pastick, K., Bangdiwala, A., Abassi, M., Flynn, A., Morawski, B., Musubire, A., Eneh, P., Schutz, C., Taseera, K., Rhein, J., Hullsiek, K., Nicol, M., Vidal, J., Nakasujja, N., Meintjes, G., Muzoora, C., Meya, D., y Boulware, D. (2019). Seizures in Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis: Predictors and Outcomes. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(11), ofz478. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz478>
- Posit Software, PBC. (2024). RStudio: Integrated development environment for R (versión 4.4.2) [Software]. Posit. <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>
- R Foundation. (2024). R: The R Project for Statistical Computing [Software]. <https://www.r-project.org/>
- Rajasingham, R., Govender, N., Jordan, A., Loyse, A., Shroufi, A., Denning, D., Meya, D., Chiller, T., y Boulware, D. (2022). The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: A modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(12), 1748-1755. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00499-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00499-6)
- Rajasingham, R., Smith, R., Park, B., Jarvis, J., Govender, N., Chiller, T., Denning, D., Loyse, A., y Boulware, D. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873-881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
- Saavedra Ortiz, E. L. (2008). *Criptococosis meníngea en pacientes infectados con VIH/SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima período 2005 – 2007* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann]. Repositorio Institucional UNJBG. <https://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/20.500.12510/151>
- Saldarriaga, A., Calderón, A., Lemus, J., y Reyes, M. (2024). Factors Associated to Mortality in Meningeal Cryptococcosis in a Tertiary Center in Bogota, Colombia (P3-15.004).

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000205812>

Song, W., Shen, Y., Wang, Z., Qi, T., Liu, L., Zhang, R., Wang, J., Tang, Y., Chen, J., Sun, J.-J., y Lu, H. (2020). Clinical features and treatment outcomes of human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: A 2-year retrospective analysis. *Chinese Medical Journal*, 133(23), 2787-2795.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001191>

Teekaput, C., Yasri, S., y Chaiwarith, R. (2023). Cryptococcal Meningitis: Differences between Patients with and without HIV-Infection. *Pathogens*, 12(3), 427.
<https://doi.org/10.3390/pathogens12030427>

Trombetta, L., Bellido, M., Baiges, D., Valerga, M., y Bava, J. (2008). Alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis asociada al sida. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 42(4), 557-560.

Velástegui Mendoza, M., Valero Cedeño, N., Salazar Serrano, P., y Herrera Tutiven, J. (2019). Monoterapia vs. terapia combinada de criptococosis en pacientes con VIH: Una experiencia para analizar. *Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional*, 4(7), 271-287.

World Health Organization. (2023). *Directrices para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la criptococosis en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH.* Organización Panamericana de la Salud.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592988/>

World Health Organization (Ed.). (2024). *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations.* World Health Organization.

Xu, X., Du, P., Wang, H., Yang, X., Liu, T., Zhang, Y., y Wang, Y. (2021). Clinical characteristics, *Cryptococcus neoformans* genotypes, antifungal susceptibility, and

- outcomes in human immunodeficiency virus-positive patients in Beijing, China. *The Journal of International Medical Research*, 49(5), 03000605211016197. <https://doi.org/10.1177/03000605211016197>
- Zaragoza, O. (2019). Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence*, 10(1), 490-501. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1614383>
- Zhao, Y., Ye, L., Zhao, F., Zhang, L., Lu, Z., Chu, T., Wang, S., Liu, Z., Sun, Y., Chen, M., Liao, G., Ding, C., Xu, Y., Liao, W., y Wang, L. (2023). *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. *Infectious Diseases of Poverty*, 12, 20. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01073-4>
- Zhou, Y., Li, F., Li, R., Peng, Y., He, M., Sun, F., y Yang, M. (2021). Risk Factors for Cryptococcal Meningitis Recurrence in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients in a Large Chinese Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Treatment Center. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 27, e933688-1-e933688-9. <https://doi.org/10.12659/MSM.933688>

