

Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados

M^a Francisca Colom¹, Susana Frases¹, Consuelo Ferrer¹, Estrella Martín-Mazuelos², Miguel Hermoso de Mendoza², Josep M^a Torres Rodríguez², Guillermo Quindós², y los colaboradores desde las instituciones hospitalarias*

¹División de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España y ²Grupo de Epidemiología de la criptococosis, Sección de Micología Médica de la Asociación Española de Micología

Resumen

Se presentan los resultados obtenidos en el estudio de epidemiología de la criptococosis en España durante los años 1998 y 1999. Para la detección de casos y recogida de información clínica y aislamientos de la levadura, se contactó con 167 hospitales, a los que se remitió un impreso normalizado para cumplimentar con datos demográficos, clínicos y micológicos. En este periodo de tiempo, 56 centros hospitalarios comunicaron un total de 58 casos de criptococosis de los cuales 43 fueron adecuadamente documentados y remitidos junto con el correspondiente aislamiento de la levadura. Los resultados muestran una mayor incidencia de criptococosis en varones jóvenes con un claro predominio en edades entre 30 y 40 años (48,8%). El grupo de riesgo más afectado es el de los pacientes infectados por el VIH, al que correspondieron el 86% de los casos. Para un 29,7% de estos enfermos la criptococosis fue la enfermedad que desenmascaró el sida. El estudio de líquido cefalorraquídeo constituyó la técnica diagnóstica más efectiva (tinta china, cultivo y detección de antígeno). Todos los aislamientos correspondieron a la variedad *neoformans*. El serotipo mayoritario fue el A (45,5%), mientras que el D y AD se presentaron en igual proporción, 22,7% cada uno.

Palabras clave

Criptococosis, Epidemiología, *Cryptococcus neoformans*, España

Epidemiological study of cryptococcosis in Spain: First results

Summary

The study constitutes an approach to the knowledge of the epidemiology of cryptococcosis in Spain. For detection of cases 167 Spanish hospitals were contacted. All cases included were accompanied by the correspondent isolate of *Cryptococcus neoformans*, together with clinical, demographic and mycological data. Results obtained from January 1998 to end of December 1999 are analysed and presented here. Fifty-six Spanish hospitals reported 58 cases of cryptococcosis; only 43 of them were adequately documented and accompanied by the clinical isolate. The results showed a higher incidence in males (88.4%) than in females (11.6%); being most frequently affected those between 30 and 40 years old (48.8%). The 84.6% (33) corresponded to new cases and 15.4% (6) to relapses of the disease. The HIV infection was the most frequent risk factor reported (86%) and, for 29.7% (11) of them, cryptococcosis was the AIDS defining disease. For the diagnosis, CSF analysis showed the best results (India ink; culture and antigen detection). All strains collected (100%) corresponded to *C. neoformans* variety *neoformans*. Serotypes distribution was 45.5% for serotype A and 22.7% for each of serotypes D and AD.

Key words

Cryptococcosis, Epidemiology, *Cryptococcus neoformans*, Spain

La criptococosis es una enfermedad fúngica oportunista grave que no se encuentra entre las consideradas "Enfermedades de Declaración Obligatoria" en ningún país del mundo; por lo tanto, existe muy poca información acerca de su incidencia en grupos de riesgo como son los enfermos de sida, pacientes con cáncer o individuos receptores de trasplantes [1].

A lo largo de un amplio periodo de tiempo y desde distintas regiones del mundo, se han realizado interesantes estudios epidemiológicos de la enfermedad, que permiten establecer dos claras etapas en la misma: la era pre-sida y la era post-sida [2,3] con variaciones epidemiológicas considerables, ya que la inmunodeficiencia gene-

Dirección para correspondencia:
Dra. M^a Francisca Colom
División de Microbiología, Facultad de Medicina
Campus de San Juan, Universidad Miguel Hernández
03550 Alicante, España
Tel.: +34 965 919 453; Fax: +34 965 919 457
E-mail: colom@umh.es

©2001 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

rada por infección por el VIH, se ha convertido en el factor de riesgo más importante de criptococosis.

Desde hace algunos años, en distintos grupos de trabajo y asociaciones de micología, ha surgido la inquietud por conocer mejor la epidemiología de esta enfermedad [4-8]. En España, durante el III Congreso Nacional de Micología (Peñíscola, 1996), se propuso la creación de un Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Criptococosis, con el objetivo de aunar esfuerzos para reunir información acerca de la situación de la enfermedad en nuestro país. Posteriormente el grupo se incorporó al "Cryptococcosis Working Group" de la European Confederation of Medical Mycology (ECMM) [4], con quienes se comparten, además del objetivo de trabajo, herramientas para su realización y la discusión de resultados.

