



Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis

Amadeo Javier Bava, Ana María Robles, Ricardo Negroni, Alicia Arechavala y Mario Bianchi

Unidad Micología, Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Uspallata 2272, CP 1282, Buenos Aires, Argentina

Resumen

En el Hospital Muñiz de Buenos Aires (Argentina), la incidencia anual de la criptococosis (CRI) asociada a causas predisponentes diferentes del sida (CRI+no sida) entre 1981-1993, fue de 0-3 casos. La CRI asociada al sida (CRI+sida) fue infrecuente desde 1983 a 1988. Entre 1989-1991 la incidencia se duplicó año tras año y durante 1992-1993, tuvo un incremento menor que en el periodo anterior.

El predominio masculino observado en la población estudiada (86 vs. 14%) fue más marcado entre los pacientes con CRI+sida (88 vs 12%) que en aquellos con CRI+no sida (65 vs 35%). La mediana de la edad (ME) de la población estudiada fue de 28 años (rango 10-71); 27 (10-48) en las mujeres y 29 (17-71) en los varones. La ME de los pacientes con CRI+sida y CRI+no sida fue de 29 (17-55) y 40 (10-71) años, respectivamente. En 92% de los casos el sida fue la causa predisponente; 65% de ellos eran adictos a drogas por vía endovenosa y 22% varones homosexuales con una ME de 27 (17-40) y 33 (23-55) años, respectivamente. La variedad *neoformans* de *Cryptococcus neoformans* fue el agente causal de 71 (100%) casos de CRI+sida y de 15 (79%) de CRI+no sida. El serotipo B de la variedad *gattii* se aisló en el 21% de los casos de CRI+no sida.

Palabras clave

Criptococosis, Sida, Epidemiología

Study of some epidemiological aspects of 253 cases of cryptococcosis

Summary

Some epidemiological characteristics of 253 cases of cryptococcosis (CRY) diagnosed between 1981 and 1993 in the Muñiz Hospital (MH) of Buenos Aires City, were studied.

The incidence of CRY associated with AIDS (CRY+AIDS) in the MH during 1983-1993, could be divided into 3 periods: between 1983 and 1988 1-3 cases a year were diagnosed; during 1989-91, the number of cases doubled annually and in 1992-93 the annual increment was lower. CRY associated with predisposing causes other than AIDS (CRY+non AIDS) exhibited an annual incidence of 0-3 cases during the whole period studied. CRY was more frequent in males (86%). The difference between sexes was more evident in CRY+AIDS patients (88% males) than CRY+non AIDS ones (65% males). The median age (MA) of the studied population was 28 (range 10-71) years; 27 (10-48) in women and 29 (17-71) in men. CRY+AIDS and CRY+non AIDS patients exhibited a MA of 29 (17-51) and 40 years (10-71), respectively.

AIDS was the predisposing factor in 92% of patients; 65% of them were intravenous drug abusers and 22% homosexual males, with a MA of 27 (17-40) and 33 (23-55) years, respectively.

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* was isolated from all CRY+AIDS and 79% of CRY+non AIDS patients and the *gattii* variety (Serotype B) produced 4 (21%) cases of CRY+non AIDS.

Key words

Cryptococcosis, AIDS, Epidemiology

La criptococosis (CRI) es en el Hospital Muñiz de Buenos Aires (Argentina) (HM), a partir de la eclosión del sida, la micosis sistémica más frecuente. Ocupa el

cuarto lugar entre las infecciones acompañantes en pacientes con sida, detrás de la neumocistosis, la candidiasis bucofaringea y la tuberculosis [1].

Su incidencia entre los pacientes con sida varía en diferentes áreas del planeta, entre el 5-10% en Europa occidental y los Estados Unidos, y mas del 20% en África Central y el sudeste de Asia. En Argentina, según los Organismos Oficiales de Salud Pública, sería del 4,6% [2-4].

El agente causal de la CRI asociada al sida (CRI+sida) es casi exclusivamente *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* mientras que la variedad *gattii*

Dirección para correspondencia:

Dr. Amadeo Javier Bava
Darregueyra 2470 -7° C, 1425 Buenos Aires,
Argentina.
Fax: +54 1 8056308
E-mail: javibava@fmuba.sid.ar

Aceptado para publicación el 27 de febrero de 1996

se recupera en casos no asociados al sida (CRI+no sida) en áreas tropicales y subtropicales del planeta [2, 5].

