

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



**INCIDENCIA, MORTALIDAD Y COSTES DE LA
CRIPTOCOCOSIS EN ESPAÑA DURANTE EL
PERIODO 1997-2018**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

CRISTINA LLORENTE RUBIO

Tutor/a:

Dr. ANTONIO GUERRERO ESPEJO

Valencia, a 11 de mayo de 2021



(Hoja dejada en blanco deliberadamente)



(Hoja dejada en blanco deliberadamente)

Agradecimientos

Especialmente a mi tutor, el Dr. Antonio Guerrero Espejo, por su implicación, paciencia y dedicación demostrada día a día con cada uno de sus alumnos, y por habernos contagiado su pasión por la investigación y actualización constante de nuestro conocimiento.

A cada uno de mis compañeros del Grupo de Investigaciones de Enfermedades Infecciosas, por la ayuda y apoyo incondicional recibido.

A mi familia y amigos, por su confianza y ánimos constantes.

A la universidad, por haberme brindado la oportunidad de recibir una formación de calidad, y a todos mis profesores que a lo largo de 6 años se han implicado en nuestra enseñanza.

Al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, por haberme proporcionado todos los datos necesarios para llevar a cabo este estudio.

Siglas y abreviaturas

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica.

RIC: Rango intercuartílico.

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%.

OR: Odds ratio.

ORa: Odds ratio ajustado.

DS: Desviación Estándar.

RR: Riesgo Relativo.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

DM: Diabetes Mellitus.

SNC: Sistema Nervioso Central.

IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda.

CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

GDR APR: Grupos Relacionados con el Diagnóstico – *All Patients*.

AMM: Asociación de Médicos Mundial.

ECMM: Confederación Europea de Micología Médica.

CoRIS: Cohorte de la Red Española de Investigación del SIDA



TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

MCBS: Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Concepto y etiología	3
Epidemiología	3
Patogenia.....	4
Clínica y comorbilidades	5
Diagnóstico	5
Tratamiento.....	6
Justificación del estudio	7
Hipótesis y objetivos.....	8
Hipótesis	8
Objetivo principal.....	8
Objetivos secundarios.....	8
Material y métodos	9
Fuente de Información. CMBD.....	9
Diseño y población de estudio	9
Análisis estadístico.....	10
Aspectos éticos	13
Resultados	14
Diagnósticos de criptococosis	14
Características generales de los pacientes.....	15
Manifestaciones clínicas de la criptococosis.....	16



Edad y grupos de edad	17
Sexo	19
Incidencia y distribución temporal	20
Distribución geográfica.....	22
Factores de riesgo y comorbilidades.....	23
Mortalidad y letalidad	26
Análisis multivariante	29
Consumo de recursos	30
Tipo de ingreso	30
Tipo de alta	31
Servicio de ingreso	32
Días de estancia	33
Tipo de GRD-AP	33
Costes.....	34
Discusión.....	36
Incidencia y tendencia temporal.....	36
Edad y sexo	37
Distribución geográfica.....	38
Comorbilidades y manifestaciones clínicas.....	38
Mortalidad y letalidad	39
Consumo de recursos	40
Limitaciones del estudio.....	40
Conclusiones.....	42
Bibliografía	43

Índice de figuras, tablas y anexos

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de los diagnósticos de la criptococosis.	14
Figura 2. Porcentajes de las manifestaciones clínicas de la criptococosis.	17
Figura 3. Frecuencias de edad en pacientes con criptococosis.	18
Figura 4. Distribución de pacientes con criptococosis por grupos de edad.	19
Figura 5. Distribución por sexo de los pacientes con criptococosis (porcentajes).	19
Figura 6. Pirámide poblacional distribuida por sexo y edad.	20
Figura 7. Frecuencia anual de los casos de criptococosis entre 1997-2018.	21
Figura 8. Incidencia de criptococosis por millón de habitantes y año, y su distribución por sexos.	22
Figura 9. Mapa de incidencias de periodo de criptococosis por CCAA.	23
Figura 10. Frecuencias de los factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con criptococosis.	24
Figura 11. Tendencia temporal de la incidencia media anual por millón de habitantes de la criptococosis y el VIH.	25
Figura 12. Nivel de severidad en pacientes fallecidos y no fallecidos.	26
Figura 13. Riesgo de mortalidad en pacientes fallecidos y no fallecidos.	27
Figura 14. Incidencia de la mortalidad anual por millón de habitantes en pacientes ingresados por criptococosis.	27
Figura 15. Porcentajes de exitus y supervivientes en ingresos por criptococosis.	28
Figura 16. Evolución anual de la letalidad específica de la criptococosis.	28
Figura 17. Porcentajes de los diferentes tipos de ingreso.	31
Figura 18. Porcentajes de los tipos de alta en pacientes con criptococosis.	32
Figura 19. Porcentajes de los servicios de ingreso de los pacientes con criptococosis.	32
Figura 20. Días de estancia hospitalaria. Frecuencias.	33
Figura 21. Tipo de GRD-APR de los ingresos por criptococosis.	34

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla de frecuencias y porcentajes de las características generales de los pacientes.	15
Tabla 2. Tabla de frecuencias y porcentajes de las características generales de los pacientes (continuación).	16
Tabla 3. Tabla de frecuencias de las principales comorbilidades por grupos etarios.	24
Tabla 4. Tabla de frecuencias de las principales comorbilidades por grupos etarios (continuación).	25

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado de los principales predictores de éxitos.	29
Tabla 6. Análisis bivariado y multivariado de los principales predictores de éxitos (continuación).....	30

Índice de anexos

Anexo 1. Tabla de codificación de las variables de presentación clínica de criptococosis.....	47
Anexo 2. Tabla de codificación de las variables de presentación clínica de criptococosis (Continuacion).	48
Anexo 3. Codificación de los factores de riesgo y comorbilidades.	49
Anexo 4. Tabla de frecuencias y porcentajes de las manifestaciones clínicas.....	56
Anexo 5. Tabla de frecuencias y porcentajes de los grupos de edad.	56
Anexo 6. Tabla de la frecuencia anual e incidencia anual por millón de habitantes de la criptococosis.....	57
Anexo 7. Tabla de frecuencias anuales e incidencias anuales por sexo de la criptococosis.....	57
Anexo 8. Tabla de frecuencias anuales e incidencias anuales por sexo de la criptococosis (Continuación).	58
Anexo 9. Tabla de Frecuencia e incidencia media anual del periodo por CCAA.	58
Anexo 10. Tabla de Frecuencia e incidencia media anual del periodo por CCAA (Continuación).....	59
Anexo 11. Tabla de frecuencias e incidencia de la criptococosis y el VIH.	59
Anexo 12. Tabla de frecuencias de exitus e incidencias de la mortalidad anuales, en pacientes ingresados por criptococosis.....	60
Anexo 13. Tabla del número de exitus/año y tasa anual de letalidad específica la criptococosis.....	60
Anexo 14. Tabla del número de exitus/año y tasa anual de letalidad específica la criptococosis (Continuación).	61
Anexo 15. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus. ..	61
Anexo 16. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 1).	62
Anexo 17. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 2).	63
Anexo 18. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 3).	64
Anexo 19. Tabla de frecuencias del nivel de severidad	65
Anexo 20. Tabla de frecuencias del riesgo de mortalidad.....	65
Anexo 21. Tabla de frecuencias y porcentajes del tipo de ingreso.....	65
Anexo 22. Tabla de frecuencias y porcentajes del tipo de alta.....	66



Anexo 23. Frecuencias y porcentajes de los servicios de ingreso, en los ingresos con criptococosis a partir del año 2005.	66
Anexo 24. Frecuencias y porcentajes de los servicios de ingreso, en los ingresos con criptococosis a partir del año 2005 (Continuación).	67

Resumen

Introducción: La criptococosis es una infección oportunista con baja incidencia en Europa, causada por levaduras encapsuladas del género *Cryptococcus*.

Objetivos: Analizar la incidencia y mortalidad de la criptococosis, en los ingresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud español, entre los años 1997-2018.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, de los ingresos hospitalarios, en los hospitales españoles entre 1997-2018, con diagnóstico de criptococosis, en cualquiera de sus manifestaciones, a partir del CMBD, según la codificación CIE-9-MC y CIE-10.

Resultados: La mediana de edad fue de 42 años (RIC 22 años), con predominio del sexo masculino y un RR de 2,97. La incidencia media anual fue de 2,84 casos por millón de habitantes (IC95% 2,73-2,95), con una tendencia descendente. La letalidad fue del 22,58% (IC95% 19,55-25,92), siendo los principales factores independientes predictores del exitus la disfunción cardiovascular (ORa 12,82; IC95% 3,8-43,7), estado de alteración de la conciencia (ORa 11,26; IC95% 2,3-55,1) y la disfunción hepática (ORa 6,89; IC95% 1,6-29,6) y como factor protector la estancia hospitalaria >10 días (ORa 0,47; IC95% 0,2-0,6). El coste total de los ingresos con criptococosis ascendió a 40 313 639,53€.

Conclusiones: La incidencia de criptococosis en España ha disminuido significativamente desde 1997 hasta el 2018. La letalidad se mantiene alta. Los factores independientes asociados a mayor mortalidad fueron, la disfunción cardiovascular, los estados de alteración de la conciencia y la disfunción hepática.

Palabras clave: Criptococosis, meningitis criptocócica, *Cryptococcus Neoformans*, *Cryptococcus Gatti*, epidemiología, mortalidad, costes, España.

Abstract

Introduction: Cryptococcosis is an opportunistic infection, with low incidence in Europe, caused by encapsulated yeasts of *Cryptococcus* genus.

Objectives: To analyze the incidence and mortality due to cryptococcal infection, in hospital admissions in Spanish National Health System, from 1997 to 2018.

Methods: An observational and retrospective study was carried out, of hospital admissions in Spanish hospitals between 1997 and 2018, with cryptococcosis diagnosis, in CMBD database, according to CIE-9-MC and CIE-10 codes.

Results: The median age was 42 years (IQR 22 years), with a male predominance and a RR of 2.97. The mean annual incidence was 2.84 cases per million population (CI95% 2.73-2.95), with a decreasing trend. Case fatality was 22.58% (CI95% 2.73-2.95), with cardiovascular dysfunction (aOR 12.82; CI95% 3.8-43.7), altered consciousness (aOR 11.26; CI95% 2.3-55.1) and liver dysfunction (aOR 6.89; CI95% 1.6-29.6) as the main independent predictors of exitus, and hospital stay >10 days as a protective factor (aOR 0.47; CI95% 0.2-0.6). The total cost of cryptococcosis admissions amounted to 40,313,639.53€.

Conclusions: The incidence of cryptococcosis in Spain has decreased significantly from 1997 to 2018. Case fatality remains high. Independent factors associated with higher mortality were cardiovascular dysfunction or liver dysfunction, and altered states of consciousness.

Key words: *Cryptococcus*, cryptococcal meningitis, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, epidemiology, mortality, costs and cost analysis, Spain.

Introducción

Concepto y etiología

La criptococosis es una de las infecciones fúngicas oportunistas más prevalentes a nivel mundial (1). Causada por un grupo de levaduras encapsuladas del género *Cryptococcus* (2). La puerta de entrada de la infección es la vía aérea superior con la posterior colonización y diseminación desarrollándose la enfermedad en diferentes sistemas, abarcando una gran variedad de manifestaciones clínicas, pudiendo así clasificarse en función de su localización.

Se han aislado dos especies del género *Cryptococcus* en el ser humano, *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus Gatti* (primer caso en España descrito en 2003 (3)). A nivel europeo es más prevalente el *Cryptococcus neoformans* y en España concretamente los serotipos A y D, que se corresponde con *gubrii* y *neoformans* respectivamente, teniendo mayor prevalencia el serotipo A (4). Los diferentes cuadros clínicos que produce la criptococosis son comunes a numerosos patógenos más prevalentes en nuestro medio (5).

Epidemiología

La criptococosis es una enfermedad con baja incidencia a nivel mundial, pero a la vez es una de las micosis con mayor mortalidad. Los países europeos que mayor número de casos registraron en la encuesta europea de la ECMM fueron, Francia, Italia y Alemania; España fue el quinto en frecuencia (4).

Hay escasos estudio que estimen la incidencia de la enfermedad en España, en el estudio de Colom MF *et al.* se estima la incidencia en 0,5 casos por millón de habitantes y año, pero advierten de que puede estar infraestimada (6).

Del conjunto de casos nuevos de criptococosis, se estima en Europa que el 65% padece meningitis criptocócica o criptococosis meningocerebral. La meningitis

criptocócica es más común entre paciente con coinfección por el VIH, por ello en aquellas regiones con alta incidencia de VIH, escasa cobertura sanitaria y/o dificultades socioeconómicas, se registrará una mayor incidencia de criptococosis, esto ocurre en los países en vías de desarrollo. En la década de 1980, se produjo un aumento en la incidencia de la enfermedad debido a la aparición del VIH (7), ya a comienzos de la década de 1990 con la aparición de los tratamientos antirretrovirales de alta actividad, la incidencia tomó una tendencia descendente (8).

La mayor parte de las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis se extrapolan de estudios realizados con una muestra poblacional de pacientes VIH positivos (9), pero cada vez hay más estudio en pacientes no VIH o en poblaciones mixtas.

La letalidad varía mucho en función de la edad de los pacientes, así en Brasil la letalidad en adultos se encuentra entre 45-65% (10), mientras que la letalidad descrita en población pediátrica (<19 años) en un estudio realizado en Estados Unidos, es de 9,5% (10). La mortalidad se describe como alta en numerosos estudios, pero no definen un valor para la criptococosis general.

Patogenia

La infección se produce por inhalación de la propia levadura desecada o de sus esporas, que se han encontrado en árboles, tierra contaminada y excrementos de aves. Una vez el patógeno llega a la vía aérea inferior, es capaz de permanecer allí años sin producir ningún síntoma, especialmente en paciente inmunocompetentes. Las esporas o las levaduras, interaccionan con los macrófagos alveolares, provocando una primoinfección pulmonar, que en la mayoría de los casos suele presentarse con lesiones pulmonares autolimitadas, o bien como neumonía autolimitada (11).

En pacientes inmunocomprometidos hay más probabilidad de diseminación vía hematogena a diferentes órganos, con especial predilección por el SNC,

produciendo meningitis (12). Atraviesan la barrera hemato-encefálica a través de los capilares corticales, gracias a su cápsula polisacárida y su pH excesivamente alcalino, lo que dificulta la unión complemento anticuerpo(13).

Clínica y comorbilidades

En función del aparato o sistema afectado, podemos clasificar la enfermedad en 5 presentaciones clínicas, según el CIE-10: meníngea, pulmonar, cutánea, ósea y diseminada.

La presentación clínica más frecuente es la meningitis criptocócica, predominantemente en pacientes inmunocomprometidos, aunque también se han descrito numerosos casos en inmunocompetentes (14). Sus síntomas de presentación más frecuentes son la cefalea y la fiebre (6); en la presentación pulmonar la mayor parte de los pacientes se mantienen asintomáticos; en la criptococosis ósea y cutánea los síntomas son muy variados, registrándose más casos en inmunocompetentes en el caso de la forma cutánea (15).

La criptococosis diseminada se define como la afectación de al menos dos órganos (16) (17).

Los factores de riesgo y comorbilidades más encontrados en estos pacientes son todos aquellos que comprometen el sistema inmune, tales como VIH, trasplante de órgano sólido y tratamiento inmunosupresor, además de DM (19), neoplasias malignas y cirrosis (18).

Diagnóstico

La sospecha clínica junto con hallazgos radiológicos, si existe afectación pulmonar, no es suficiente para diagnosticar la criptococosis, el diagnóstico de confirmación se establece al aislar el criptococo en una muestra del paciente. La levadura se suele aislar en muestras pulmonares (esputo, lavado broncoalveolar o biopsia), en sangre o LCR. Se puede detectar en cultivos agar-sangre, por fijación

en tinta o por el test de detección del antígeno criptocócico (prueba de aglutinación en látex), entre otros. En pacientes inmunocomprometidos se debe estudiar la presencia de infección diseminada (20).

El no diagnóstico o diagnóstico tardío se asocia con una mayor mortalidad a 90 días en pacientes seronegativos (21).