El objetivo del presente estudio ha sido recoger información, tanto sobre los pacientes infectados como de los aislamientos de esta levadura. Los aspectos de mayor interés son: la estimación de la incidencia de la enfermedad en distintos grupos de riesgo, la presentación clínica de la misma; la efectividad de los métodos de diagnóstico, variedades y serotipos de *Cryptococcus neoformans* aislados, y la distribución geográfica tanto de los casos de criptococosis, como de las variedades y serotipos de la levadura. Los resultados que se presentan corresponden a un período de dos años, entre enero de 1998 hasta diciembre de 1999.

MATERIAL Y MÉTODOS

Establecimiento de una red de trabajo. Dado que el objetivo del estudio era conocer la epidemiología de la criptococosis en España, en primer lugar se estableció una comunicación con los centros hospitalarios en los que se atiende a pacientes de los grupos de riesgo de la enfermedad, configurando un listado de hospitales de todo el territorio nacional que fueron seleccionados atendiendo a las siguientes directrices [9]:

- Centros hospitalarios con un número de camas superior a 200.
- Centros sanitarios con menos de 200 camas, que son los más importantes de una provincia, área o ciudad autónoma.
- Centros distintos de a y b, en los que clínicos o microbiólogos están especialmente interesados en el estudio de la criptococosis.

La red fue establecida como se muestra en la figura 1, con un total de 167 instituciones sanitarias. A los responsables de Medicina Interna (Unidad de Infecciones si la hubiera) y Microbiología de cada uno de los centros seleccionados, se les remitió información sobre el estudio y copias del impreso de recogida de datos con las normas para los grupos de trabajo.

Recogida de datos y cepas. Se utilizó el impreso para recogida de datos propuesto por la ECMM [1] para el estudio epidemiológico de criptococosis (Anexo I). En él se recogen datos demográficos, clínicos y micológicos.

Los aislamientos se recibieron en placas o tubos con agar glucosado de Sabouraud o en otros sistemas de conservación y transporte, dependiendo de las preferencias del laboratorio de origen.

Cepas de Cryptococcus neoformans: identificación y conservación. Para confirmar la identificación de especie de los aislamientos, se realizaron siembras dobles en agar de Sabouraud que se incubaron a 30 °C y 37 °C, respectivamente. Se realizó el test de producción de ureasa en medio líquido (Bacto Urease Broth, Difco, EE.UU.) y el estudio de asimilación de azúcares mediante el siste-

ma comercial Auxacolor (Pasteur Diagnostics, Francia). La variedad se determinó mediante crecimiento en medio CGB (Agar Glicina-Canavanina-Azul de Bromotimol) y asimilación de D-prolina [10].

Todos los aislamientos fueron subcultivados en agar inclinado (agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol) y parte de las células se conservaron resuspendidas en agua destilada estéril. Para ello se tomó una carga de asa de un cultivo de dos días y se suspendió en 2 ml de agua destilada estéril. La suspensión de células y cultivos en agar inclinado se mantuvieron a 4 °C y se realizaron subcultivos y nuevas suspensiones para su conservación, cada seis meses.

Serotipificación. La determinación del serotipo de los aislamientos se realizó mediante el test comercial de aglutinación de partículas de látex (Crypto Check Iatron Labs, Tokyo, Japón) en el laboratorio de la coordinadora europea del Cryptococcosis Working Group (Dra. MA Viviani, Milán, Italia).

RESULTADOS

Respuesta de la red de centros colaboradores. De los 167 centros hospitalarios incluidos en el estudio un total de 56 centros (33,5%) respondieron facilitando datos sobre el diagnóstico de casos de criptococosis en el período del estudio (Figura 1). La información obtenida quedó ordenada de la siguiente forma: 28 centros informaron no haber tenido ningún caso de criptococosis en el período de estudio (entre enero 1998 y diciembre 1999). Otros 28 centros aportaron 58 casos durante el mismo período. De ellos, 20 hospitales aportaron 43 casos documentados junto con el correspondiente aislamiento. Éstos son los contemplados en el presente estudio. La distribución geográfica de los casos se muestra en la figura 2.