El propósito de este trabajo es conocer algunas características epidemiológicas de los pacientes con CRI diagnosticados en el HM durante el periodo 1981-1993.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes. Fueron estudiados retrospectivamente 253 casos de criptococosis diagnosticados en el HM durante el periodo 1981-1993.

Análisis de datos. Se preparó una base de datos que contenía año de diagnóstico, edad, sexo, causas predisponentes, factores de riesgo para la infección por VIH y la variedad de las cepas de *Cryptococcus neoformans* aisladas de cada uno de los pacientes.

Diagnóstico de criptococosis. Se basó en la observación microscópica y los cultivos de diferentes materiales clínicos enviados al Laboratorio de la Unidad Micología HM. La metodología empleada es la usada en el mencionado laboratorio para el procesamiento de muestras [6].

Determinación de la variedad de *C. neoformans*. Se realizó en 90 cepas de *C. neoformans* aisladas de igual número de pacientes (71 con CRI+sida y 19 con CRI+no

sida), empleando el medio propuesto por Salkin y Hurd [7]. Las cepas identificadas como variedad *gattii* fueron serotipificadas en el National Institute of Health, Bethesda, USA.

Estadística. Los valores de edad de los casos de ambos sexos de la población general, de los casos de CRI+sida y CRI+no sida fueron comparados con la prueba de X^2 . Las edades de los pacientes adictos a drogas por vía endovenosa y la de los varones homosexuales y heterosexuales promiscuos se compararon mediante el Rank sum test.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, la incidencia anual de la CRI en el HM, fue diferente entre los pacientes con sida y aquellos con otras causas predisponentes.

La incidencia de la CRI+sida atravesó por tres etapas: durante la primera (1983-1988) fue de rara observación (0-3 casos); en la segunda (1989-1991) se duplicaron anualmente los casos hasta un número cercano a los 50 y en la tercera (1992-1993) continuó un aumento paulatino de número de casos, pero menor al del periodo anterior.

El número anual de casos de CRI+no sida se mantuvo entre 0-3 durante el periodo estudiado y no registramos casos desde 1991 (tabla 1).

La mediana de la edad (ME) de 213 pacientes con edad conocida de la población total estudiada fue 28 años (rango: 10-71); 27 años (10-48) en 29 mujeres y 29 (17-71) en 184 varones ($p > 0,1$). En tabla 2 se observa la distribución por edades y sexo, con la mayor parte de los casos ubicados entre 20-39 años de edad (80% de la población total y de los varones y 75% de las mujeres).

La ME en los pacientes con CRI+no sida (15 con la edad conocida) fue 40 (10-71) años y en los pacientes con CRI+sida (198 con edad conocida) 29 (17-55) años ($p < 0,001$). En los pacientes con CRI+no sida la ME de los varones fue 60 años (21-71) y 26 (10-48) en las mujeres ($p < 0,05$); más de la mitad de los varones tenían más de 60 y más del 60% de las

Tabla 1. Distribución anual por sexo y causas predisponentes de 253 casos de criptococosis diagnosticados en el Hospital Muñiz durante el periodo 1981-1993.

Año	Pacientes con criptococosis					Causas predisponentes				% de casos asociados al sida
	Total	V	%	M	%	Sida	No sida	S.D.	N.R.	
1981	2	1	50	1	50	0	1	1	0	0
1982	4	4	100	0	0	0	1	1	2	0
1983	2	2	100	0	0	1	0	0	1	50
1984	1	1	100	0	0	1	0	0	0	100
1985	1	1	100	0	0	0	1	0	0	0
1986	3	1	33,33	2	66,66	1	2	0	0	33,33
1987	4	4	100	0	0	2	0	2	0	50
1988	6	5	83,33	1	16,66	3	1	2	0	50
1989	11	10	90,90	1	9,09	9	2	0	0	81,81
1990	21	18	85,71	3	14,28	20	0	1	0	95,23
1991	49	41	83,67	8	16,32	47	0	0	0	95,91
1992	70	63	90	7	10	70	0	0	0	100
1993	79	68	86,07	11	14,92	79	0	0	0	100
total	253	219	86,56	34	13,43	233	10	7	3	92,09

N.R.: no registrada, S.D.: sin determinar no obstante su búsqueda; V: varones; M: mujeres.