Tratamiento

En pacientes no inmunocomprometidos el tratamiento será necesario en aquellos casos asintomáticos en lo que se demuestre el compromiso pulmonar o en los casos con sintomatología presente. En estos pacientes que presenten únicamente afectación pulmonar, con punción de LCR negativo para criptococosis, se administrará una pauta de fluconazol 400mg/día de 6 a 12 meses (22).

En cambio, las guías clínicas para el tratamiento de la criptococosis, tienen pautas diferentes a la anterior en pacientes con coinfección por VIH, con afectación del SNC o con infección diseminada. Dividen la terapia en tres fases: inducción 2-4 semanas (Anfotericina B 0,7mg/kg iv. + 5-fluocitosina 25mg/kg vo), consolidación 8 semanas (fluconazol 800mg/día) y mantenimiento 6-12 meses (fluconazol 200-400mg/día) (20).

El tratamiento en pacientes inmunodeprimidos ha de pautarse a la mínima sospecha de infección, ya que se ha demostrado que el retraso del tratamiento se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad (23) (24).

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es actualmente la única forma de prevención de las infecciones fúngicas oportunistas en pacientes seropositivos (22).

Justificación del estudio

Existe limitada información en la literatura científica, en relación al análisis de la incidencia, mortalidad y costes de la criptococosis en nuestra población de estudio. Por consiguiente, hemos creído conveniente analizar la incidencia y mortalidad de dicha enfermedad en la población española, ya que no hemos encontrado estudios actualizados de dichos parámetros en referencia a España, así como las características de los ingresos hospitalarios y de los pacientes con diagnóstico de criptococosis. Al mismo tiempo, se analizaron los costes derivados de los ingresos hospitalarios, análisis no encontrado en los estudios con una población semejante a la nuestra.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La incidencia y mortalidad de la criptococosis en España ha disminuido y puede ser diferente a la hallada en estudios previos al analizarla en cohortes de grandes poblaciones.

Objetivo principal

Analizar la incidencia y mortalidad de los ingresos hospitalarios en el Sistema Nacional de Salud español, entre los años 1997-2018.

Objetivos secundarios

- Estimar la incidencia con respecto al sexo y edad, y su tendencia temporal.
- Valorar la evolución temporal de la incidencia de la criptococosis en España y su distribución geográfica por CCAA.
- Describir los factores de riesgo y comorbilidades más frecuentes en los pacientes ingresados por criptococosis.
- Calcular la tasa de mortalidad y la letalidad de la criptococosis.
- Examinar mediante análisis multivariante, los factores de riesgo y comorbilidades que se asocien al exitus intrahospitalario.
- Estimar coste medio y el coste total de los ingresos con criptococosis.

Material y métodos

Fuente de Información. CMBD

La información recogida para el estudio, se obtuvo de manera anonimizada, a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta hospitalaria, a través del Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS).

Los diagnósticos se clasificaban como principal y secundarios, codificados de acuerdo al CIE-9 y CIE-10. El diagnóstico principal es aquel que ha motivado el ingreso hospitalario del paciente, según el juicio del profesional médico, y los secundarios son aquellos que el paciente ya poseía y/o aquellos diagnosticados durante el ingreso.

El CMBD es una base de datos poblacional, que recoge información referente al ámbito demográfico (edad, sexo, CCAA...) y clínico (diagnósticos, procedimientos...) de cada ingreso hospitalario al alta, siendo la base de datos más amplia en el Sistema Nacional de Salud español. También recoge las características que describen cada ingreso (tipo de ingreso y de alta, días de estancia, servicio...) y sus costes. Se realiza por norma en cada ingreso al alta en todos los hospitales públicos desde 1997, en Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada se amplía a la actividad ambulatoria desde 2004 y desde 2015, también en centros públicos de atención especializada (25) y centros del sector privado (26). Los datos son recogidos por los diferentes centros y enviados anualmente al MSCBS.

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, en la población española ingresada en el conjunto de hospitales españoles en el periodo comprendido entre 1997 y 2018, con diagnóstico de criptococosis al alta. Se definió ingreso con criptococosis, todas aquellas hospitalizaciones cuyo

diagnóstico principal o secundario al alta, estuviera codificado en el CMBD de acuerdo a los código del CIE-9-MC (1997-2005) y del CIE-10 (2016-2018) correspondientes a dicha enfermedad. Así mismo se seleccionaron los código de acuerdo a las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad (meningocerebral, pulmonar, ósea, cutánea, diseminada y otras criptococosis/no especificada). En el CIE-10 ya se clasifica la enfermedad de acuerdo a su presentación clínica, es por esto que los códigos diagnósticos registrados entre 1997-2015, correspondientes al CIE-9-MC, se recodificaron en “Manifestaciones clínicas” para agruparlos de acuerdo a los códigos de la actual clasificación y crear las siguientes variables: Meningitis criptocócica/Criptococosis meningocerebral; Criptococosis pulmonar; Criptococosis cutánea; Criptococosis ósea; Criptococosis diseminada; Otras criptococosis/Criptococosis no especificada (Anexos 1-2).

Se incluyeron en el estudio todos los ingresos hospitalarios cuyo diagnóstico principal o secundarios estuvieran codificados como criptococosis, en cualquiera de sus presentaciones clínicas, en base al CIE-9 y CIE-10.

Se excluyeron del estudio todos los pacientes cuyo “Tipo de alta” hospitalaria (no sé cómo poner esto si entre corchete o cómo) estuviera codificado con el número 2, que se corresponde con “Traslado a otro hospital”, excepto para el análisis del coste, tipo de ingreso, tipo de alta, servicio de ingreso, días de estancia, reingreso y valor del peso español.

Análisis estadístico

Los sujetos de estudio fueron todos aquellos ingresos con diagnóstico de criptococosis. Se descartaron del análisis los ingresos cuyo tipo de alta correspondía con traslado a otro hospital, para evitar pacientes repetidos, excepto para algunos cálculos llevado a cabo en base a las hospitalizaciones por la enfermedad. Se codificaron los ingresos como “Primario primero” y “Primario

último”, para estudiar el primero y último ingreso de cada diagnóstico con criptococosis.

Se analizó la presencia de datos incongruentes o perdidos en cada variable para excluirlos del análisis.

Las principales variables de trabajo fueron:

- Variable dependientes
 - Exitus al alta: cualitativa binaria.
 - Coste y peso español: cuantitativa continua.
 - Días de estancia: cuantitativa discreta.
- Variables independientes
 - Sexo (1-masculino; 2-femenino; 3-no especificado; 9-indeterminado): cualitativa nominal.
 - Edad en años al alta: cuantitativa discreta.
 - Grupos de edad (como variable transformada: niños 0-1; niños >1-14; adultos 15-44; adultos 45-64; mayores de 65-74; mayores >74): cuantitativa discreta.
 - Código de identificación: cualitativa
 - Códigos de comunidades autónomas: cualitativa nominal.
 - Año de ingreso: cualitativa ordinal.
 - Servicio de ingreso: cualitativa nominal.
 - Tipo de ingreso, de alta y destino de alta: categóricas.
 - Comorbilidades y manifestaciones clínicas (codificadas como 0= no 1=sí): cualitativas binarias.

Las variables edad, grupo de edad, sexo, manifestaciones clínicas, incidencia, CCAA y comorbilidades se analizaron con el primer ingreso (primario primero) del paciente con criptococosis. Mientras que mortalidad, letalidad, nivel de severidad y riesgo de mortalidad se analizaron con el último ingreso (primario último).

La población de estudio, se consideró para los cálculos de incidencia anual media, como dinámica estable durante el periodo de estudio (1997-2018), con una población media anual de 44 241 142,18 habitantes. La información referente a la

población, para el cálculo de las tasas de incidencia y mortalidad, se obtuvo del registro poblacional del Instituto Nacional de Estadística (INE). A partir del conjunto de pacientes ingresados con la enfermedad, se calculó la tasa de incidencia por 1 000 000 de habitantes a nivel estatal y regional, así como su distribución por sexos a nivel nacional.

Se crearon nuevas variables a partir de los diagnósticos principales y secundarios, para el análisis de los factores de riesgo y comorbilidades de la criptococosis: VIH, DM (diabetes mellitus), trasplante, neoplasias malignas, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad reumática, trastornos inmunitarios, insuficiencia medular/neutropenia, alcoholismo, esteroides sistémicos, malnutrición, CID (coagulación intravascular diseminada), insuficiencia respiratoria aguda, disfunción cardiovascular, disfunción hepática, disfunción renal, hidrocefalia, epilepsia, estados de alteración de la conciencia y absceso cerebral (Anexo 3).

Al realizar la estimación de la mortalidad, letalidad, nivel de severidad y riesgo de mortalidad, se tuvo en cuenta el último ingreso de los pacientes. Se calculó la letalidad y la mortalidad específicas de la enfermedad, únicamente teniendo en cuenta a los pacientes cuyo diagnóstico principal fue criptococosis. El nivel de severidad y riesgo de mortalidad se calcularon a partir de 2004, ya que antes no se recogía en el CMBD.

Se estudió las tendencias temporales de las siguientes tasas: de la incidencia global y por sexos de la criptococosis, de la incidencia del VIH en los pacientes con criptococosis y de la mortalidad y letalidad por la enfermedad.

Para el estudio del tipo de ingreso y alta, servicio de ingreso, costes y peso español se tuvo en cuenta el conjunto de las hospitalizaciones con diagnóstico de criptococosis. Para el estudio de costes y del peso español se excluyó todo valor igual a cero.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 23 y Excel. Se realizó un análisis univariado de las variables cualitativas y cuantitativas, describiendo las variables cualitativas con tablas de frecuencias (frecuencias y porcentajes), y

gráficos (de barras y circulares); las variables cuantitativas se explicaron a través del cálculo de las medidas de tendencia central y de dispersión, en función de su distribución. El análisis de la normalidad se realizó a través el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de medias de dos muestras independientes se usó la prueba T, y para aquellas con más de dos categorías se usó ANOVA de Welch.

La comparación entre dos variables cualitativas, análisis bivariado, se realizó a través de la prueba del chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para todos los contrastes bivariantes se aceptó $p < 0,05$. Para el análisis multivariante, mediante regresión logística binaria, se tuvo en cuenta las variables independientes asociadas al exitus hospitalario con $p < 0,1$ y cuando el número de fallecimientos era de 10 o más. Se analizaron con el método "incluir". Se estimó la odds-ratio ajustada (ORa) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Aspectos éticos

Este estudio se realizó siguiendo los principios básicos de la investigación médica, Declaración de Helsinki (octubre 2013) de la AMM (Asociación de Médico Mundial) (27), respetando los principios legales de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (28), así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria.

Los datos de carácter personal fueron anonimizados y codificados por el Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social antes de ser proporcionados al grupo investigador, firmándose un compromiso de confidencialidad de no difusión de datos a terceras personas.

Resultados

Diagnósticos de criptococosis

A partir de los datos obtenidos del CMBD, se obtuvo el número de hospitalizaciones con criptococosis y el número de pacientes ingresados por la enfermedad. Se registraron al alta, 4045 hospitalizaciones con criptococosis (diagnóstico principal y secundario) en España, entre 1997 y 2018, de las cuales se eliminaron aquellas cuyo tipo de alta se describía como "traslado a otro hospital" (152 hospitalizaciones), para evitar sobreestimar los resultados. De entre los 3893 ingresos con criptococosis, 987 fueron causados por la misma (diagnóstico principal). Se seleccionó el primer ingreso de cada paciente, teniendo en cuenta el número de historia clínica recodificada, quedando 2762 pacientes ingresados con criptococosis, de entre los que se distinguen 937 pacientes que ingresaron a causa de la criptococosis. Por último atendiendo al número de fallecidos, 566 fallecieron con la enfermedad (diagnóstico principal o secundario), siendo 166 los pacientes fallecidos atribuibles a la criptococosis (Figura 1).



Figura 1. Diagrama de flujo de los diagnósticos de la criptococosis.

Características generales de los pacientes

Tabla 1. Tabla de frecuencias y porcentajes de las características generales de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Varón	2050	74,2
Mujer	711	25,7
Grupos de edad (n=2747)		
Lactante	6	0,2
Niño	15	0,5
Adulto joven	1538	55,7
Adulto	703	25,5
Mayor	268	9,7
Anciano	232	8,4
Manifestaciones clínicas		
Meníngea	1461	52,9
Pulmonar	91	3,3
Cutánea	11	0,4
Ósea	5	0,2
Diseminada	36	1,3
Otras/no especificada	1158	41,9
Factores de riesgo y comorbilidades		
VIH	1762	63,8
DM	239	8,7
Trasplante	165	6,0
Neoplasias malignas	209	7,6
Enfermedad hepática crónica	148	5,4
Enfermedad renal crónica	152	5,5
Enfermedad reumática	42	1,5

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; DM: diabetes Mellitus.

1 Sólo se incluyeron aquellas que representaron > 1%

2 Sólo se incluyeron para este apartado los pacientes ingresados por sepsis

Tabla 2. Tabla de frecuencias y porcentajes de las características generales de los pacientes (continuación).

	Frecuencia	Porcentaje
Factores de riesgo y comorbilidades		
Trastornos inmunitarios	35	1,3
Insuficiencia medular/neutropenia	179	6,5
Alcoholismo	147	5,3
Esteroides sistémicos	14	0,5
Malnutrición	64	2,3
Insuficiencia respiratoria aguda	229	8,3
Disfunción cardiovascular	65	2,4
Disfunción hepática	76	2,8
Disfunción renal	49	1,8
Hidrocefalia	46	1,7
Epilepsia	92	3,3
Estados de alteración de la conciencia	51	1,8
Absceso cerebral	12	0,4

1 Sólo se incluyeron aquellas que representaron > 1% .

2 Sólo se incluyeron para este apartado los pacientes ingresados por sepsis.

Manifestaciones clínicas de la criptococosis

Los 2762 pacientes con criptococosis se clasificaron en 6 grupos, según el aparato o sistema afectado (Figura 2).

El grupo con mayor presencia fue la meningitis criptocócica, diagnosticada en 1461 casos, seguido de otras formas de criptococosis con 1158 casos. Los menos frecuentes fueron, la criptococosis pulmonar (91 casos), criptococosis diseminada (36 casos), criptococosis cutánea (11 casos) y por último la criptococosis ósea (5 casos) (Anexo 4).

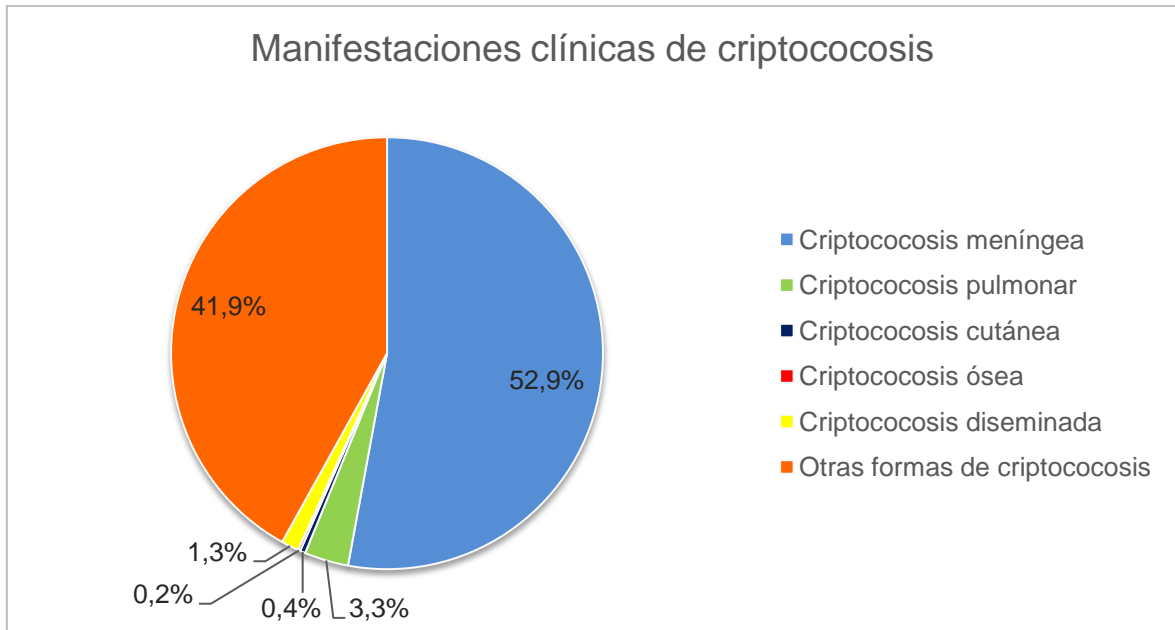


Figura 2. Porcentajes de las manifestaciones clínicas de la criptococosis.