Datos demográficos: Sexo y edad de los pacientes. Un 88,4% (38) de los pacientes fueron varones y un 11,6% (5) mujeres. La distribución por edades muestra las mayores frecuencias entre 30 y 40 años (21 casos, 48,8%) y coincide en ser la máxima para ambos sexos (Figura 3).

Datos clínicos. La distribución de frecuencias y porcentajes encontrados para las distintas variables que se recogen en el estudio mostraron:

- Nuevos casos/recidivas.* El 84,6% (33) de los casos correspondieron a nuevos episodios de criptococosis y el 15,4% (6) a recidivas de la enfermedad; entendiéndose por recidiva la recurrencia de la infección demostrada por aislamiento de *C. neoformans* de muestras clínicas, al menos tras seis semanas de ser tratado con éxito [11]. En cuatro pacientes se desconocía este dato.
- Factores predisponentes.* La infección por VIH fue el factor de riesgo para 37 de los enfermos (86%), siendo la criptococosis la enfermedad que definió el sida en un 29,7% (11) de éstos. Otros factores minoritarios de riesgo fueron leucemia mieloide aguda y diabetes. En tres de los casos (7%) no pudo demostrarse la existencia de un factor predisponente (Figura 4).
- Presentación clínica.* El diagnóstico de criptococosis se sospechó sobre la base de los síntomas clínicos en 34 pacientes de los 35 (97,1%) de los que se dispone de este dato. El 88,2% presentó sintomatología neurológica, dentro de la cual las manifestaciones más frecuentes fueron cefalea y fiebre. Cuatro pacientes (11,4%) presentaron síntomas no neurológicos. Un paciente fue diagnosticado mediante detección de antígeno mientras estaba asintomático.



Figura 1. Red de Hospitales establecida y respuesta de los centros al estudio: (●) Contribución con casos y cepas (●) Informan casos sin disponer de cepas y/o datos clínicos (●) No detectan criptococosis en el periodo del estudio (●) No responden.



Figura 2. Distribución geográfica de los casos detectados y de los serotipos de la levadura: Provincias sombreadas: remiten casos de criptococosis. (●) Serotipo A; (●) Serotipo D; (●) Serotipo AD; (●) No serotificados.

d) **Terapia antifúngica inicial.** 26 pacientes recibieron antifúngicos en monoterapia (72,2%); para 20 de ellos se prescribió anfotericina B; cinco recibieron fluconazol y un paciente itraconazol. En siete pacientes se prescribió terapia combinada con anfotericina B y fluconazol y para otros tres pacientes anfotericina B con flucitosina. Un paciente permaneció sin tratamiento voluntariamente (Tabla 1).

Datos micológicos.

a) **Aislamiento de *C. neoformans*.** En la mayoría de los casos (79%) la levadura fue aislada de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de sangre (27,9%). La recuperación a partir de otras muestras es baja aunque caben destacar cinco casos (11,6%) en los que se recuperó de piel. Otras localizaciones fueron: orina, líquido de lavado broncoalveolar, dispositivos intravasculares (catéter), esputo, líquido sinovial y biopsia de ganglio linfático. Las frecuencias fueron de 1 caso (2,3%) para cada uno de ellos (Figura 5).

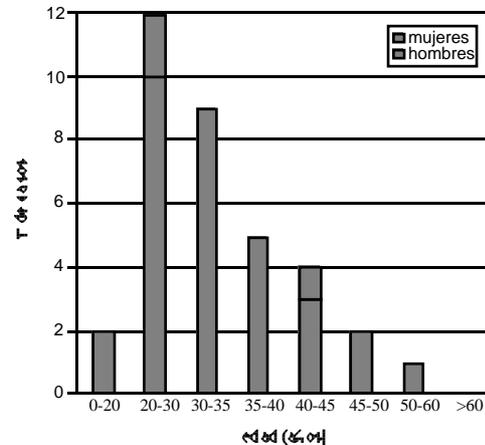


Figura 3. Distribución de las frecuencias de casos de criptococosis por grupos de edad y sexo de los pacientes.