IX. ANEXOS

ANEXO A: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	MÉTODO
¿Cuáles son los factores predictor asociados al tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes VIH con tratamiento para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2019-2024?	<p>Objetivo general Determinar cuáles son los factores predictores asociados al tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación en pacientes VIH con tratamiento para criptococosis meníngea en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2019-2024.</p> <p>Objetivo específico Evaluar si las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en LCR, las características micológicas, el estado inmunológico y virológico, efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar a la fase de consolidación.</p>	Las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas iniciales, los valores de citoquímica en LCR, el estado inmunológico y virológico, efectos adversos durante el tratamiento, los parámetros hematológicos son variables predictoras asociadas a el tiempo necesario para pasar a la fase de consolidación	<p>Variable dependiente Tiempo necesario para completar la fase de inducción y pasar a la fase de consolidación (en días).</p> <p>Variable independiente Edad, sexo, lugar de diagnóstico de CM, comorbilidades, estado de conciencia, cefalea, náuseas y vómitos, signo meníngeos, hipertensión endocraneana, fiebre, convulsiones, focalización neurológica, presencia de lesiones cerebrales, presión de apertura de LCR, punciones lumbares, proteína en LCR, glucosa en LCR, número de células en LCR, número de células linfocitarias en LCR, tinta china, antígeno de criptococo en LCR, antígeno de criptococo sérico, cultivo micológico positivo, tiempo de negativización de cultivo, esquema de tratamiento fúngico, tiempo de crecimiento micótico, periodo de tratamiento, carga de L CD4, carga viral de VIH, uso de antirretrovirales, episodio anterior de CM, hipokalemia, anemia, insuficiencia renal aguda, episodios de infecciones asociadas al cateter, valores de lobulillos rojos, hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas.</p>	<p>Tipo de investigación Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva y longitudinal.</p> <p>Población pacientes con diagnóstico de VIH y con cultivos, tinta china, antígeno de criptococo positivos en líquido registrados que fueron tratado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2019 a 2024</p> <p>Análisis de datos Se realizó análisis de supervivencia con modelos de regresión de COx</p>

ANEXO B: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Características sociodemográficas					
Sexo	Características biológicas que definen al hombre y a la mujer	Masculino Femenino	Según DNI	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Edad	Años de edad cumplidos del paciente al momento de inicio de enfermedad.	Años	Años de edad	Cuantitativa continua	De razón
Lugar de diagnóstico de CM	Lugar donde se le hace diagnóstico de Criptococosis meníngea	HNGAI, Otros	Según historia clínica	Cualitativa Politómica	Nominal
Comorbilidades	Presencia de otras enfermedades al momento del diagnóstico de CM	Enfermedades cardiometabólicas, Inf oportunistas, Desnutrición, Enf dermatológicas, enfermedades oftalmológicas, enfermedades que comprometen al sistema nervioso central	Según historia clínica	Cualitativa Politómica	Nominal
Diagnóstico reciente de VIH	Diagnóstico realizado en el contexto de criptococosis meníngea	SI NO	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Manifestaciones clínicas					
Estado de conciencia	Alteración de conciencia al momento del diagnóstico	del 1 al 15	Escala de Glasgow	Cualitativa politómica	Ordinal
Cefalea	Presencia o no de síntoma al momento del diagnóstico	Sintomatico, asintomatico	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Náuseas y vómito	Náuseas y vómito al momento del diagnóstico	Sintomatico, asintomatico	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Signo meníngeo	Signo meníngeos al momento del diagnóstico	Sintomatico, asintomatico	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal

Hipertensión endocraneana	Hipertensión endocraneana al momento del diagnóstico	SÍ, No	Presión de apertura del líquido cefalorraquídeo ≥ 25 cm H ₂ O (WHO, 2023).	Cualitativa dicotómica	Nominal
Fiebre	Fiebre al momento del diagnóstico	Sintomático, asintomático	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Convulsiones	Convulsiones al momento del diagnóstico	Sintomático, asintomático	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Focalización neurológica	Focalización neurológica al momento del diagnóstico	Sintomático, asintomático	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Presencia de lesiones cerebrales	Presencia de lesiones cerebrales al momento del diagnóstico evidenciado en tomografía	Normal, Anormal	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Presión de de apertura inicial de LCR	Presión de apertura intracraneal obtenida en la primera punción lumbar	cm de H ₂ O	Valor expresado en cm de H ₂ O	Cuantitativa continua	De razón
Presión de de apertura más alta de LCR	Presión de apertura más alta obtenida durante el tratamiento	cm de H ₂ O	Valor expresado en cm de H ₂ O	Cuantitativa continua	De razón
Punciones lumbares	número de punciones lumbares durante el periodo de inducción	número de veces	Según historia clínica	Cuantitativa discreta	De razón
Citoquímica de LCR					
Proteína en LCR	Niveles de proteínas en LCR	mg/dL	Valores expresados en mg/dL	cuantitativa continua	de razón
Glucosa en LCR	Niveles de glucosa en LCR	mg/dL	Valores expresados en mg/dL	cuantitativa continua	de razón
Número de células en LCR	Presencia total de células reportadas en lcr al momento de ser leídas	células/mm ³	valores expresado en células /mm ³	Cuantitativa continua	de razón
Número de células linfocitarias en LCR	Presencia de células reportadas en lcr al momento de ser leídas	células/mm ³	valores expresado en células /mm ⁴	Cuantitativa continua	de razón
Estudio microbiológico					
Tinta china	Coloración positiva reportada al examen microbiológico	positivo; negativo	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Antígeno de criptococo en LCR	Presencia de antígeno criptocócico al examen microbiológico en LCR	positivo; negativo, diluciones	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal

Antígeno de criptococo sérico	Presencia de antígeno criptocócico en sangre	positivo; negativo, diluciones	Según historia clínica	Cuantitativa continua	de razón
Cultivo micológico	Cultivo de LCR positivo para criptococo	positivo; negativo	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal
Negativización de cultivo	Tiempo de negativización del cultivo luego de iniciar tratamiento	Días	Reporte de cultivo como negativo	Cuantitativa continua	De razón
Duración de fase de inducción	Tiempo desde el día de inicio del tratamiento micótico del periodo de inducción hasta el final final de este.	Días	Duración de periodo de consolidación	Cuantitativa continua	De razón
Esquema de tratamiento fúngico	Esquema de tratamiento durante periodo de consolidación	Anfotericina B Deoxicolato + Fluconazol; Anfotericina B Deoxicolato + Flucitosina; Anfotericina B Deoxicolato; Fluconazol; Anfotericina B Liposomal + flucitocina; Anfotericina B complejo lipidico+ flucitocina; Anfotericina B Liposomal + fluconazol.	Según historia clínica Indicar numero de día	Cualitativa politómica	Nominal
Tiempo de crecimiento micótico	Tiempo de crecimiento del primer cultivo de LCR	días	Valores expresados en días	Cuantitativa continua	De razón
Periodo de tratamiento	Año en el que se le diagnostica y trata de la infección	2019;2020; 2021,2022; 2023; 2024; agrupaciones pandemia(2020-2022); Año 2019-2020	valores según historia clínica	cualitativa politómica	Nominal
Características del estado inmunológico y virológico					
Carga de CD4	Niveles de L DC4 en sangre	células/mm3	Valor expresado en células/mm3	Cuantitativa continua	De razón
La carga viral de VIH	Niveles virus de VIH en sangre	copias/mL	Valor expresado en copias/mL	Cuantitativa continua	De razón

El uso de antirretrovirales	Tiempo que lleva usando antirretrovirales (último esquema continuo si tiene mala adherencia)	Sí; No; Meses	Según historia clínica	Cuantitativa continua	De razón
Episodio anterior de CM	Paciente que fue tratado por criptococo que completó periodo de consolidación pero que presenta un nuevo episodio	Número de veces	Según historia clínica	Cuantitativa discreta	De razón
Efectos adversos durante el tratamiento					
Hipokalemia	Presencia de hipocalemia severa (De Segueda Ortiz et al., 2023) durante el tratamiento de inducción	Si No	Hipocalemia severa: potasio es inferior a 2,5 mEq/l.	Cuantitativa discreta	de razón
Anemia	Presencia de Anemia severa (World Health Organization, 2024) durante el tratamiento de inducción en pacientes que al inicio del tratamiento no tenían anemia	Si; No	Hb menor a 8 g/dl	cualitativa dicotómica	Nominal
Insuficiencia renal aguda (IRA)	Tiempo en aparecer la primera IRA definida según las guías de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) luego de instaurado el tratamiento.	Días No presentó	Primera IRA que ameritó suspender el tratamiento micótico(WHO, 2023)	Cuantitativa discreta	de razón
Episodios de infecciones asociadas al catéter venoso central	presencia o no de infecciones asociadas a catéter durante el tratamiento	SI, No	Según historia clínica	Cuantitativa discreta	de razón
Tipo de criptococosis	Presencia de compromiso extrameningeo aparte del compromiso meníngeo ya en estudio	Extrameningea; Meningea	Según historia clínica	cualitativa dicotómica	Nominal
Otra infecciones durante la hospitalización	Presencia de infecciones intrahospitalarias	Si, No	Según historia clínica, se contabilizan episodios neumónicos, sepsis, entre otros	cualitativa dicotómica	Nominal
Parámetro hematológicos					

Glóbulos rojos	Niveles de glóbulos rojos en sangre al diagnóstico	células/mm ³	Valor expresado en células/mm ³	Cuantitativa continua	De razón
Hemoglobina	Niveles de Hemoglobina en sangre al diagnóstico	g/dL	Valor expresado en g/dL	Cuantitativa continua	De razón
Glóbulos blancos	Niveles de Glóbulos blancos en sangre al diagnóstico	células/mm ³	Valor expresado en células/mm ³	Cuantitativa continua	De razón
Plaquetas	Niveles de plaqueta en sangre al diagnóstico	elementos/mm ³	Valor expresado en elementos/mm ³	Cuantitativa continua	De razón