Edad y grupos de edad

La media de edad de los 2762 paciente ingresados con la criptococosis fue de 44,58 años con una desviación estándar de 16,54 años. La mediana de edad fue de 42 años con un RIC de 22 años. El percentil 25 se situó en 35 años y el percentil 75 en 57 años. El valor de la edad mínima fue de 0 años, mientras que la máxima fue de 96 años.

En la figura 3, se puede observar como la mayoría de los casos se sitúan en el grupo de edad comprendido entre 27-48 años.

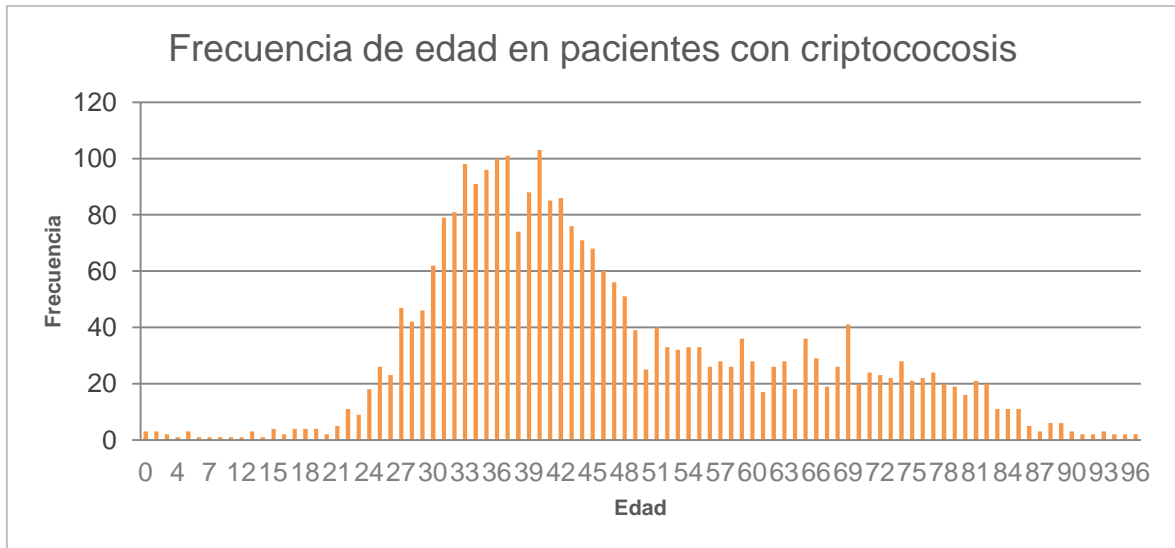


Figura 3. Frecuencias de edad en pacientes con criptococosis.

Las medias de edad entre las diferentes manifestaciones clínicas de la criptococosis fueron: meningitis criptocócica 43,74 años, criptococosis pulmonar 57,42 ($\pm 13,889$ años, criptococosis cutánea 53 ($\pm 18,82$) años, criptococosis ósea 36,6 ($\pm 19,83$) años, la forma diseminada 49,58 ($\pm 14,74$) años y el grupo en el que se engloban otras formas de criptococosis tuvo una media de edad de 49,19 ($\pm 18,51$) años. Al realizar la comparación de medias, resultó existir una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre las medias de edad de las manifestaciones clínicas.

Se dividió a los pacientes en seis grupos de edad: lactantes (<1 año) con 6 pacientes, niños (1-14 años) con 15 pacientes, adultos jóvenes (15-44 años) fue el grupo con mayor frecuencia con 1538 pacientes, adultos (45-64 años) con 703 pacientes, mayores (65-74 años) con 268 pacientes y ancianos (>74 años) con 232 pacientes (Figura 4) (Anexo 5).

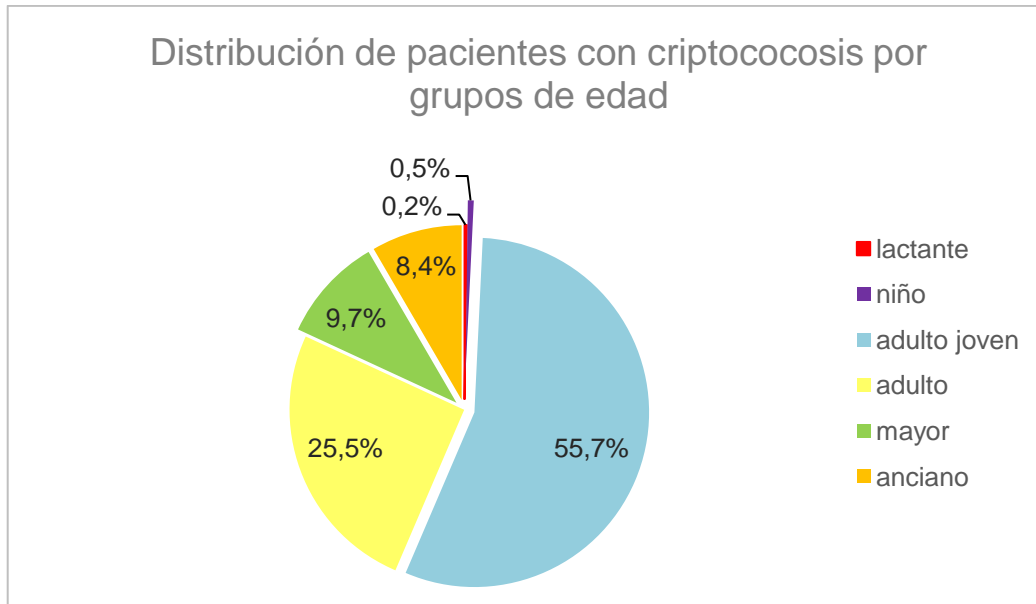


Figura 4. Distribución de pacientes con criptococosis por grupos de edad.

Sexo

En la distribución de la criptococosis por sexos, destaca el alto porcentaje de varones 74% (2050 pacientes), frente al 26 % (711) de mujeres (Figura 5). En 1 caso el sexo fue indeterminado.

Distribución por sexo de los pacientes

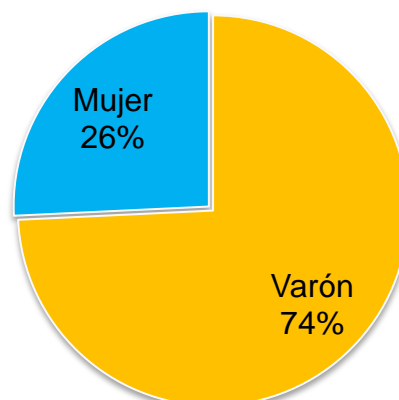


Figura 5. Distribución por sexo de los pacientes con criptococosis (porcentajes).

La pirámide poblacional evidenció un pico con mayor frecuencia en el grupo de adultos jóvenes, siendo más significativo en los varones (Figura 6).

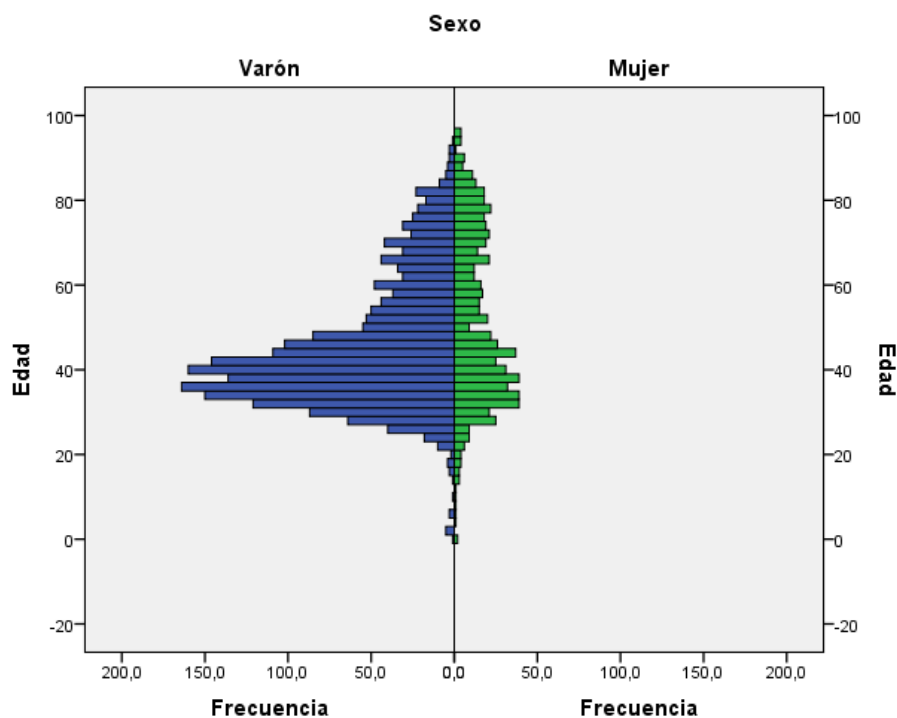


Figura 6. Pirámide poblacional distribuida por sexo y edad.

La diferencia de la media de edad en mujeres, 50,99 ($\pm 19,81$), fue superior a la de los varones, 45,05 ($\pm 14,95$).

Incidencia y distribución temporal

La incidencia media anual, a nivel nacional, de la criptococosis durante los 22 años de periodo de estudio (1997-2018), fue de 2,84 casos por millón de habitantes y año (IC 95% 2,73-2,95) (Figura 8). Se calculó la incidencia en dos periodos de estudio diferentes: el primer periodo de 1997 a 2007 resultó tener una incidencia de 3,6 casos por millón de habitantes (IC 95% 3,43-3,78); en el segundo periodo de 2008 a 2018 se redujo significativamente a 2,15 casos por millón de habitante (IC 95% 2,02-2,28) ($p < 0,001$).

Se objetiva como la tendencia temporal de los casos de criptococosis ha ido disminuyendo a lo largo de los años de estudio, siendo su frecuencia máxima de 222 casos en 1997, y la mínima en 2015 con 77 casos (Figura 7) (Anexo 6).

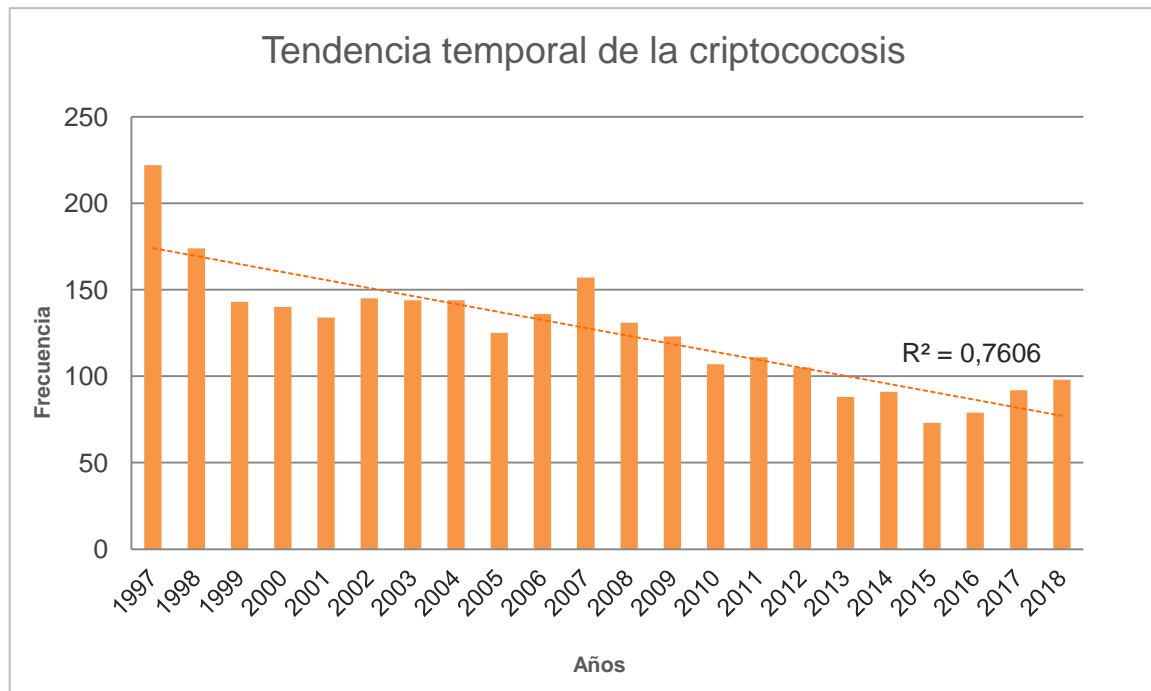


Figura 7. Frecuencia anual de los casos de criptococosis entre 1997-2018.

Se analizó la incidencia media anual distribuida por sexos. La incidencia media anual en los varones fue de 4,25 casos por millón de habitantes (IC 95% 4,10-4,47), mientras que en las mujeres fue notablemente menor, siendo de 1,44 casos por millón de habitantes (IC 95% 1,34-1,55). En ambos casos se observó una tendencia descendente, más marcada en los varones ($R_2 = 0,798$) al igual que en la incidencia media anual total con un coeficiente de determinación (R_2) de 0,819 (Figura 8) (Anexos 6-8). El riesgo relativo (RR) varón/mujer fue de 2,14.

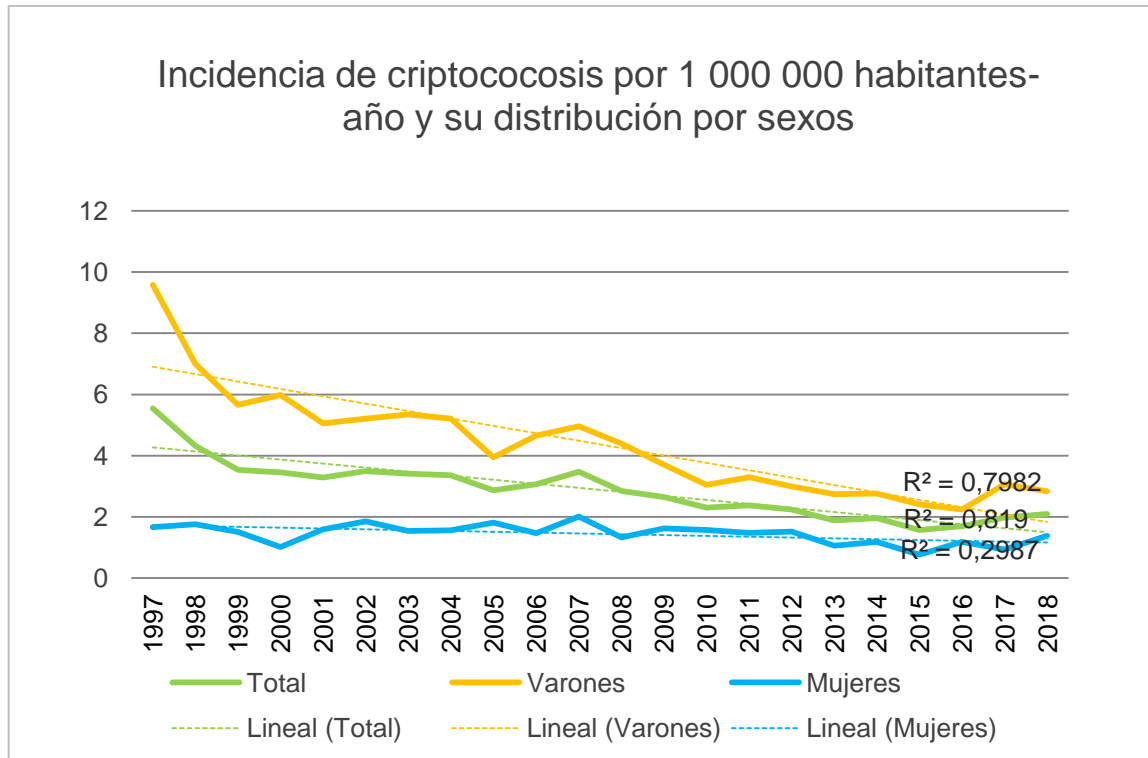


Figura 8. Incidencia de criptococosis por millón de habitantes y año, y su distribución por sexos.