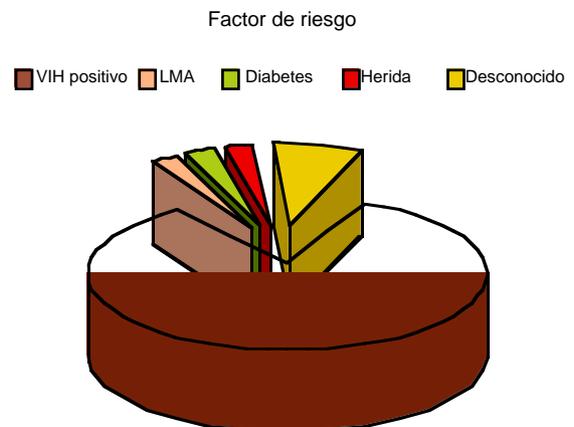


Figura 4. Distribución de los porcentajes de casos según el factor de riesgo del paciente.

Tabla 1. Tratamiento antifúngico inicial. Frecuencias y porcentajes de pacientes que recibieron terapia con cada una de las drogas antifúngicas, en monoterapia o terapia combinada (n=32).

| Drogas | AMB | FLZ | 5FC | ITZ | ST |
|--------|------------|-----------|----------|----------|----------|
| AMB | 20 (62,5%) | 7 (21,9%) | 3 (9,4%) | 0 | |
| FLZ | 7 (21,9%) | 5 (15,6%) | 0 | 0 | |
| 5FC | 3 (9,4%) | 0 | 0 | 0 | |
| ITZ | 0 | 0 | 0 | 1 (3,1%) | |
| ST | | | | | 1 (3,1%) |

AMB = Anfotericina B; FLZ = Fluconazol; 5FC = 5 Fluorocitosina; ITZ = Itraconazol; ST = sin tratamiento

b) **Detección de antígeno.** El test se llevó a cabo en 27 muestras de LCR y 18 de suero. Todas fueron positivas. En la mayoría de los casos se realizó una titulación de antígeno siendo en el 55,6% (15 casos) superior a 1:1.000 (Figura 6).

c) **Tinción negativa con tinta china en LCR.** La visualización directa del hongo en LCR se llevó a cabo en 28 pacientes. 96,4% (27) mostraron las levadu-

ras encapsuladas características, sólo una de las muestras fue negativa.

- d) *Variación y serotipos.* Todos los aislamientos correspondieron a *C. neoformans* variedad *neoformans*. La distribución de serotipos fue de 45,5% (23) para el serotipo A; 22,7% (10) para el serotipo D y 22,7% (10) para el serotipo AD (Tabla 2). La distribución geográfica de los serotipos se muestra en la figura 2.

Tabla 2. Distribución de los serotipos (n=43).

| Serotipos | A | D | AD | No serotipificadas |
|----------------|------|------|------|--------------------|
| Frecuencia (n) | 20 | 10 | 10 | 3 |
| Porcentaje (%) | 45,5 | 22,7 | 22,7 | 7 |

DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos y teniendo en cuenta el porcentaje de respuesta de los centros hospitalarios, podemos hacer una aproximación al cálculo de la incidencia de criptococosis en España en el periodo de tiempo estudiado. Así se obtiene un resultado medio de 0,5 casos por año y millón de habitantes. El error de cálculo puede ser amplio por la baja cobertura de la muestra empleada en el estudio (sólo 56 hospitales respondieron), pero este dato constituye la primera aproximación sobre la incidencia de la enfermedad en la población general. No obstante, lo que sí consideramos de gran interés es la valoración del cálculo de incidencia de cada uno de los dos años del estudio, ya que dichos cálculos (con el mismo grado de error) muestran un importante descenso en la incidencia de la enfermedad. Extrapolando nuestros resultados a la población general, encontramos 0,67 casos por millón de habitantes en 1998, mientras que para 1999 el valor es de 0,35 casos por millón de habitantes, lo que supone un descenso en la incidencia del 47,8%. Sospechamos que esta disminución tiene una relación directa con el descenso en la susceptibilidad de padecer infección oportunista en el grupo de riesgo más importante, los enfermos infectados por el VIH. Parece que ésta es una situación generalizada para todas las infecciones oportunistas en estos pacientes y es consecuencia directa de la efectividad de las nuevas terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) [12].

Conocemos el número de casos de sida declarados en los dos años correspondientes al estudio [13], lo que nos permite calcular la incidencia de criptococosis dentro de este grupo de riesgo para cada uno de estos años. Obtenemos un 2,6% para 1998 y 1,7% para 1999, lo que supone un descenso del 52,9% en dos años consecutivos; similar al calculado anteriormente para la criptococosis en la población general.