Tabla 2. Distribución por grupos etarios y sexo de 213 pacientes con criptococosis; 198 con criptococosis asociada al sida y 15 con criptococosis asociada a otras causas predisponentes diferentes del sida (no sida).

Grupo etario N° (años)	Criptococosis						Criptococosis + sida						Criptococosis + no sida					
	Total		Varones		Mujeres		Total		Varones		Mujeres		Total		Varones		Mujeres	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
	n = 213		n = 184		n = 29		n = 198		n = 175		n = 23		n = 15		n = 9		n = 6	
< 20	12	5,63	9	4,89	3	10,34	10	5,05	9	5,14	1	4,34	2	13,33	0	0	2	33,33
20-29	103	48,35	89	48,36	14	48,27	100	50,50	88	50,28	12	52,17	3	20	1	11,11	2	33,33
30-39	67	31,44	60	32,60	7	24,13	65	32,82	58	33,14	7	30,43	2	13,33	2	22,22	0	0
40-49	20	9,16	15	8,14	5	17,23	17	8,58	14	8	3	13,04	3	20	1	11,11	2	33,33
50-59	6	2,80	6	3,25	0	0	6	3,03	6	3,42	0	0	0	0	0	0	0	0
> 50	5	2,34	5	2,71	0	0	0	0	0	0	0	0	5	33,33	5	55,55	0	0
Mediana	28 años		29 años		27 años		29 años		31 años		27 años		40 años		60 años		26 años	
Rango	10-71		17-71		10-48		17-55		17-55		21-46		10-71		21-71		10-48	

mujeres menos de 29 años de edad (Tabla 2).

La ME de 85 adictos a drogas por vía endovenosa, la de 30 varones homosexuales y la de siete heterosexuales promiscuos, todos ellos VIH+, fue 27 años (rango: 17-40), 33 (23-55) y 31 (24-54) años, respectivamente (Tabla 3). La diferencia observada entre los adictos a drogas por vía endovenosa y los dos grupos restantes fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución en grupos etarios de 122 pacientes HIV+ con criptococosis.

Grupos etarios (años)	Adictos a drogas por vía endovenosa		Varones homosexuales		Heterosexuales promiscuos	
	n = 85		n = 30		n = 7	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 20	4	4,70	0	0	0	0
20-29	57	67,05	8	26,66	2	28,57
30-39	23	27,05	13	43,33	3	42,85
40-49	1	1,17	6	20	1	14,28
50-59	0	0	3	10	1	14,28
> 50	0	0	0	0	0	0
Mediana	27 años		33 años		31 años	
Rango	17-40		23-55		24-54	

El 86,56% de la población estudiada fueron varones y el 13,43% mujeres. El predominio masculino fue mas evidente entre la población CRI+sida (88,41% vs 11,58%) que en la CRI+no sida (64,70% vs 35,29%). Los tres casos asociadas a linfomas fueron varones y los dos con lupus eritematoso sistémico tratado con corticoides fueron mujeres.

El 92% de los pacientes tuvo al sida como causa predisponente. Las conductas de riesgo para la infección por VIH fueron: adicción a drogas por vía endovenosa en 90 casos (64,75%), homosexualidad en varones en 30 (21,58%), promiscuidad en varones heterosexuales en siete (5,03%), bisexualidad en cuatro (2,87%), adicción a drogas no endovenosas y pareja VIH (+) en un caso (0,71%) cada uno. La combinación de la adicción a drogas por vía endovenosa con homosexualidad, bisexualidad y prostitución se observó en tres (2,15%), dos (1,43%) y un caso (0,71%), respectivamente.