Distribución geográfica

Se estudió la distribución por comunidades y ciudades autónomas (CCAA) de los pacientes con diagnóstico de criptococosis, así como su incidencia media de periodo por 100 000 habitantes. La CCAA que presentó mayor frecuencia fue Cataluña con 611 casos, seguida de Andalucía con 408 casos y Madrid con 337 casos. Las que menor frecuencia registraron fueron La Rioja, Ceuta y Melilla, con 10, 6 y 3 casos respectivamente (Anexo 9-10).

Teniendo en cuenta la incidencia del periodo por CCAA el orden cambia con respecto a la frecuencia. La CCAA con mayor incidencia media de periodo por 100 000 habitantes, fue Baleares con 12,53 casos, seguida de Canarias y Cataluña con 9,41 y 8,92 casos respectivamente. Las regiones con menor incidencia media de periodo fueron La Rioja con 3,41 casos por 100 000 habitantes y Castilla la Mancha con 1,81 casos por 100 000 habitantes (Figura 9).



Figura 9. Mapa de incidencias de periodo de criptococosis por CCAA.

Factores de riesgo y comorbilidades

Los factores de riesgo y comorbilidades relacionadas con la criptococosis, se estudiaron a partir de los pacientes con diagnóstico de criptococosis tanto principal como secundario, partiendo de una muestra de 2762 pacientes (Figura 1).

Los factores de riesgo más frecuentes fueron el VIH con 1762 casos (63,8%), la DM con 239 casos (8,7%) y la insuficiencia respiratoria aguda con 229 casos (8,3%) (Figura 10).

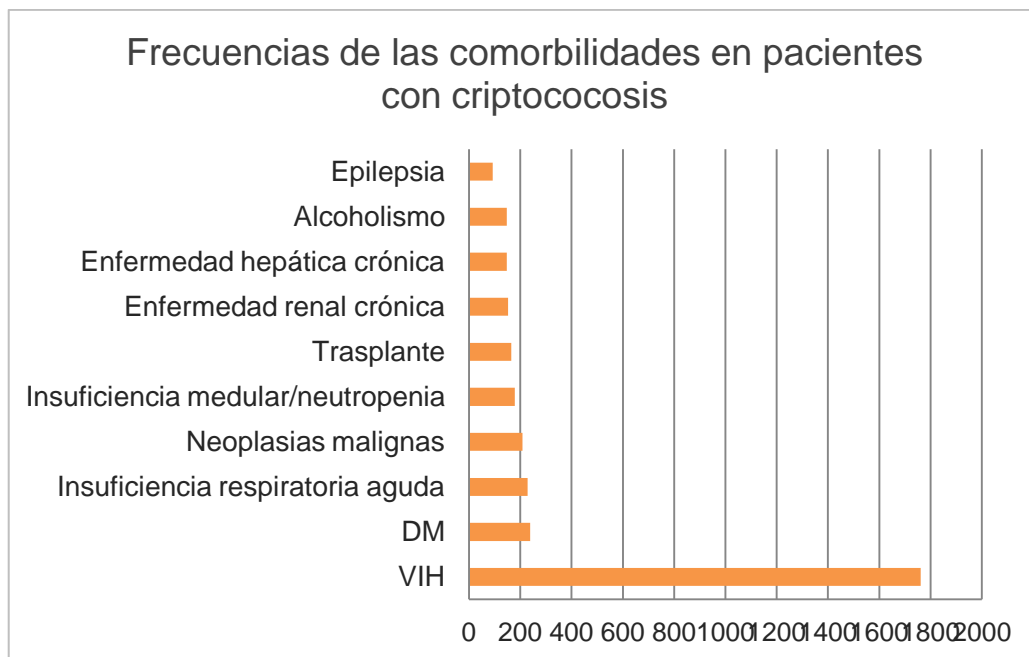


Figura 10. Frecuencias de los factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con criptococosis.

Se estudió la distribución de las comorbilidades más frecuentes segmentadas por grupos de edad. Se observó que las neoplasias malignas fue la comorbilidad relativa más frecuente en el niño, el VIH destacó en el grupo de los adultos y adultos jóvenes, y en los mayores y ancianos predominó la DM (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de frecuencias de las principales comorbilidades por grupos etarios.

Comorbilidad	Lactante	Niño	Adulto joven	Adulto	Mayor	Anciano
VIH	0	1	1319	405	31	6
DM	0	2	24	70	74	69
Trasplante	0	1	40	73	31	20
Neoplasias malignas	0	3	35	62	65	40
Insuficiencia medular/neutropenia	0	2	103	44	18	12
IRA	0	2	97	68	34	28
Enfermedad hepática crónica	0	0	67	50	25	6

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **DM:** diabetes Mellitus; **IRA:** insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla 4. Tabla de frecuencias de las principales comorbilidades por grupos etarios (continuación).

Comorbilidad	Lactante	Niño	Adulto joven	Adulto	Mayor	Anciano
E. renal crónica	0	0	46	48	29	29
Alcoholismo	0	1	70	57	16	3
Epilepsia	0	0	51	30	5	6

E. renal crónica: enfermedad renal crónica.

Se realizó la comparación de medias de edad entre personas con insuficiencia respiratoria aguda (51,41 años, DS 16,46) y las personas sin dicha insuficiencia (46,14 años, DS 16,45), resultando estadísticamente significativa la diferencia entre ambas ($p < 0,001$). Así mismo se obtuvo una significación estadística ($p < 0,001$) en la diferencia de medias de edad entre personas con VIH (39,67 años, DS 9,24), frente a las personas no VIH (58,75 años, DS 9,42).

Estudiamos la tendencia temporal de la comorbilidad más frecuente, VIH, en relación a la incidencia de la criptococosis. La incidencia media del periodo por millón de habitantes del VIH en pacientes con diagnóstico de criptococosis fue de 4,06 casos (IC 95% 3,88-4,26). Tanto la incidencia media anual de la criptococosis como la de los pacientes coinfectados por VIH marcaron una tendencia descendente, con una $R^2 = 0,819$ y $R^2 = 0,854$ respectivamente (Figura 11) (Anexo 11).

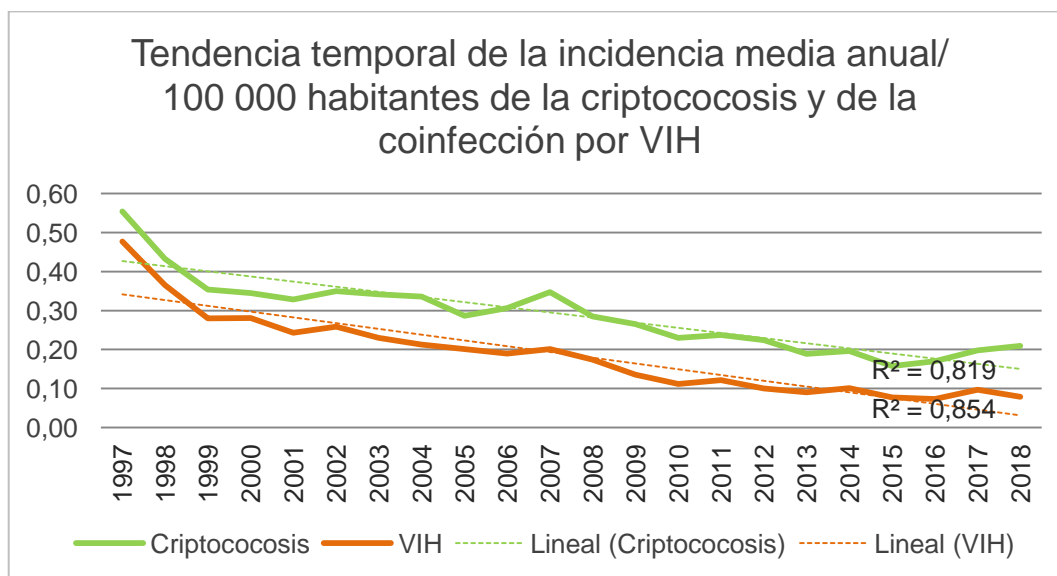


Figura 11. Tendencia temporal de la incidencia media anual por millón de habitantes de la criptococosis y el VIH.

Mortalidad y letalidad

Se realizaron los cálculos de la mortalidad y letalidad, teniendo en cuenta sólo aquellos ingresos motivados por la criptococosis. Los niveles de severidad y riesgo de mortalidad se correlacionan con las tasas de mortalidad.

El nivel de severidad se calculó en base a de los pacientes ingresados por criptococosis a partir de 2004. Se puede observar como a medida que aumenta el nivel de severidad, el porcentaje de exitus va en aumento. En el nivel extremo, los pacientes fallecidos superan a los que sobreviven (89 fallecen, 59 sobreviven), mientras que en el nivel menor no hay fallecidos. El nivel de severidad más frecuente entre fallecidos y no fallecidos, fue el moderado (206 pacientes) (Figura 12) (Anexo 19).

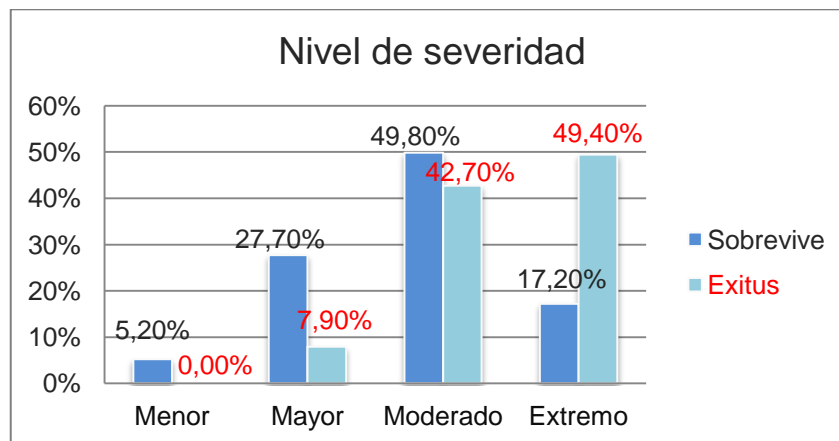


Figura 12. Nivel de severidad en pacientes fallecidos y no fallecidos.

Al analizar el riesgo de mortalidad vemos como aumenta la frecuencia del exitus al aumentar el riesgo de mortalidad. El nivel del riesgo de mortalidad más repetido entre los pacientes no fallecidos fue el “mayor” (101 pacientes), mientras que en los fallecidos fue el “extremo” (35 pacientes). El único nivel del riesgo de mortalidad en el que los fallecidos superaron a los no fallecidos fue el nivel “extremo” (19 sobreviven, 35 fallecen) (Figura 13) (Anexo 20).

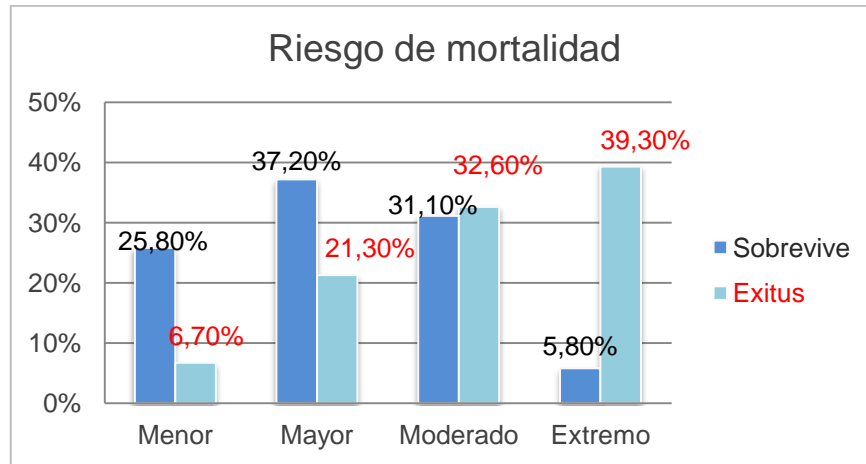


Figura 13. Riesgo de mortalidad en pacientes fallecidos y no fallecidos.

La mortalidad media anual debida a la enfermedad durante el periodo de estudio fue de 3,37 casos por millón de habitantes (IC 95% 2,87-3,95). La tendencia temporal de la tasa de mortalidad fue descendente con una $R^2=0,3183$ de la línea de tendencia (Figura 14) (Anexo 12).



Figura 14. Incidencia de la mortalidad anual por millón de habitantes en pacientes ingresados por criptococosis.

La tasa de letalidad fue calculada teniendo en cuenta el último ingreso de los pacientes hospitalizados por la enfermedad. Fallecieron 149 de los 660 ingresados por criptococosis, la letalidad por tanto fue del 22,58% (IC 95% 19,55-25,92) (Figura 15).



Figura 15. Porcentajes de exitus y supervivientes en ingresos por criptococosis.

Se observó un ligero descenso de la tendencia temporal de la enfermedad, durante el periodo de estudio (Figura 16) (Anexos 13-14).

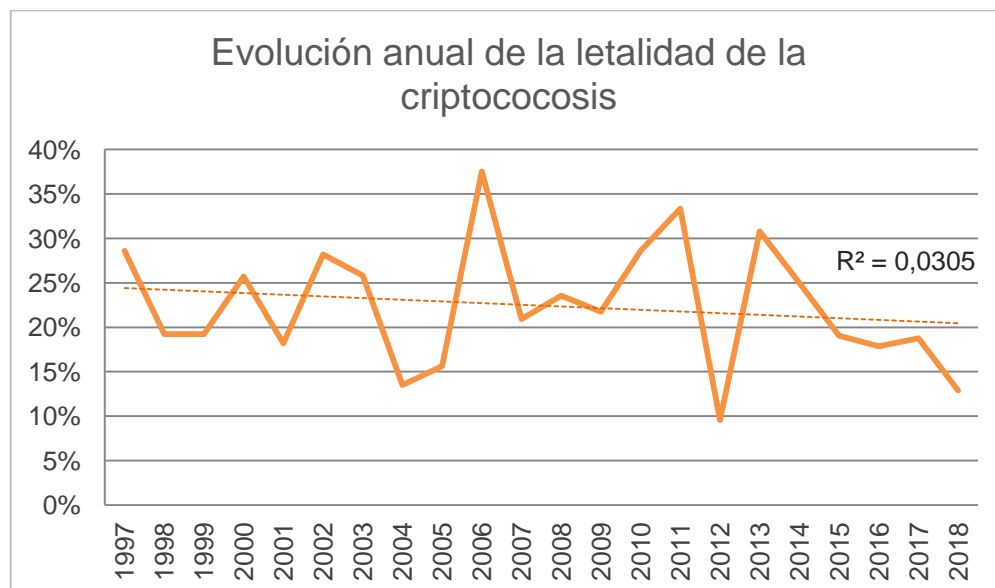


Figura 16. Evolución anual de la letalidad específica de la criptococosis.

Análisis multivariante

Se estudiaron los factores predictores de exitus en los pacientes ingresados por criptococosis, en el análisis multivariado, incluyendo las variables de las comorbilidades, manifestaciones clínicas, grupos de edad, sexo y estancia mayor a 10 días, que en el análisis bivariado presentaban una $p < 0,1$ (Anexos 15-18). La muerte durante el ingreso hospitalario, en pacientes diagnosticados de criptococosis, se asoció significativamente a la insuficiencia respiratoria aguda, disfunción hepática, disfunción cardiovascular y estados de alteración de la conciencia. Así mismo también se asoció el grupo de edad de ancianos (>74 años) y la estancia menor de 10 días, como predictores de la mortalidad (Tabla 4).

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado de los principales predictores de éxitus.