La distribución de casos por grupos de edad muestra el máximo de incidencia entre los 30 y 40 años; muy posiblemente este valor venga más condicionado por el factor de riesgo que por la criptococosis en si misma, ya que coincide con el de mayor incidencia de sida en nuestro país [13]. En cuanto a la distribución por sexos, la mayor incidencia en varones, viene a corroborar lo establecido en numerosos estudios anteriores, tanto en la era pre- como post-sida [3].

La sospecha de enfermedad se basó fundamentalmente en la aparición de síntomas neurológicos, especialmente aquellos compatibles con síndrome meníngeo. Es

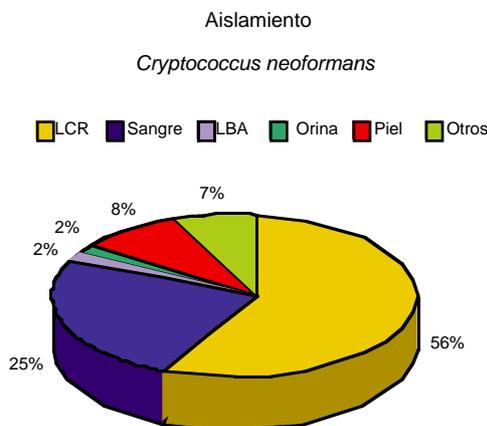


Figura 5. Aislamiento de *Cryptococcus neoformans*. Distribución de porcentajes según la muestra clínica a partir de la que se aisló la levadura.

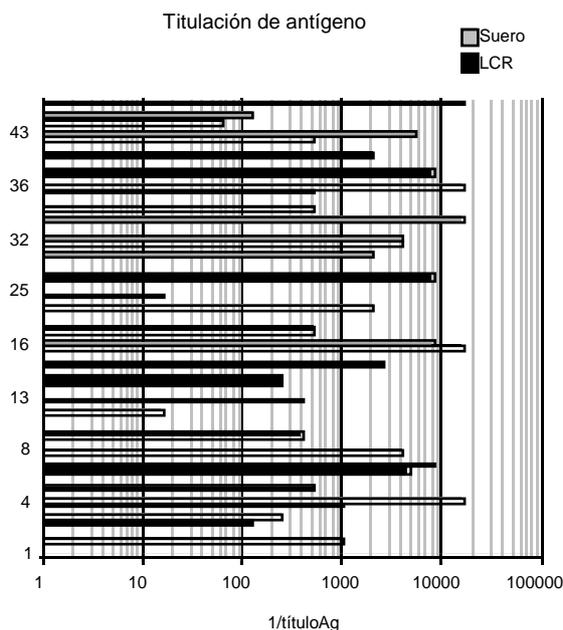


Figura 6. Título de antígeno de *Cryptococcus neoformans* en suero y líquido cefalorraquídeo de 28 de los pacientes incluidos en el estudio.

bien conocido que *C. neoformans* suele diseminarse al sistema nervioso central en pacientes inmunocomprometidos, por lo que este dato sólo viene a confirmar lo ya constatado [3]. No obstante, es de interés destacar el 7% de casos en los que la clínica correspondió a afecciones de otros órganos, incluso algunos con lesiones muy localizadas y un caso asintomático en el que se diagnosticó la enfermedad tras una detección de antígeno en un paciente de riesgo.

La mayoría de las cepas de *C. neoformans* se obtuvieron de LCR y en muchos pacientes se demostró fungemia por aislamiento simultáneo en sangre y LCR. Sólo en un 19% (11) de los casos se aisló la levadura de tejidos diferentes aunque en tres de estos (27,3%) se demostró también la presencia de la levadura en sangre.

Resulta interesante valorar la eficacia de la visualización directa de la levadura con tinta china. Sólo en un caso de enfermedad con sintomatología neurológica y aislamiento de *C. neoformans* en LCR, resultó negativo el

test, lo que confirma la alta efectividad de esta técnica que a su vez, es rápida y de bajo coste.

Los datos de terapia antifúngica recogidos en este primer estudio, sólo pueden evaluarse desde el punto de vista de las estrategias clínicas para abordar el tratamiento de la enfermedad. No disponemos de información sobre la efectividad de los mismos puesto que no es nuestro objetivo primario realizar un seguimiento de los casos. No obstante, es de interés comentar que con cierta frecuencia los pacientes recidivan y posiblemente pueda hablarse de un fracaso en la terapia. En el presente estudio, dos de los pacientes recidivaron tras cuatro y seis meses respectivamente, tras tratamiento con fluconazol. Es necesario mantener el estudio por más tiempo para disponer de datos fiables acerca del porcentaje de recidivas que se dan en cada grupo terapéutico.