Las causas predisponentes diferentes del sida fueron: linfoma (tres casos), lupus eritematoso sistémico tratado con corticoides (dos casos) y discrasia sanguínea, enfermedad de Hodgkin, embarazo, transplante renal y hepatopatía autoinmune tratada con corticoides (un caso cada una). En siete pacientes VIH- (2,76%), todos ellos varones, el factor favorecedor no pudo establecerse no obstante su búsqueda y en otros tres (1,18%) el mismo no fue registrado.

Todas las cepas aisladas de 71 pacientes con CRI+sida y 15 (79%) de aquellas recuperadas de 19 pacientes con CRI+no sida pertenecieron a la variedad *neoformans*. Cuatro (21%) de las cepas recuperadas de pacientes con CRI+no sida fueron clasificadas como variedad *gattii* y confirmadas serológicamente como serotipo B.

DISCUSIÓN

La CRI es hoy la micosis sistémica mas frecuente entre los pacientes internados en el HM y si se mantiene la tendencia actual, no menos de 80 casos anuales serán

diagnosticados en los próximos años.

La epidemiología de los pacientes con CRI ha variado con el correr de los años. A partir de los años 60 aparecieron nuevas causas de inmunodepresión que actuaban como predisponentes en grupos particulares de enfermos. Por entonces la CRI afectaba varones adultos (3:1), mayores de 30 años (30-50 años) y constituía una "enfermedad señal" que obligaba a la búsqueda de enfermedades subyacentes [8].

En la década del 80, el sida marcó un momento clave en la historia de la CRI, consituyéndose en su causa predisponente más importante, transformando a la CRI en la micosis sistémica más frecuente. Obviamente, muchas de las características epidemiológicas actuales de la CRI se ven influidas por las propias del sida.

La incidencia de la CRI en pacientes con sida en Argentina no ha sido establecida fehacientemente. Según los Organismos Oficiales sería del 4,64% (170 casos de cripto+sida entre 3.658 casos de sida, durante el periodo 1982-93) [3].

Esta cifra nos parece exigua, ya que solamente los casos de CRI+sida diagnosticados en el HM en el mismo periodo suman 233 y en el supuesto de que estos últimos fueran el 100% de los casos de CRI+sida ocurridos en Argentina (cosa que obviamente no es cierta), la incidencia de la CRI en los pacientes con sida sería de 6,86%.

Esta última cifra, similar a la observada en los países desarrollados del planeta, probablemente debamos duplicarla o triplicarla para acercarla más a la realidad [3].

Las proyecciones hechas por los expertos estiman para el año 2.000 cerca de 50.000 casos acumulados de sida en Argentina. Para entonces, si nuestras estimaciones fueran correctas, habría alrededor de 5.000 casos acumulados de CRI en nuestro país.

La escasa cantidad de pacientes con CRI+no sida recopilados en esta serie se debe a lo riesgoso que resulta la internación de pacientes con las causas predisponentes que acompañan a la CRI, en un hospital donde se internan pacientes con infecciones debidas a gérmenes multirresistentes.

Los valores de edad obtenidos en este estudio son menores que los publicados en otras series, tanto de la época anterior al sida como en las más recientes [8, 9]. Las edades son mayores en aquellas series donde predominan los pacientes VIH+ homosexuales sobre los adictos a drogas por vía endovenosa, a la inversa de lo ocurrido en este estudio [10-12].

En Argentina, entre los 3.658 pacientes con sida diagnosticados entre 1981-93, un 40% se ubica entre los 20-29 años y un 75% entre los 20-39 años de edad. En nuestro estudio, el 50,50% y el 83,32% de los pacientes se ubicaron, respectivamente, dentro de estos rangos [3].

La distribución por edades fue diferente entre los pacientes con y sin sida y si bien los valores de edad obtenidos en la población con CRI+sida son influidos por los propios del sida, no son iguales [3].

Ambos extremos de la vida parecen propicios para el desarrollo de CRI, más allá de los 60 años debido a la inmunodepresión propia de esta edad y en los niños por la inmadurez de su sistema inmune. En ambos casos deben sumarse las enfermedades propias de estos grupos etarios y el carácter inmunodepresor de algunos de sus tratamientos.