Variables		Exitus		Análisis bivariado		Análisis multivariado	
		SI	NO	p-value	OR (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)
Enfermedad hepática crónica	SI	16 (37,2%)	27 (62,8%)	0,02	2,16 (1,3-4,12)	0,895	1,07 (0,39-2,90)
	NO	133 (21,6%)	484 (78,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Insuficiencia respiratoria aguda	SI	24 (57,1%)	18 (42,9)	<0,001	5,26 (2,77-9,99)	<0,001	5,65 (2,71-11,80)
	NO	125 (20,2%)	493 (79,8%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Disfunción hepática	SI	10 (66,7%)	5 (33,3%)	<0,001	7,28 (2,45-21,65)	0,009	6,89 (1,60-29,58)
	NO	139 (21,6%)	506 (78,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Disfunción cardiovascular	SI	13 (76,5%)	4 (23,5%)	<0,001	12,12 (3,89-37,75)	<0,001	12,82 (3,76-43,71)
	NO	136 (21,2%)	507 (78,8%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Estados de alteración de la conciencia	SI	11 (84,6%)	2 (15,4%)	<0,001	20,29 (4,44-92,60)	0,003	11,26 (2,30-55,09)
	NO	138 (21,3%)	509 (78,7%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Criptococosis meníngea	SI	114 (26,1%)	323 (73,9%)	0,003	1,90 (1,25-2,89)	0,054	0,14 (0,02-1,04)
	NO	35 (15,7%)	188 (84,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

Tabla 6. Análisis bivariado y multivariado de los principales predictores de éxito (continuación).

Variables		Exitus		Análisis bivariado		Análisis multivariado	
		SI	NO	p-value	OR (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)
Otras formas de criptococosis/ no especificada	SI	34 (17,1%)	165 (82,9%)	0,03	0,62 (0,41-0,95)	0,232	0,29 (0,04-2,23)
	NO	115 (24,9%)	346 (75,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Adulto joven	SI	59 (19,3%)	246 (80,7%)	0,07	0,71 (0,49-1,02)	0,681	0,091 (0,59-1,41)
	NO	90 (25,4%)	265 (74,6%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Anciano	SI	22 (37,3%)	37 (37,2%)	0,01	2,22 (1,26-3,90)	0,015	2,31 (1,18-4,51)
	NO	127 (21,1%)	474 (78,9%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Estancia >10 días	SI	103 (20,2%)	406 (79,8%)	0,01	0,58 (0,39-0,87)	0,002	0,47 (0,29-0,55)
	NO	46 (14,9%)	511 (77,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

Los pacientes ingresados por criptococosis que fallecieron en su último ingreso, presentaron 5,6 veces más riesgo de padecer insuficiencia respiratoria aguda; 6,9 veces más riesgo de sufrir disfunción hepática; 12,8 veces más riesgo de sufrir disfunción cardiovascular y 11,2 veces más riesgo de sufrir alteración de la conciencia. En cuanto a los grupos de edad los pacientes ancianos tuvieron un riesgo de fallecer 2,3 veces mayor que los no ancianos. Por otro lado los pacientes con ingreso superior a 10 días tuvieron una probabilidad 2 veces mayor de sobrevivir, que las estancias hospitalarias de menos de 10 días.

Consumo de recursos

Tipo de ingreso

El cálculo del tipo de ingreso se realizó en base al conjunto de ingresos por la criptococosis. Se tuvo en cuenta como ingreso programado cualquier tipo de hospitalización no urgente a partir de 2015.

De los 4045 ingresos de pacientes con criptococosis, la mayor parte ingresó de manera urgente, 2835 casos (70,1%), 1187 casos (29,3%) ingresaron de forma programada, mientras que hubo 23 ingresos (0,6%) en los que no se especificó el tipo de ingreso (Figura 17) (Anexo 21).

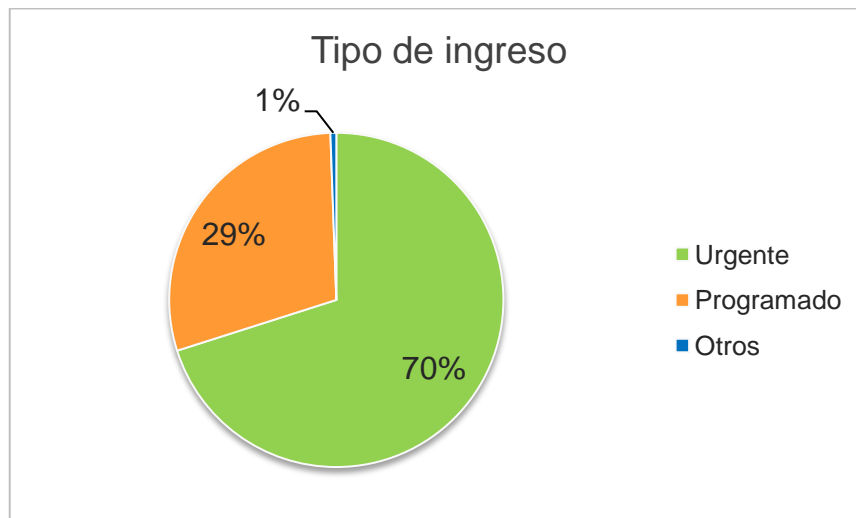


Figura 17. Porcentajes de los diferentes tipos de ingreso.

Tipo de alta

Del total de los 4045 ingresos hospitalarios con criptococosis durante el periodo de estudio, la mayor parte, el 76,2% (3081 ingresos) fue dado de alta a su domicilio; el 16,2% (655 ingresos) de los ingresos fallecieron; el 3,8% (152 ingresos) fueron trasladados a otro hospital y el 1% (42) se correspondió con traslados a otro centro socio-sanitario. El 1,4% (57 ingresos) de las hospitalizaciones fueron alta voluntaria; y se desconoce el tipo de alta del 2,5% (96 ingresos) de las hospitalizaciones (Figura 18) (Anexo 22).

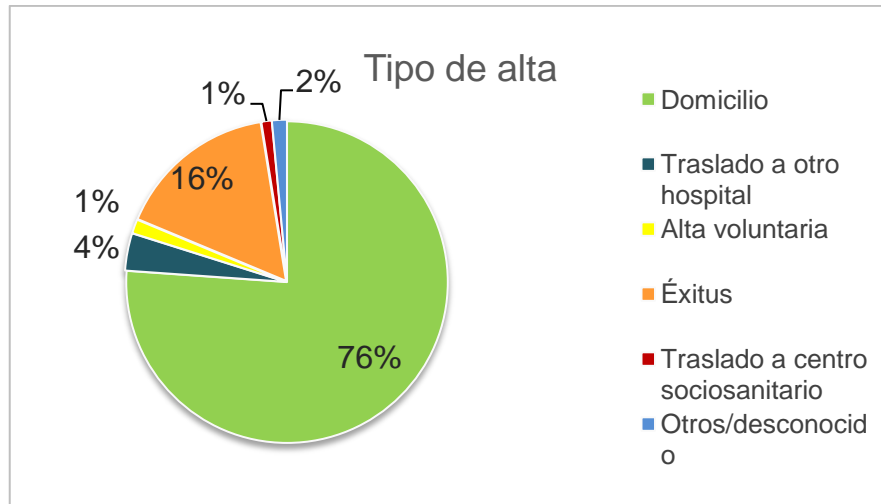


Figura 18. Porcentajes de los tipos de alta en pacientes con criptococosis.

Servicio de ingreso

Se calculó el servicio de ingreso partiendo del total de los ingresos con criptococosis y a partir de 2005, ya que antes, dicha variable no se codificaba en el CMBD.

El servicio donde predominantemente más ingresos por criptococosis hubo, fue Medicina interna con un 47,05% (1078 casos) del total, seguido de Enfermedades infecciosas (16,11% y 369 casos). En la siguiente figura se puedes observar los seis servicios más frecuentes (Figura 19) (Anexos 23-24).

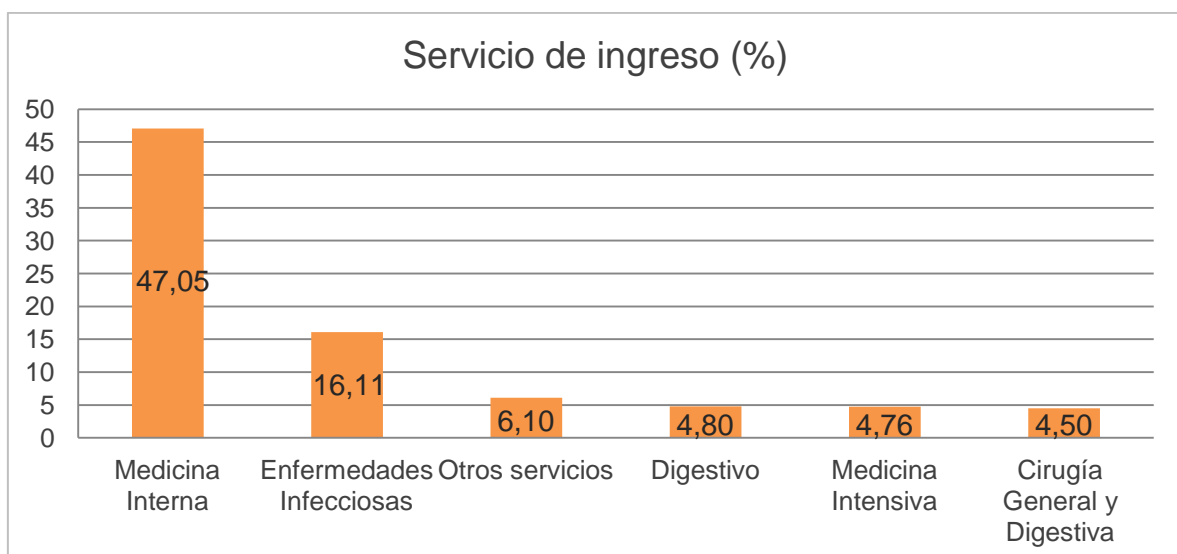


Figura 19. Porcentajes de los servicios de ingreso de los pacientes con criptococosis.

Días de estancia

La estancia media por ingreso hospitalario con criptococosis fue de 24,36 ($\pm 24,46$) días; la mediana se situó en 20 días (RIC 360) (Figura 20). El percentil 25 fue de 8 días, mientras que el percentil 75 fue de 34 días. La estancia mínima hospitalaria se correspondió a 0 días y la máxima a 360 días.

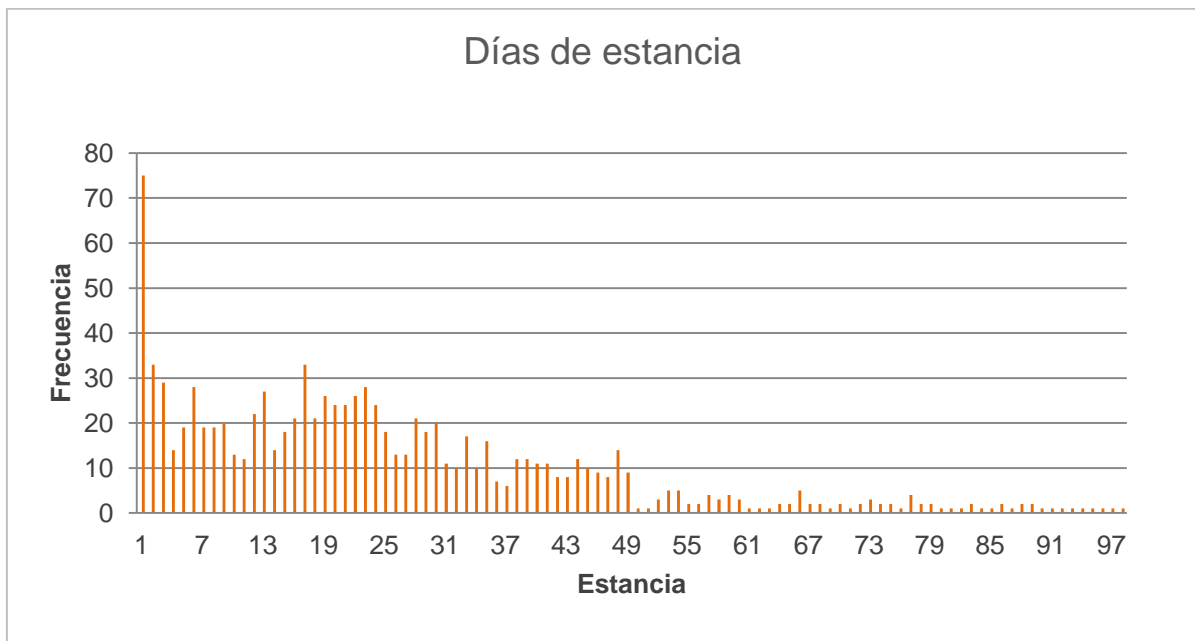


Figura 20. Días de estancia hospitalaria. Frecuencias.

Tipo de GRD-AP

De entre las 987 hospitalizaciones que se produjeron por criptococosis, el 52,9% (584 hospitalizaciones) fue de tipo médico y el 6,2% (342 hospitalizaciones) de tipo quirúrgico, mientras que el 24,7% (61 hospitalizaciones) fue mixto (Figura 21).

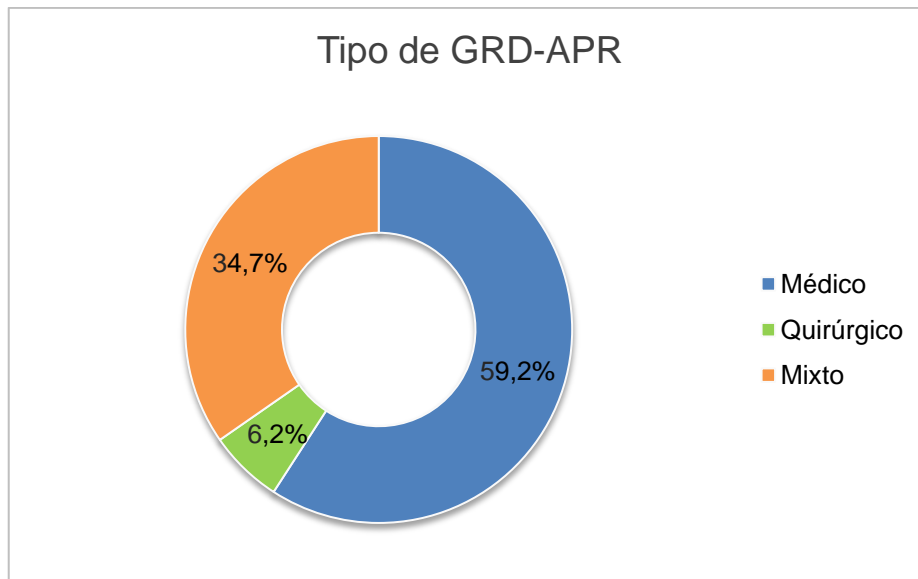


Figura 21. Tipo de GRD-APR de los ingresos por criptococosis.

Costes

Se realizó el cálculo del coste excluyendo aquellos ingresos con coste igual a 0 ó aquellos sin coste registrado (221 ingresos), quedando un total de 3821 ingresos con criptococosis, durante el periodo de estudio, en el análisis. El coste medio por ingreso con criptococosis fue de 10 542,26€ ($\pm 7971,82\text{€}$), siendo la mediana 7894,97€ (RIC 96 558,67€) y la moda 6572,06 €. El percentil 25 se situó en 5292,99€ y el 75 en 14 954,67€. El coste total de las hospitalizaciones con criptococosis ascendió a 40 313 639,53 €, siendo el coste máximo de 97 195,13€ y el mínimo de 636,46 €.

En el análisis del valor del peso español, a partir del cual se calculan los costes, se excluyó todo valor igual a 0. El valor del peso español para los ingresos por criptococosis tuvo una media de 2,59 ($\pm 1,72$); la mediana resultó ser de 1,86 (RIC de 19,26).

Asimismo se estudió el coste total para los ingresos motivados por la criptococosis, siguiendo el mismo procedimiento de exclusión de los ingresos sin registro del coste o coste igual a 0, obteniendo 907 ingresos para el análisis. La



media del coste de los ingresos por criptococosis fue de 8 631,33€ (\pm 6938,26), la mediana fue de 6572,06€ con un rango intercuartílico de 96 558,67€.