En el estudio micológico de las cepas aisladas de *C. neoformans*, cabe destacar que el 100% correspondieron a la variedad *neoformans* con lo que, por el momento, no se ha descrito ningún caso en nuestro país de criptococosis humana por la variedad *gattii*. Esta última tampoco se ha encontrado en el medio ambiente, aunque sí se ha aislado como agente causal de la enfermedad en ganado caprino [14,15], sin haber podido relacionarlo todavía con su presencia en la naturaleza.

La frecuencia con que se aislaron los distintos serotipos muestra un predominio importante del serotipo A en España. Los resultados obtenidos hasta ahora en el estudio europeo de epidemiología de la criptococosis demuestran que el serotipo A es el más frecuentemente aislado en nuestro continente [16]. Es importante destacar que, como en otros estudios europeos, se mantiene una elevada incidencia para el serotipo D, con respecto a otras zonas del mundo [3,6,17].

En cuanto a la distribución geográfica de los serotipos dentro de España, por el momento nuestro estudio no muestra relación significativa entre estas variables, ya que los aislamientos aparecen distribuidos por todo el territorio nacional de forma aleatoria (Figura 2).

Concluyendo sobre estos primeros resultados en España, la incidencia de la enfermedad es decreciente, lo que puede atribuirse a la disminución del número de individuos susceptibles de padecerla dentro del grupo de riesgo más importante: enfermos de sida. No obstante, aparecen afectados en otros grupos de riesgo y un número a tener en cuenta de pacientes que no presentan la sintomatología más característica de la criptococosis. Es de gran interés conocer la presencia y distribución de la una única variedad encontrada (*neoformans*) de la que se detectan sus tres posibles serotipos con un claro predominio del serotipo A y una marcada presencia del serotipo D como en otros países europeos.

El estudio permanece abierto y confiamos en una participación creciente de los centros sanitarios que nos permitirá aproximar mejor los valores epidemiológicos y conocer el comportamiento de la enfermedad en cuanto a eficacia terapéutica y/o desarrollo de resistencias a los fármacos antifúngicos.

*Colaboradores desde instituciones hospitalarias:

F. Vasallo, D. Rivero (H. Clínico, Madrid); B. Buendía, (H. Princesa, Madrid); M. Alvarez (H. Central, Asturias); P. Muñoz, T. Peláez, L. Alcalá (H.G. Marañón, Madrid) J. Pemán (H. La Fe, Valencia); I. Antolín (H. León); F. Antón-Botella; M. Lantero (H. San Millán, La Rioja); C. Arana; M. Marquez (H.V.Victoria, Málaga); R. Ayarza (H. Galdakao, Vizcaya); N. Batista; M. Miguelez; P. Laynez; V.J. Correa (H. La Candelaria, Tenerife); M. Cordero; J.E. García (H. Univ, Salamanca); T. Durán (H.J. Canalejo, A Coruña); R. Iñiguez; F.J. Pascua (H. La Montaña, Cáceres); J.J. Garcías-Irurte; I. Dorronsoro (H. Navarra); M. Andreu (H. Gral. Alicante); C. García-Tejero (H. Figueres, Girona); I. Iglesias; M. Alvarez; I. Otero (H. Xeral, Vigo); T. Nebreda (H. Gral, Soria); M. Ortega; M.J. Pérez (H. Serranía, Ronda).

Los autores agradecen a la Fundación Navarro-Trípodi de Alicante, la financiación parcial de los gastos del presente trabajo.

Nuestro agradecimiento a Gemma Salas Miralles, por su valiosa ayuda como técnico especialista de laboratorio y a todos aquellos colaboradores anónimos en hospitales, que de alguna forma han hecho posible el reunir todos los datos y aislamientos. A la Dra. M. Viviani por el serotipado de las cepas y, en general a la European Confederation of Medical Mycology, por la posibilidad de trabajar en grupo y utilizar sus formularios para el desarrollo del estudio en España.