No obstante, en el presente estudio sólo un paciente era menor de 15 años y 5 fueron mayores de 60 años de edad, todos ellos HIV-. Si bien la CRI+sida en los niños no se ha observado en nuestro hospital, es esperable su presencia en el futuro, debido al incremento de recién

nacidos hijos de madres con sida.

La bibliografía refiere en Estados Unidos y Europa, antes de la aparición del sida, un predominio masculino de 3:1 entre los casos de CRI, que se ha acentuado en la era del sida. En África, esta relación es 2:1, ahora y antes de la aparición del sida, probablemente debido a que en esta región la incidencia del sida es similar en ambos sexos [2,13].

En el HM, el número de mujeres con CRI ha aumentado paralelamente con el de mujeres con sida superando el 15%; la incidencia de mujeres con CRI+sida ha oscilado entre 9-16%, en los últimos 6 años.

La presencia de un número anual estable de casos de CRI+no sida a través del tiempo observada en este estudio, ha sido mencionada en otras series nacionales y extranjeras [10,14].

En la época anterior al sida, el 50-80% de los pacientes con CRI no tenían una causa predisponente evidente, con porcentajes más elevados en Asia y África y más bajos en Estados Unidos y Europa [2]. En nuestra serie estos casos representan el 2,76% de la población total y el 35% de los pacientes con CRI+no sida. Los tratamientos con corticoides constituyen un factor predisponente destacado de la CRI+no sida, ya sea como única

causa o acompañando a enfermedades que por sí solas predisponen a la CRI [14].

Los factores de riesgo para la infección por el VIH han variado a través de los años. En 1987, el 66% de los individuos con sida atendidos en el HM eran varones homosexuales y el 27% adictos a drogas por vía endovenosa. Hoy se han invertido estos valores y el 27% pertenece al primer grupo y 53% al segundo; estas últimas cifras no difieren significativamente de las obtenidas en este estudio [1].

El predominio de *C. neoformans* var. *neoformans* como agente causal exclusivo de la CRI+sida y predominante de la CRI+no sida es similar a lo observado en las regiones templadas del planeta [2,4,13]. El diagnóstico de un caso autóctono argentino de CRI+no sida por *C. neoformans* var. *gattii*, hablaría en favor de la presencia de esta variedad en el medio ambiente en zonas rurales de nuestro país [15].

Bibliografía

- Bava AJ, Arechavala AI, Robles AM *et al.* Criptococosis en nuestro medio (1981-1992). Premio "Alois Bachmann", Academia Nacional de Medicina, 1994.
- Drouhet E, Dupont B. Cryptococcosis. In: Jacobs PH & Nall L. Antifungal Drugs Therapy. Marcel Dekker Inc, New York, 1990: 143-164.
- El SIDA en la Argentina. Periodo 1981-1993. Programa Nacional de Lucha contra el SIDA. Ministerio de Salud y Acción Social.
- Negróni R. Las micosis en el SIDA. Rev Arg Micol 1990, 13: 3-14.
- Sugar A. Overview: Cryptococcosis in patients with AIDS. Mycopathologia 1991, 114: 153-164.
- Negróni R. Unidad de Micología Médica del Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz". Organización y funcionamiento. Rev Arg Infectol 1994, 9: 23-28.
- Salkin IF, Hurd NJ. New media for differentiation of *Cryptococcus neoformans* serotype pairs. J Clin Microbiol 1982, 15: 169-171.
- Lewis JL, Rabinovich S. The spectrum of cryptococcal infection. Am J Med 1972, 53: 315-322.
- Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. Ann Intern Med 1974, 80: 176-181.
- Clark RA, Greer D, Atkinson W *et al.* Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1990, 12: 768-777.
- Chuck SL, Sande MA. Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med 1989, 321: 794-799.
- Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J Infect Dis 1988, 157: 624-628.
- Rippon JW. Criptococosis. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes (3rd Ed). W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1988: 582-609.
- Bava AJ, Negróni R. Estudio de algunas características epidemiológicas de 105 casos de criptococosis diagnosticados en Argentina durante el periodo 1981-1990. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992, 34: 335-340.
- Bava AJ, Negróni R. Estudio del primer caso autóctono argentino de criptococosis por *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii*. Rev Iberoam Micol 1990, 17: 39-42.