Discusión

Este trabajo analizó las características epidemiológicas de los 4045 ingresos con diagnóstico de criptococosis en España, a lo largo de 21 años (1997-2018), en base a los datos recogidos en el CMBD, ya que no se han encontrado estudios que analizara la criptococosis en España desde una base poblacional a nivel nacional y durante un periodo de tiempo superior a 2 años.

El estudio mostró un descenso de la incidencia en los ingresos con criptococosis en España, una alta letalidad específica, una tendencia temporal descendente de la mortalidad y que la disfunción hepática, la disfunción cardiovascular y el estado de alteración de la conciencia son los principales predictores de éxito.

Incidencia y tendencia temporal

La incidencia de criptococosis en la población española fue de 2,84 casos por millón habitantes y año, entre 1997-2018. Esta incidencia es mayor a la descrita en el estudio realizado en España por Colom MF *et al.* en 2001 donde la incidencia (basada en 58 casos) fue de 0,5 casos por año y millón de habitantes, esto puede ser debido a la baja cobertura de la muestra empleada, obtenida de 56 hospitales(6).

Se observó una tendencia descendente de la incidencia de criptococosis, obteniendo una diferencia significativa ($p < 0,001$) en la incidencia media anual entre el primer periodo (1997-2007; 3,60 casos por millón de habitantes) y el segundo periodo (2008-2018; 2,14 casos por millón de habitantes). Este descenso en la incidencia podría guardar relación con la tendencia descendente de la coinfección por VIH en pacientes con criptococosis, debido a la terapia antirretroviral de alta eficacia en la población de pacientes con infección por el VIH. Dromer F. *et al.* realizaron un estudio retrospectivo en Francia entre 1985-1993 (en una época sin tratamiento antirretrovirales de alta eficacia) con información recogida por una encuesta a nivel nacional, en el que se muestra un

aumento de incidencia en los pacientes con criptococosis seropositivos, mientras los seronegativos mantenía una incidencia estable (8).

Otros estudios muestran un descenso en la incidencia de criptococosis en relación al descenso de la incidencia de pacientes VIH positivos con criptococosis y al tratamiento antirretroviral (29), como es el caso del estudio retrospectivo de base nacional en Francia, realizado por Dromer F et al. entre 1985-2001 comparando la era pre y post tratamiento antirretroviral, objetivando una tendencia descendente de criptococosis a partir de 1994 atribuible al tratamiento con fluconazol y al tratamiento antirretroviral (30).

Edad y sexo

La mediana de edad de los pacientes con criptococosis fue de 42 años (RIC 22 años), siendo el grupo de edad más frecuente el de adultos jóvenes, comprendido entre 15-44 años. La edad se ajusta con estudios realizados por otros autores (6). La edad media de presentación fue de 46,58 años \pm 16,54 años, similar a la encontrada en Alemania, Suiza y Austria (grupo de edad de 31-40 años) (31) y fuera de Europa (Tailandia: media de edad 49 \pm 18 años) (32).

La distribución por sexo mostró una prevalencia del sexo masculino con 2050 casos (74%), frente a 711 mujeres (26%). La incidencia media anual de los varones (4,28 casos por millón de habitantes) fue superior a las mujeres (1,44 casos por millón de habitantes), teniendo los varones tres veces más probabilidades de tener la enfermedad, un punto por debajo de la encontrada en la encuesta sobre criptococosis en Europa, realizada por la ECMM (RR varón mujer 4:1) (4). La mayor representación de los varones en el estudio se debe a la principal coinfección por el VIH, en la cual es más prevalente el sexo masculino como objetiva el estudio de Caro-Murillo AM *et al.* a partir de la cohorte CoRIS entre 2004-2006 (79% varones) (33).

Distribución geográfica

La mayor incidencia se registró en las regiones insulares de Baleares (12,53), seguida de Canarias (9,41), mientras que la menor incidencia se encontró en Castilla la Mancha (1,81).

Sólo se encontró un estudio retrospectivo multicéntrico amplio (56 centros) realizado por Colom MF *et al.* en el que se describe una primera aproximación de la distribución geográfica por CCAA en España, por serotipos, indicando la frecuencia de casos recogidos en cada región (6).

Comorbilidades y manifestaciones clínicas

La meningitis criptocócica fue la presentación clínica más frecuente, presente en un 52,9% de los ingresados con la enfermedad (2762 pacientes). La criptococosis pulmonar fue la tercera en frecuencia (3,3%), detrás del grupo "otras formas de criptococosis/criptococosis no especificada". Los datos obtenidos son análogos a los encontrados en otros estudios (4) (34) (11).

La comorbilidad más frecuente en la criptococosis fue la coinfección por el VIH, estando presente en el 63,8% de los casos (1762 pacientes), con una frecuencia semejante a la encontrada en otros estudios (35). El grupo de edad más representado, dentro de los pacientes con criptococosis seropositivos, coincide con el grupo de edad más frecuente de la criptococosis general, los adultos jóvenes. Esto se explica debido a la alta prevalencia de infecciones fúngicas oportunistas tales como la criptococosis en pacientes VIH+, siendo la meningitis criptocócica una de las principales causas de meningitis en el adulto en áreas con una alta incidencia de VIH (36).

En los mayores (65-74 años) y ancianos (>74 años) predominó la segunda comorbilidad en frecuencia, la DM (37), seguida de la IRA. En el estudio de Lin KH *et al.* de casos y controles, se halló que la asociación de criptococosis y VIH predispone a tener DM ($p < 0,001$; OR 1,45-IC 95% 1,36-1,64) (38), lo que puede explicar el porcentaje de la DM en la enfermedad. Los siguientes factores de

riesgo por su frecuencia fueron las neoplasias malignas (7,6%), insuficiencia medular/neutropenia (6,5%) el trasplante de órgano sólido (6%), relacionado con el tratamiento inmunosupresor que reciben estos pacientes.

Mortalidad y letalidad

La mortalidad por criptococosis en España fue de 3,37 casos por millón de habitantes y año, con una tendencia descendente a lo largo del periodo de estudio, relacionada con el descenso de la incidencia de la enfermedad.

La letalidad de los pacientes ingresados por criptococosis se estimó en un 22,58%. Estudios previos como el de Dromer F *et al.* (Francia 1985-1993) muestran una letalidad cercana al 30% (8), al igual que el estudio de Pinheiro SB *et al.* del 50% (Brasil 2020) (39), esta diferencia se puede asociar con la terapia antirretroviral. A la vez George IA *et al.* (Estados unidos 2018) muestra una letalidad similar a la de este estudio (20,7%)(40).

En este estudio se asoció de forma independiente como predictor de mayor probabilidad de exitus, a la disfunción cardiovascular (ORa 12,82; IC 95% 3,76-43,71), los estados de alteración de la conciencia (ORa 11,26; IC 95% 2,30-55,09), la disfunción hepática (ORa 6,89; IC 95%1,60-29,58), la IRA (ORa 5,65; IC 95% 2,71-11,80) y tener más de 74 años (ORa 2,31; IC 95% 1,18-4,51) (41). No se han encontrado estudios que apoyen esta relación en la disfunción cardiovascular o la IRA.

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Tailandia (2005-2010), se estima que los pacientes con alteración de la conciencia tienen 6,8 veces más probabilidades de fallecer frente a los que no la padecen (ORa 6,85; IC95% 1,41-3,22), el tamaño del efecto es aproximadamente 4 veces más pequeño que el hallado en este estudio (42).

El Hospital Universitario de Taiwan llevó a cabo un estudio retrospectivo (2002-2010) en el que estimaron un riesgo 23,8 ($p < 0.001$; ORa 23,8) veces más probabilidades de desarrollar criptococemia si padeces cirrosis hepática

descompensada, pero no explica su relación con el exitus (43). También se ha relacionado mayor probabilidad de adquirir criptococosis en la enfermedad hepática en estadio terminal (10). Singh N *et al.* describió como los pacientes con cirrosis muy avanzadas cursaban con fungemia fulminante, cuando adquirían la infección, esto puede explicar la relación que hemos hallado (44).

Consumo de recursos

El coste bruto de los ingresos con diagnóstico de criptococosis ascendió a 40 313 639,53€, la media del coste fue de 10 542,27€ €, siendo la mediana 7894,97€€ (RIC 96 558,67€) y el coste medio asociado a los ingresos por la enfermedad fue de 8631,33€.

La estancia media fue de 24,36 días con un DS de 24,46 días. El servicio hospitalario que registró aproximadamente la mitad de los ingresos fue medicina interna (47,05%); esto puede explicarse debido a que la principal comorbilidad presente en los pacientes con criptococosis es la coinfección por el VIH. Encontramos en el estudio de Wilson LS *et al.* realizado en Estados Unidos (1998) , que la media del coste fue de 12 462\$, similar al resultado obtenido en este estudio (45).

Limitaciones del estudio

La principal limitación que encontramos en este estudio se debe al carácter retrospectivo del CMBD. El CMBD está sujeto a posibles errores a causa de la variabilidad existente entre los diferentes criterios diagnósticos y a la subjetividad del juicio clínico de cada profesional, así como fallos en la codificación o falta de ella. Además, la base de datos no incluye información sobre la etiología, mecanismos fisiopatológicos o evolución tras el alta.

Otra limitación en este análisis es la codificación del CIE-9-MC, este solo contenía dos códigos para el diagnóstico de criptococosis (117.5 Criptococosis general;



321.0 Meningitis criptocócica); este hecho ha infravalorado la frecuencia de otras localizaciones especificadas en el CIE-10.

No obstante este trabajo, realizado en la población española, representa una estimación de los diferentes aspectos epidemiológicos de las hospitalizaciones por criptococosis, que podría ser semejante a las de otros países europeos con una población similar.

Conclusiones

1. La incidencia media anual de criptococosis en España, fue de 2,84 (IC95% 2,733-2,95) casos por millón de habitantes.
2. Se observó una marcada tendencia descendente de la incidencia media anual, durante los 22 años del periodo de estudio (1997-2018).
3. La incidencia por sexos fue mayor en el grupo de los hombres (9,64 casos por 100 000 habitantes y año), frente al de mujeres (3,2 casos por 100 000 habitantes y año), con un riesgo relativo varón/mujer de 3 (IC 95% 2,17-3,82).
4. La mediana de edad fue de 42 años (RIC 22). EL grupo de edad con mayor frecuencia fue el de adultos jóvenes (15-44 años).
5. Las comunidades autónomas con mayor incidencia de periodo por 100 000 habitantes fueron Baleares (12,5), Canarias (9,4) y Cataluña (8,9). Las incidencias más bajas correspondieron a Castilla la Mancha (1,8) y La Rioja (3,4).
6. La manifestación clínica más frecuente de la criptococosis, fue la meningitis criptocócica, presentándose en un 52,9% de los pacientes.
7. Las comorbilidades y factores de riesgo más representados fueron VIH (63,8%), seguida de DM (8,7%) y después neoplasias malignas (7,6%).
8. La mortalidad media anual fue de 3,4 muertes por 1 000 000 habitantes.
9. La letalidad de la criptococosis fue del 22,6% (IC95% 19,55-25,92).
10. Los principales factores de riesgo en la mortalidad intrahospitalaria por su tamaño del efecto fueron, la disfunción cardiovascular (ORa 12,8; IC95% 3,76-43,71), la disfunción hepática (ORa 6,9; IC95% 1,6-29,58) y la alteración de la conciencia (ORa 11,3; IC95% 2,3-55,09). El principal factor protector fue la estancia hospitalaria menor a 10 días.
11. El servicio de ingreso más frecuente fue Medicina interna (47,1%), seguido de Enfermedades Infecciosas (16,1%).
12. La mediana del coste de la atención hospitalaria con diagnóstico de criptococosis fue de 7894,97€, ascendiendo a 40 313 639,53€ la suma total del periodo.

Bibliografía

1. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873–81. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8
2. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179–206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
3. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, Jover A, Andreu M, Reus S, et al. First case of human cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Spain. *Rev Iberoam Micol*. 2005;43(7):3548–50. doi: 10.1128/JCM.43.7.3548-3550.2005
4. Viviani MA, Cogliati M, Esposto MC, Lemmer K, Tintelnot K, Valiente MFC, et al. Molecular analysis of 311 *Cryptococcus neoformans* isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. *FEMS Yeast Res*. 2006;6(4):614–9. doi: 10.1111/j.1567-1364.2006.00081.x
5. Rodrigo Blamey D. Meningitis bacteriana aguda. *Rev Clin Med las Condes*. 2014;25(3):534–40. doi: 10.1016/S0716-8640(14)70067-7
6. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, Martín-Mazuelos E, Hermoso De Mendoza M, M^a J, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2001;18:99–104.
7. Baró MT, Torres JM. Epidemiología de la Criptococosis en España. Caracterización de los aislados de *Cryptococcus neoformans*. [Internet]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2002 [cited 2021 May 9]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3864/mtbt1de2.pdf?sequence=1>
8. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). *Clin Infect Dis*. 1996;23(1):82–90. doi: 10.1093/clinids/23.1.82

9. Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(4):278–85. doi: 10.1097/QCO.0000000000000458
10. Alves Soares E, Lazera M dos S, Wanke B, Faria Ferreira M de, Carvalhaes de Oliveira RV, Oliveira AG, et al. Mortality by cryptococcosis in Brazil from 2000 to 2012 A descriptive epidemiological study. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 10];13(7):e0007569. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007569>
11. Jarvis JN, Wainwright H, Harrison TS, Rebe K, Meintjes G. Pulmonary cryptococcosis misdiagnosed as smear-negative pulmonary tuberculosis with fatal consequences. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e310-312. doi: 10.1016/j.ijid.2010.02.2255
12. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis. *Rev médica risaralda.* 2013;19(2):147-153. DOI
13. Anjum S, Williamson PR. Clinical Aspects of Immune Damage in Cryptococcosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2019;13(3):99–108. doi: 10.1007/s12281-019-00345-7
14. Blanch JJ, Rodríguez M, Escribano E, Atienzar M. Meningitis criptocócica de evolución mortal en paciente inmunocompetente. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(4):256–7. doi: 10.1016/j.eimc.2009.03.015
15. Zamora AB, Barbosa-Zamora A, De La Herrán-Millán P, Bonifaz A. Cutaneous Criptococosis cutánea: una revisión. *Der Cosmética Med Quir.* 2016;14(4):330-340.
16. Gao LW, Jiao AX, Wu XR, Zhao SY, Ma Y, Liu G, et al. Clinical characteristics of disseminated cryptococcosis in previously healthy children in China. *BMC Infec Dis.* 2017;17(1):1–10. doi: 10.1186/s12879-017-2450-5
17. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European

- Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;1813–21. doi: 10.1086/588660
18. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):507–44. doi: 10.1016/j.idc.2006.07.001
 19. Hernández-Solís A, Camerino Guerrero A, Colín Muñoz Y, Bazán Cuervo S, Cícero Sabido R, Reding-Bernal A. Micosis pulmonares en pacientes con diabetes mellitus. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(2):53–7. doi: 10.1016/j.riam.2020.04.002
 20. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291–322. doi: 10.1086/649858
 21. Salazar AS, Keller MR, Olsen MA, Nickel KB, George IA, Larson L, et al. Potential missed opportunities for diagnosis of cryptococcosis and the association with mortality: A cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100563. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100563
 22. Miró JM. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]*. Elsevier Doyma; 2008 *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):437–64. doi: 10.1157/13125642
 23. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2018 Jul 24 [cited 2021 May 10];2018(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039850/>
 24. Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis. *AIDS Res Ther*. 2016;13(1):42. doi: 10.1186/s12981-016-

0126-7

25. Consulta Interactiva del SNS. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>
26. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
27. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. [citado el 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
28. España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Boletín Oficial del Estado, 6 de octubre de 2018, núm. 294, pp. 119788 a 119857. [consultado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
29. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H, Schär G, Polak A. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses*. 2004;47(11–12):455–64. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.01072.x
30. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): Comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS*. 2004;18(3):555–62. doi: 10.1097/00002030-200402200-00024
31. Tintelnot K, Schär G, Polak A, Knechten H, Köppe S, Montag C, et al. Epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland: Part of the ECMM survey in Europe. *Mycoses*. 2001;44(9–10):345–50. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.01072.x

32. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Pracharktam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2006;72–8. doi: 10.1016/j.ijid.2004.12.004
33. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Manuel Ramos J, Sobrino P, Miró JM, López-Cortés LF, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en inmigrantes en España: características epidemiológicas y presentación clínica en la cohorte CoRIS, 2004-2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(7):380–8. doi: 10.1016/j.eimc.2008.10.007
34. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis.* 1999;179(2):449–54. doi: 10.1086/314606
35. Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, León C, Miro JM, et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):183–9. doi: 10.1016/j.cmi.2014.07.013
36. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;13(1):13–24. doi: 10.1038/nrneurol.2016.167
37. Hernández-Solís A, Camerino Guerrero A, Colín Muñoz Y, Bazán Cuervo S, Cícero Sabido R, Reding-Bernal A. Micosis pulmonares en pacientes con diabetes mellitus. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Iberoam Micol.* 2020;37(2):53–7. doi: 10.1016/j.riam.2020.04.002
38. Lin KH, Chen CM, Chen TL, Kuo SC, Kao CC, Jeng YC, et al. Diabetes mellitus is associated with acquisition and increased mortality in HIV-uninfected patients with cryptococcosis: A population-based study. *J Infect.* 2016;72(5):608–14. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.016
39. Pinheiro SB, Sousa ES, Cortez ACA, da Silva Rocha DF, Menescal LSF, Chagas VS, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV patients in the State of Amazonas, Northern Brazil. *Braz J Microbiol.* 2021;52(1):279–88. doi:

10.1007/s42770-020-00383

40. George IA, Spec A, Powderly WG, Santos CAQ. Comparative Epidemiology and Outcomes of Human Immunodeficiency Virus (HIV), non-HIV non-transplant, and solid organ transplant associated cryptococcosis: A population-based study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(4):608–11. doi: 10.1093/cid/ciz193
41. Marr KA, Sun Y, Spec A, Lu N, Panackal A, Bennett J, et al. A multicenter, longitudinal cohort study of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative people in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2021 May 10];70(2):252–61. Available from: </pmc/articles/PMC6938979/>
42. Pongmekin P, Chongtrakool Phd P, Santanirand Phd P, Kiertiburanakul S. Clinical Characteristics and Mortality Risk Factors of Cryptococcal Infection among HIV-Negative Patients. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(1):36–43.
43. Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: A case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2021 May 10];10(3):e0119090. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119090>
44. Singh N, Sifri CD, Silveira FP, Miller R, Gregg KS, Huprikar S, et al. Unique characteristics of cryptococcosis identified after death in patients with liver cirrhosis: comparison with concurrent cohort diagnosed antemortem. *Med Mycol*. 2017;55(3):278–84. doi: 10.1093/mmy/myw079
45. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The Direct Cost and Incidence of Systemic Fungal Infections. *Value Heal*. 2002;5(1):26-34. doi: 10.1046/j.1524-4733.2002.51108.x

Anexos

Anexo 1. Tabla de codificación de las variables de presentación clínica de criptococosis.

CIE-9-MC		CIE-10	Codificación
321.0 Meningitis criptocócica		B45.1 Criptococosis cerebral (incluye Criptococosis meningocerebral o Meningitis criptocócica)	MENINGITIS CRIPTOCÓCICA/ CRIPTOCOCOSIS MENINGOCEREBRAL
	323.0 Meningitis criptocócica		
	323.41 Otras encefalitis, mielitis y encefalomielitis por otras infecciones clasificadas bajo otros conceptos.		
	323.42 Otras mielitis por otras infecciones clasificadas bajo otros conceptos		
117.5 Criptococosis general	483.8 Neumonía por otro organismo especificado	B45.0 Criptococosis pulmonar	CRIPTOCOCOSIS PULMONAR
	485 Bronconeumonía organismo sin especificar		
	486 Neumonía organismo no especificado		
	681.xx Celulitis y absceso de los dedos de la mano y del pie ¹	B45.2 Criptococosis cutánea	CRIPTOCOCOSIS CUTÁNEA
	682.x Otras celulitis y absceso ¹		
	782.2 Tumefacción, masa o bulto superficial localizado ¹		

¹Excepto *S.aureus* o *S.pyogenes* codificado en diagnósticos contiguos en el CMBD.

²Excepto *S.aureus* codificado en diagnósticos contiguos en el CMBD.

Anexo 2. Tabla de codificación de las variables de presentación clínica de criptococosis (Continuación).

CIE-9-MC		CIE-10	Codificación
117.5 Criptococosis general	711.6x Artropatía fúngica	B45.3 Criptococosis ósea	CRIPTOCOCOSIS ÓSEA
	711.8x Artropatía asociada con otras enfermedades infecciosas y parasitarias ²		
	711.9x Artritis infecciosa no especificada ²		
	730.0x Osteomielitis aguda ²		
	730.1x Osteomielitis crónica ²		
	730.2x Osteomielitis no especificada ²		
	730.8x Otras infecciones que implican al hueso en enfermedades clasificadas bajo otro concepto ²		
	730.9x Infección ósea no especificada ²		
Aquellos ingreso clasificados en al menos 2 aparatos o sistemas.	B45.7 Criptococosis diseminada (incluye criptococosis generalizada)	CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA	
Aquellos sin clasificar en los códigos de las filas anteriores.	B45.8 Otras formas de criptococosis	OTRAS FORMAS DE CRIPTOCOCOSIS/ CRIPTOCOCOSIS NO ESPECIFICADA	
	B45.9 Criptococosis, no especificada		

¹Excepto *S.aureus* o *S.pyogenes* codificado en diagnósticos contiguos en el CMBD.

²Excepto *S.aureus* codificado en diagnósticos contiguos en el CMBD.

Anexo 3. Codificación de los factores de riesgo y comorbilidades.

1. Infección por VIH:

- CIE-9-MC:
 - 042 Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana [VIH].
 - 079.53 Virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 2 [HIV-2].
 - V08 Estado de infección por virus de inmunodeficiencia humana [VIH], asintomático.
- CIE 10:
 - B20 Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH].
 - Z21 Estado de infección asintomática por virus de la inmunodeficiencia humana.

2. Diabetes mellitus:

- CIE-9-MC:
 - 250 Diabetes mellitus.
- CIE 10:
 - E08-E13 Diabetes Mellitus

3. Trasplante:

- CIE-9-MC:
 - 41.0 Trasplante de médula ósea o células madre hematopoyéticas.
 - V42 Órgano o tejido sustituido por trasplante.
 - 996.8 Complicaciones de órgano trasplantado.
- CIE 10:
 - Z94 Estado de órgano y tejido trasplantado.
 - T86 Complicaciones de órganos y tejidos trasplantados.

4. Neoplasias malignas:



- CIE-9-MC:
 - 196-199.1 Tumores sólidos metastásicos.
 - 200-208 Neoplasias de los tejidos linfáticos y hematopoyéticos.
- CIE 10:
 - C00-C96 Neoplasias malignas.
 - C81-C96 Tumores malignos (declarados o presuntos como primarios) del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines

5. Enfermedad hepática crónica:

- CIE-9-MC:
 - 456.0–456.21 Varices esofágicas con o sin hemorragias
 - 571.2 Cirrosis hepática alcohólica
 - 571.4–571.6 Hepatitis crónica y cirrosis
 - 572.2–572.8 Secuelas de enfermedad hepática crónica
- CIE 10:
 - I85.xx Varices esofágicas secundarias a cirrosis hepática
 - K70.x Enfermedad alcohólica del hígado.
 - K73.x Hepatitis crónica, no clasificada bajo otro concepto
 - K74.x Fibrosis y cirrosis de hígado

6. Enfermedad renal crónica,

- CIE-9-MC:
 - 582.x Glomerulonefritis crónica
 - 583–583.7 Nefritis y nefropatías no especificadas como aguda o crónica
 - 585.x Nefropatía crónica
 - 586.x Fallo renal no especificado
 - 588.x Trastornos por función renal deteriorada
- CIE 10:
 - I12 Enfermedad renal crónica hipertensiva



- N03.x Síndrome nefrítico crónico
- N05.x Síndrome nefrítico no especificado
- N11.x Nefritis túbulo-intersticial crónica
- N12 Nefritis túbulo-intersticial, no especificada como aguda ni como crónica
- N18.x Enfermedad renal crónica (N18.1-N18.9)
- N19 Insuficiencia renal no especificada
- N25.9 Trastorno resultante de deterioro de la función tubular renal, no especificado

7. Enfermedad reumática:

- CIE-9-MC:
 - 710.0, 710.1, 710.3, 710.4 Enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo.
 - 714.0, 714.1, 714.2, 714.81 Artritis reumatoide y otras poliartropatías inflamatorias.
 - 725 Polimialgia reumática.
- CIE 10:
 - M30-M35 Trastornos sistémicos del tejido conectivo.
 - M05-M08 Artritis reumatoide y otras poliartropatías sistémicas.
 - M12 Otras artropatías específicas (M12.0 y M12.3).
 - M35.3 Polimialgia reumática.

8. Trastornos inmunitarios:

- CIE-9-MC:
 - 279 Trastornos que implican el mecanismo inmunitario (279.0-270.5, 279.8, 279.9).
- CIE 10:
 - D80-D84 Trastornos que afectan al mecanismo inmunitario.

9. Insuficiencia medular/neutropenia:



- CIE-9-MC:
 - 284 Anemia aplásica y otros síndromes de insuficiencia medular.
 - 288.0X Neutropenia
- CIE 10:
 - D60-D61 Anemia aplásica y otras anemias y síndromes de insuficiencia medular.
 - D70.X Neutropenia

10. Alcoholismo:

- CIE-9-MC:
 - 303.9 Dependencia alcohólica.
 - 571.2 Cirrosis hepática alcohólica.
 - 571.3 Lesión hepática por alcohol.
- CIE 10:
 - F10 Trastornos relacionados con alcohol.
 - K70 Enfermedad alcohólica de hígado.

11. Esteroides sistémicos:

- CIE-9-MC:
 - V58.65 Uso prolongado (actual) de esteroides.
 - V87.45 Historia personal de tratamiento con esteroides sistémicos.
- CIE 10:
 - Z79.5 Uso prolongado (actual) de esteroides.
 - Z92.24 Historia personal de tratamiento con esteroides.

12. Malnutrición:

- CIE-9-MC:
 - 263.9 Desnutrición proteico calórica no especificada.
- CIE 10:
 - E46 Desnutrición proteico calórica no especificada.



13. Coagulación intravascular diseminada:

- CIE-9-MC:
 - 286.2 Coagulación intravascular diseminada.
- CIE 10:
 - D65 Coagulación intravascular diseminada.

14. Insuficiencia respiratoria aguda

- CIE-9-MC:
 - 518.8x fracaso respiratorio agudo
- CIE 10:
 - J80 Síndrome de dificultad respiratoria [distrés respiratorio]
 - J96.0x Insuficiencia respiratoria aguda

15. Disfunción cardiovascular:

- CIE-9-MC:
 - 427.5 Parada cardíaca
 - 458.0 Hipotensión ortostática
 - 458.8 Otra hipotensión especificada
 - 458.9 Hipotensión, no especificada
 - 785.50/.51/.59 Shock sin mención de trauma
 - 796.3 Hipotensión, transitoria
- CIE 10:
 - I46.9 Paro cardíaco
 - I95.0 Hipotensión idiopática
 - I95.1 Hipotensión ortostática
 - I95.89 Otra hipotensión
 - I95.9 Hipotensión, no especificada
 - R03.1 Medida de presión arterial baja inespecífica
 - R57.x Shock no clasificado bajo otro concepto



16. Disfunción hepática:

- CIE-9-MC:
 - 570 Necrosis hepática aguda o subaguda
 - 572.2 Encefalopatía hepática
 - 573.3 Hepatitis (séptica y no clasificada en otra parte)
 - 573.4 Infarto hepático
- CIE 10:
 - K72.00 insuficiencia hepática aguda y subaguda sin coma
 - K72.90 insuficiencia hepática, no especificada, sin coma
 - K72.91 Insuficiencia hepática, no especificada, con coma
 - K71.6 Hepatopatía tóxica con hepatitis, no clasificada bajo otro concepto
 - K75.9 Enfermedad inflamatoria de hígado no especificada
 - K76.2 Necrosis hemorrágica central de hígado
 - K76.3 Infarto de hígado

17. Disfunción renal

- CIE-9-MC:
 - 580.X Glomerulonefritis aguda
 - 584.X Insuficiencia renal aguda
 - 586 Fallo renal no especificado (Insuficiencia renal no especificada)
 - 39.95 Hemodiálisis
- CIE 10:
 - N00.x Síndrome nefrítico agudo
 - N17.x Fallo renal agudo
 - N19 Insuficiencia renal no especificada



- N28.9 Trastorno del riñón y del uréter no especificado, insuficiencia renal.
- 5A1D70Z Soporte de filtración, urinario, intermitente, menos de 6 horas al día
- 5A1D80Z Soporte de filtración, urinario, intermitente prolongada, 6-18 horas al día
- 5A1D90Z Soporte de filtración, urinario, continuo, más de 18 horas al día

18. Hidrocefalia

- CIE-9-MC:
 - 331.3 Hidrocefalia comunicante
 - 331.4 Hidrocefalia obstructiva
- CIE 10:
 - G91.0 Hidrocefalia comunicante
 - G91.1 Hidrocefalia obstructiva
 - G91.3 Hidrocefalia postraumática, no especificada
 - G91.4 Hidrocefalia en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
 - G91.8 Otros tipos de hidrocefalia
 - G91.9 Hidrocefalia, no especificada

19. Epilepsia

- CIE-9-MC:
 - 345.x Epilepsia y crisis recurrentes
- CIE 10:
 - G40.x Epilepsia y crisis epilépticas recurrentes

20. Estados de alteración de la conciencia

- CIE-9-MC:
 - 780.0x Alteración de la conciencia
- CIE 10:

- R40.x Somnolencia, estupor y coma

21. Absceso cerebral

- CIE-9-MC:
 - 324.0 Absceso intracraneal
 - 324.1 Absceso intraespinal
 - 324.9 De sitio no especificado (extradural o subdural)
- CIE 10:
 - G06.x Absceso y granulo intracraneal e intrarraquídeo
 - G07 Absceso y granuloma intracraneal e intrarraquídeo en enfermedades clasificadas bajo otro concepto

Anexo 4. Tabla de frecuencias y porcentajes de las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Criptococosis menígea	1461	52,9
Criptococosis pulmonar	91	3,3
Criptococosis cutánea	11	,4
Criptococosis ósea	5	,2
Criptococosis diseminada	36	1,3
Otras formas de criptococosis	1158	41,9
Total	2762	100,0

Anexo 5. Tabla de frecuencias y porcentajes de los grupos de edad.

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
Lactante (<1 año)	6	,2
Niño (1-14 años)	15	,5
Adulto joven (15-44 años)	1538	55,7
Adulto (45-64 años)	703	25,5
Mayor (65-74 años)	268	9,7
Anciano (>74 años)	232	8,4
Total	2762	100,0

Anexo 6. Tabla de la frecuencia anual e incidencia anual por millón de habitantes de la criptococosis

Año	Casos	Incidencia total/ 1 000 000
1997	222	5,54
1998	174	4,32
1999	143	3,54
2000	140	3,45
2001	134	3,29
2002	145	3,50
2003	144	3,41
2004	144	3,36
2005	125	2,86
2006	136	3,07
2007	157	3,47
2008	131	2,85
2009	123	2,65
2010	107	2,30
2011	111	2,38
2012	105	2,25
2013	88	1,89
2014	91	1,96
2015	73	1,57
2016	79	1,70
2017	92	1,98
2018	98	2,10

Anexo 7. Tabla de frecuencias anuales e incidencias anuales por sexo de la criptococosis.

Año	Varones		Mujeres	
	Casos	Incidencia/1 000 000	Casos	Incidencia/1 000 000
1997	188	9,58	34	1,66
1998	138	7,01	36	1,75
1999	112	5,66	31	1,51
2000	119	5,99	21	1,02
2001	101	5,06	33	1,59
2002	106	5,21	39	1,85
2003	111	5,35	33	1,54
2004	110	5,21	34	1,56
2005	85	3,95	40	1,81

Anexo 8. Tabla de frecuencias anuales e incidencias anuales por sexo de la criptococosis (Continuación).