ANEXO C: REVISION POR COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL



"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

CARTA N° 012 CIEI-OIyD-GRPA-ESSALUD-2025

Lima, 31 de enero del 2025

Doctor:
JOSÉ QUIÑONES LOZANO
Jefe de la Oficina de Investigación y Docencia
Red Prestacional Almenara - EsSalud
Presente. -

Asunto: Revisión por parte del Comité Institucional de Ética en Investigación a Estudio Observacional

Es grato dirigirme a usted para saludarlo muy cordialmente y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, ha evaluado el proyecto de investigación:

N° 06-2025 Factores predictivos asociados al tiempo para completar la fase de inducción en pacientes en tratamiento por criptococosis meníngea que tengan VIH en un Hospital del Seguro Social del Perú (2019-2024).

Autor: Alvenis Orestes Eduardo Campuzano Suyo

Coinvestigador Responsable: Dr. Oscar Alberto Malpartida Tabuchi
Servicio de Infectología - HNGAI

El Comité acordó **APROBARLO**, el estudio se llevará a cabo en el Servicio de Infectología, Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que emitió la correspondiente carta en la que da el visto bueno a la realización del estudio.

Así mismo, se recuerda que el equipo de investigación deberá:

- Cumplir lo establecido por la Declaración de Helsinki y las Directivas de investigación de EsSalud velando en todo momento por un tratamiento responsable y ético de los datos y de las personas involucradas en la investigación.
- Ejecutar la investigación cumpliendo estrictamente con lo estipulado en el protocolo de investigación remitido a este Comité.
- Remitir las publicaciones respectivas.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Dr. JORGE METZ MÓLERO CASTRO
PRESIDENTE
ESSALUD

DMC/eli
Exp: 0175520250000280

www.gob.pe/essalud Av. Grau 800
La Victoria
Lima 13, Perú
T. 3242983



ANEXO D: AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACION

	PERU Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo	Seguro Social de Salud EsSalud			Firmado digitalmente por MESTANZA PAREDES Marco Antonio FAU: 20191257750 hard Motivo: Soy el autor del documento. Fecha: 06.02.2025 11:41:32-0500
---	---	--	---	--	--

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

CARTA N° 000675-GRPA-RPA-ESSALUD-2025
La Victoria, 06 de Febrero del 2025

Investigador Principal:
ALVENIS ORESTES EDUARDO CAMPUZANO SUYO

Coinvestigador Responsable:
Dr. OSCAR ALBERTO MALPARTIDA TABUCHI
Servicio de Infectología
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen
Presente. –

Asunto: **Autorización de proyecto de investigación observacional N° 06-2025**

Expediente: 0175520250000280.

Mediante la presente me dirijo a usted en atención al documento del asunto en el cual usted solicita la autorización para desarrollar el proyecto de investigación **"Factores predictivos asociados al tiempo para completar la fase de inducción en pacientes en tratamiento por criptococosis meningea que tengan VIH en un Hospital del Seguro Social del Perú (2019-2024)"**. El presente estudio se llevará a cabo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen, Servicio de Infectología, Servicio de Microbiología, habiéndose dado el visto bueno para la realización del estudio.

Al respecto, habiendo el mencionado proyecto de investigación sido evaluado como aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen - EsSalud, los cuales velan por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, incluyendo las Buenas Prácticas Clínicas, los principios de protección de los sujetos de investigación contenidos en la Declaración de Helsinki, y de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 "Directiva que regula el desarrollo de la investigación en Salud" y habiendo cumplido con presentar la documentación correspondiente, incluido el documento de aprobación del comité respectivo y el proyecto de investigación observacional, esta Gerencia **AUTORIZA** la realización del protocolo de investigación observacional señalado.

Sin otro particular, quedo de usted.

Muy atentamente,

Firmado digitalmente por
MARCO ANTONIO MESTANZA PAREDES
GERENTE DE RED PRESTACIONAL
GERENCIA DE LA RED PRESTACIONAL ALMENARA



Firmado digitalmente por
QUINONES LOZANO Jose Duarte
FAU: 20191257750 hard
Motivo: Soy visto bueno.
Fecha: 06.02.2025 11:38:51-0500

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando siguiente clave: ASU2DXV.



www.gob.pe/essalud Jr. Domingo Cueto N.° 120
 Jesús María
 Lima 11 - Perú
 Tel.: 265 - 6000 / 265 - 7000