Bibliografía

- Dromer F. Epidemiological working groups of ECMM. Mycology Newsletter 1997; 0: 6-7.
- Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM. Cryptococcosis: clinical and biological aspects. Med Mycol 2000; 38: 205-213.
- Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington DC, ASM Press; 1998.
- Viviani MA. Epidemiological working groups of ECMM. Mycology Newsletter 1997; 0: 4-5.
- Castañeda E. Estudio Inter-institucional de la criptococosis en Colombia. 1998. Comunicación personal.
- Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A, the French Cryptococcosis Study Group. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). Clin Infect Dis 1996; 23: 82-90.
- Currie BP, Casadevall A. Estimation of the prevalence of cryptococcal infection among HIV infected individuals in New York city. Clin Infect Dis 1994; 19: 1029-1033.
- Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1994; 18: 369-380.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Catálogo Nacional de Hospitales 1996.
- Kwon-Chung KJ, Polacheck I, Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). J Clin Microbiol 1982; 15:535-537.
- Viviani MA. Epidemiological working groups of ECMM: epidemiological survey on cryptococcosis in Europe. Mycology Newsletter 1998; 2: 6-7.
- Hoepelman IM. Mycosis in HIV infected patients in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): Cryptococcosis. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S109.
- Centro Nacional de Epidemiología; Instituto de Salud Carlos III. España. Información epidemiológica sobre SIDA. <http://cne.isciii.es/sida>
- Torres-Rodríguez JM, Baró T, Hermoso de Mendoza M, Morera Y, Alía C. Primeros aislamientos autóctonos de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* en España. Rev Iberoam Micol 1997; 14:36.
- Baró T, Torres-Rodríguez JM, Hermoso de Mendoza M, Morera Y, Alía C. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. J Clin Microbiol 1998; 36: 458-463.
- Viviani MA, Swinne D, Kouzmanov A, et al. Survey of cryptococcosis in Europe. The ECMM working group report. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S144.
- Swinne D, Butzler J, Claeys G, et al. ECMM epidemiological survey on cryptococcosis in Europe: report from Belgium. Rev Iberoam Micol 2000;17: S145.

ANEXO I

Impreso de recogida de datos

(Traducido del propuesto por la *European Confederation of Medical Mycology Societies - ECMM*)

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE CRIPTOCOCOSIS EN EUROPA

DATOS DEL PACIENTE (poner las primeras 3 y 2 letras del apellido y nombre)

Apellido ___ Nombre __ Año de nacimiento ___ Sexo: O V O M
 Continente de nacimiento País de residencia.....
 (para América especificar si es Norte, Central o Sur)

FACTORES DE RIESGO (utilizar todas las casillas que se necesiten)

O Infección por HIV CD4/mm³..... O Cryptococosis = Enfermedad detectora del sida
 O Terapia antirretroviral durante ≥ 2 meses antes del diagnóstico de criptococosis (especificar):
 O Terapia con corticosteroides (≥0,5 mg/Kg/d) motivo:
 O Enfermedad autoinmune (especificar):
 O Transplante de órgano (especificar órgano): O terapia con tacrolimus
 O Tumor sólido/enfermedad hematológica (especificar):
 O Transplante de médula ósea O Tratamiento con Fludarabina
 O Diabetes mellitus O Cirrosis
 O Fracaso Renal Crónico O Herida Local
 O Contacto con palomas u otras aves O Otros (especificar):
 O Factor de riesgo desconocido

DIAGNOSTICO DE CRIPTOCOCOSIS (Utilizar todas las casillas necesarias)

Fecha d/m/a: __/__/__ O Caso Nuevo O Recaída
 Sospechado en base a : O Sintomatología clínica (especificar):
 O Radiología, Scanner, RMN (especificar):
 O Screening para antígenos
 Antígeno detectado O en suero título: O en LCR título: O LCR positivo tinta china
Cryptococcus neoformans cultivado de:
 O LCR O Sangre O LBA O Orina O Piel
 O No realizado
 Otros (especificar):

TRATAMIENTO INICIAL (utilizar todas las casillas necesarias)

O Anfotericina B O 5-Fluorocitosina O Fluconazol O Itraconazol
 Otros: Dosis diaria: Peso del paciente:Kg

CLÍNICO/MICÓLOGO RESPONSABLE (Indicar nombre, dirección, teléfono, fax, correo electrónico)

.....

FIRMA..... FECHA.....

Por favor, enviar el impreso junto con la cepa (especificando a partir de qué muestra ha sido aislada) a la coordinadora nacional: M^a Francisca Colom Valiente, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Apdo. 18, San Juan de Alicante 03550, ALICANTE (ESPAÑA).