Año	Varones		Mujeres	
	Casos	Incidencia/1 000 000	Casos	Incidencia/1 000 000
2006	102	4,66	33	1,47
2007	111	4,96	46	2,01
2008	100	4,39	31	1,33
2009	85	3,71	38	1,62
2010	70	3,04	37	1,57
2011	76	3,29	35	1,48
2012	69	2,99	36	1,52
2013	63	2,75	25	1,06
2014	63	2,76	28	1,19
2015	55	2,41	18	0,76
2016	51	2,24	28	1,18
2017	70	3,07	22	0,93
2018	65	2,84	33	1,39

Anexo 9. Tabla de Frecuencia e incidencia media anual del periodo por CCAA.

CCAA	Casos 1997-2018	Incidencia por 100 000 del periodo
Andalucía	408	5,23
Aragón	73	5,81
Principado de Asturias	54	5,13
Baleares	122	12,53
Canarias	178	9,41
Cantabria	29	5,21
Castilla y León	117	4,75
Castilla la Mancha	34	1,81
Cataluña	611	8,92
Comunidad Valenciana	263	5,86
Extremadura	44	4,12
Galicia	231	8,52
Madrid	337	5,74
Murcia	74	5,68
Comunidad foral de Navarra	33	5,58
País Vasco	135	6,33

Anexo 10. Tabla de Frecuencia e incidencia media anual del periodo por CCAA
(Continuación)

CCAA	Casos 1997-2018	Incidencia por 100 000 del periodo
La Rioja	10	3,43
Ceuta	6	7,73
Melilla	3	4,08

Anexo 11. Tabla de frecuencias e incidencia de la criptococosis y el VIH.

Año	Criptococosis		VIH	
	Casos	Incidencia/100 000	Casos	Incidencia/100 000
1997	222	0,55	191	0,48
1998	174	0,43	147	0,37
1999	143	0,35	113	0,28
2000	140	0,35	114	0,28
2001	134	0,33	99	0,24
2002	145	0,35	107	0,26
2003	144	0,34	97	0,23
2004	144	0,34	91	0,21
2005	125	0,29	88	0,20
2006	136	0,31	84	0,19
2007	157	0,35	91	0,20
2008	131	0,28	80	0,17
2009	123	0,27	63	0,14
2010	107	0,23	52	0,11
2011	111	0,24	57	0,12
2012	105	0,22	47	0,10
2013	88	0,19	42	0,09
2014	91	0,20	47	0,10
2015	73	0,16	36	0,08
2016	79	0,17	34	0,07
2017	92	0,20	45	0,10
2018	98	0,21	37	0,08

Anexo 12. Tabla de frecuencias de exitus e incidencias de la mortalidad anuales, en pacientes ingresados por criptococosis.

Año	Exitus	Mortalidad media anual por 1 000 000 habitantes
1997	16	0,4
1998	5	0,1
1999	5	0,1
2000	9	0,2
2001	6	0,1
2002	11	0,3
2003	8	0,2
2004	5	0,1
2005	5	0,1
2006	15	0,3
2007	9	0,2
2008	8	0,2
2009	5	0,1
2010	6	0,1
2011	6	0,1
2012	2	0,0
2013	4	0,1
2014	5	0,1
2015	4	0,1
2016	5	0,1
2017	6	0,1
2018	4	0,1

Anexo 13. Tabla del número de exitus/año y tasa anual de letalidad específica la criptococosis.

Año	Pacientes	Exitus	Letalidad en porcentaje
1997	56	16	28,57%
1998	26	5	19,23%
1999	26	5	19,23%
2000	35	9	25,71%
2001	33	6	18,18%
2002	39	11	28,21%
2003	31	8	25,81%

Anexo 14. Tabla del número de exitus/año y tasa anual de letalidad específica la criptococosis (Continuación).

Año	Pacientes	Exitus	Letalidad en porcentaje
2004	37	5	13,51%
2005	32	5	15,63%
2006	40	15	37,50%
2007	43	9	20,93%
2008	34	8	23,53%
2009	23	5	21,74%
2010	21	6	28,57%
2011	18	6	33,33%
2012	21	2	9,52%
2013	13	4	30,77%
2014	20	5	25,00%
2015	21	4	19,05%
2016	28	5	17,86%
2017	32	6	18,75%
2018	31	4	12,90%

Anexo 15. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus.

Variable		Éxitus		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		SI	NO	p-value	OR (IC 95%)	p-value	ORa (IC 95%)
Trasplante	SI	9 (13,8%)	56 (86,2%)	0,076	0,52 (0,25-1,08)	X	X
	NO	140 (23,5%)	455 (76,5%)				
Malnutrición	SI	5 (50%)	5 (50%)	0,037	3,5 (1,01-1231)	X	X
	NO	144 (22,2%)	506 (77,8%)				
Enfermedad hepática crónica	SI	16 (37,2%)	27 (62,8%)	0,018	2,16 (1,3-4,12)	0,877	0,93 (0,35-2,48)
	NO	133 (21,6%)	484 (78,4%)				
Insuficiencia respiratoria aguda	SI	24 (57,1%)	18 (42,9)	<0,001	5,26 (2,77-9,99)	<0,001	0,17 (0,08-0,36)
	NO	125 (20,2%)	493 (79,8%)				

OR: Odds Ratio; ORa: Odds Ratio ajustado.

Anexo 16. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 1).

Variable		Éxito		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		SI	NO	p-value	OR (IC 95%)	p-value	ORa (IC 95%)
Disfunción hepática	SI	10 (66,7%)	5 (33,3)	<0,001	7,28 (2,45-21,65)	0,009	0,14 (0,03-0,61)
	NO	139 (21,6%)	506 (78,4%)				
Disfunción cardiovascular	SI	13 (76,5%)	4 (23,5%)	<0,001	12,12 (3,89-37,75)	<0,001	0,09 (0,03-0,31)
	NO	136 (21,2%)	507 (78,8%)				
Estados de alteración de la conciencia	SI	11 (84,6%)	2 (15,4%)	<0,001	20,29 (4,44-92,60)	0,002	0,07 (0,01-0,39)
	NO	138 (21,3%)	509 (78,7%)				
Absceso cerebral	SI	1 (100%)	0 (0%)	0,064		X	X
	NO	148 (22,5%)	511 (77,5%)				
VIH	SI	71 (24,9%)	214 (75,1%)	0,211	1,26 (0,88-1,82)	X	X
	NO	78 (20,8%)	297 (79,2%)				
DM	SI	18 (26,1%)	51 (73,9%)	0,461	1,24 (0,70-2,19)	X	X
	NO	131 (22,2%)	460 (77,8%)				
Neoplasias malignas	SI	19 (25,3%)	6 (74,7%)	0,544	1,19 (0,68-2,07)	X	X
	NO	130 (22,2%)	484 (78,4%)				
Enfermedad renal crónica	SI	9 (15,8%)	48 (84,2%)	0,2	0,62 (0,30-1,30)	X	X
	NO	140 (23,2%)	463 (76,8%)				
Trastornos inmunitarios	SI	4 (23,5%)	13 (76,5%)	0,924	1,06 (0,34-3,30)	X	X
	NO	145 (22,7%)	498 (77,4%)				
Insuficiencia medular/neutropenia	SI	9 (20%)	36 (80%)	0,669	0,85 (0,40-1,80)	X	X
	NO	140 (22,8%)	475 (77,2%)				
Alcoholismo	SI	10 (29,4%)	24 (70,6%)	0,328	1,46 (0,68-3,13)	X	X
	NO	139 (22,2%)	487 (77,8%)				

OR: Odds Ratio ORa: Odds Ratio ajustado VIH: virus de la inmunodeficiencia humana DM: diabetes-mellitus.

Anexo 17. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 2).

Variable		Éxitus		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		SI	NO	p-value	OR (IC 95%)	p-value	ORa (IC 95%)
Esteroides sistémicos	SI	0 (0%)	7 (100%)	0,151	Grupo de referencia	X	X
	NO	149 (22,8%)	504 (77,2%)				
CID- NO HAY CASOS	SI	X	X	X	X	X	X
	NO	X	X				
Disfunción renal	SI	3 (25%)	9 (75%)	0,839	1,15 (0,31-4,29)	X	X
	NO	146 (22,5%)	502 (77,5%)				
Hidrocefalia	SI	5 (29,4%)	12 (70,6%)	0,495	1,49 (0,50-4,17)	X	X
	NO	144 (22,4%)	499 (77,6%)				
Epilepsia	SI	6 (21,4%)	22 (78,6%)	0,882	0,93 (0,37-2,34)	X	X
	NO	146 (22,6%)	489 (77,4%)				
Enfermedades reumáticas	SI	4 (19%)	17 (81%)	0,694	0,80 (0,27-2,42)	X	X
	NO	149 (22,7%)	494 (77,3%)				
Epilepsia	SI	6 (21,4%)	22 (78,6%)	0,882	0,93 (0,37-2,34)	X	X
	NO	146 (22,6%)	489 (77,4%)				
Criptococosis meníngea	SI	114 (26,1%)	323 (73,9%)	0,003	1,90 (1,25- 2,89)	0,619	0,55 (0,54- 5,7)
	NO	35 (15,7%)	188 (84,3%)				
Criptococosis pulmonar	SI	2 (6,1%)	31 (93,9%)	0,02	0,21 (0,50- 0,89)	X	X
	NO	147 (23,4%)	480 (76,6%)				
Criptococosis cutánea	SI	0 (0%)	4 (100%)	0,279	Grupo de referencia	X	X
	NO	149 (22,7%)	507 (77,3%)				
Criptococosis ósea	SI	0 (0%)	1 (100%)	0,589	1,29 (1,24- 1,35)	X	X
	NO	149 (22,6%)	510 (77,4%)				

OR: Odds Ratio; ORa: Odds Ratio ajustado; CID: coagulación intravascular diseminada.

Anexo 18. Tabla análisis bivariado y multivariado de los predictores de exitus (Cont. 3).

Variable		Éxitus		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		SI	NO	p-value	OR (IC 95%)	p-value	ORa (IC 95%)
Criptococosis diseminada	SI	3 (11,1%)	24 (88,9%)	0,146	0,42 (0,13-1,40)	X	X
	NO	146 (23,1%)	487 (76,8%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Crptococosis no especificada	SI	34 (17,1%)	165 (82,9%)	0,027	0,62 (0,41-0,95)	0,865	1,23 (0,12-13,12)
	NO	115 (24,9%)	346 (75,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Varón	SI	112 (23,4%)	367 (76,6%)	0,42	1,19 (0,78-1,81)	X	X
	NO	37 (20,4%)	144 (79,6%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Mujer	SI	37 (20,4%)	144 (79,6%)	0,42	0,84 (0,55-1,28)	X	X
	NO	112 (23,4%)	367 (76,6%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Lactante	SI	0 (0%)	3 (100%)	0,349		X	X
	NO	149 (22,7%)	508 (77,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Niño	SI	0 (0%)	5 (100%)	0,225		X	X
	NO	1149 (22,7%)	506 (77,3)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Adulto joven	SI	59 (19,3%)	246 (80,7%)	0,066	0,71 (0,49-1,02)	0,451	0,84 (0,54-1,31)
	NO	90 (25,4%)	265 (74,6%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Adulto	SI	42 (22%)	149 (78%)	0,818	0,95 (0,64-1,43)	X	X
	NO	107 (22,8%)	326 (77,2%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Mayor	SI	26 (26,8%)	71 (73,2%)	0,281	1,31 (0,80-2,14)	X	X
	NO	123 (21,8%)	440 (78,2%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Anciano	SI	22 (37,3%)	37 (37,2%)	0,005	2,22 (1,26-3,90)	0,031	2,12 (1,07-4,20)
	NO	127 (21,1%)	474 (78,9%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Días de estancia (>10 días)	SI	103 (20,2%)	406 (79,8%)	0,008	0,58 (0,39-0,87)	0,003	0,492 (0,31-0,79)
	NO	46 (14,9%)	511 (77,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

OR: Odds Ratio; ORa: Odds Ratio ajustado .

Anexo 19. Tabla de frecuencias del nivel de severidad

Nivel de severidad	Sobrevive		Exitus	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Menor	17	25,8	0	5,2
Mayor	90	37,2	7	27,7
Moderado	162	31,1	38	49,8
Extremo	56	5,8	44	17,2

Anexo 20. Tabla de frecuencias del riesgo de mortalidad.

Riesgo de mortalidad	Sobrevive		Exitus		TOTAL
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Menor	84	25,8	6	6,7	90
Mayor	121	37,2	19	21,3	140
Moderado	101	31,1	29	32,6	130
Extremo	19	5,8	35	39,3	54

Anexo 21. Tabla de frecuencias y porcentajes del tipo de ingreso.

Tipo de ingreso	Frecuencia	Porcentaje
Urgente	2835	70,1
Programado	1187	29,3
Otros	23	,6
Total	4045	100,0

Anexo 22. Tabla de frecuencias y porcentajes del tipo de alta.

Tipo de alta	Frecuencia	Porcentaje
Domicilio	3081	76,2
Traslado a otro hospital	152	3,8
Alta voluntaria	57	1,4
Exitus	655	16,2
Traslado a centro sociosanitario	42	1,0
Otros/desconocido	58	1,5
Otros/desconocido	58	1,5
Total	4045	100,0

Anexo 23. Frecuencias y porcentajes de los servicios de ingreso, en los ingresos con criptococosis a partir del año 2005.

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
Medicina Interna	1078	47,05
Enfermedades Infecciosas	369	16,11
Otros servicios	138	6,10
Digestivo	111	4,80
Medicina Intensiva	109	4,76
Cirugía General y Digestiva	105	4,50
Hematología Clínica	87	3,80
Obstetricia y Ginecología	65	2,70
Nefrología	56	2,44
Microbiología y Parasitología	51	2,23
Neurología	51	2,23
Neumología	26	1,13
Oncología Médica	24	1,05
Traumatología y Cirugía Ortopédica	18	0,79
Urgencias	18	0,79
Neurocirugía	16	0,70
Cirugía torácica	15	0,65
Pediatría	12	0,52
Reumatología	12	0,52
Urología	12	0,52

Anexo 24. Frecuencias y porcentajes de los servicios de ingreso, en los ingresos con criptococosis a partir del año 2005 (Continuación).

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
Unidad de Extracción y Trasplantes	11	0,48
Cardiología	10	0,44
Geriatría	10	0,44
Cirugía Maxilofacial	8	0,35
Cirugía Plástica y Reparadora	5	0,22
Dermatología	5	0,22
Hospitalización a Domicilio	5	0,22
Otorrinolaringología	5	0,22
Angiología y Cirugía Vascular	4	0,17
Anestesia y Reanimación	3	0,13
Unidad de Cuidados Paliativos	3	0,13
Endocrinología	2	0,09
Unidad de Corta Estancia	2	0,09
Cirugía Cardíaca	1	0,04
Estomatología	1	0,04
Medicina Intensiva Neonatal	1	0,04
Medicina Intensiva Pediátrica	1	0,04
Neonatología	1	0,04
Oncología Radioterápica	1	0,04
Psiquiatría	1	0,04
Rehabilitación	1	0,04
Unidad de Larga Estancia	1	0,04
Total	2455	100,00

INCIDENCIA, MORTALIDAD Y COSTES DE LA CRIPTOCOCOSIS EN ESPAÑA DURANTE EL PERIODO 1997-2018

autores
Cristina Llorente Rubio¹
Antonio Guerrero Espejo¹

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa oportunista con baja incidencia en Europa, causada por levaduras encapsuladas del género *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*). Es una de las infecciones fúngicas oportunistas con mayor mortalidad dentro de los pacientes VIH positivos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La incidencia y mortalidad de la criptococosis en España ha disminuido y puede ser diferente a la hallada en estudios previos al analizarla en cohortes de grandes poblaciones.

El objetivo principal es analizar la incidencia y mortalidad de la criptococosis, en los ingresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud español, entre los años 1997-2018.

RESULTADOS

La mediana de edad fue de 42 años (RIC 22 años), con predominio del masculino y un RR de 2,97. La incidencia media anual fue de 2,84 casos por millón de habitantes (IC95% 2,73-2,95), con una tendencia descendente. El coste total de los ingresos con criptococosis ascendió a 40 313 639,53€.

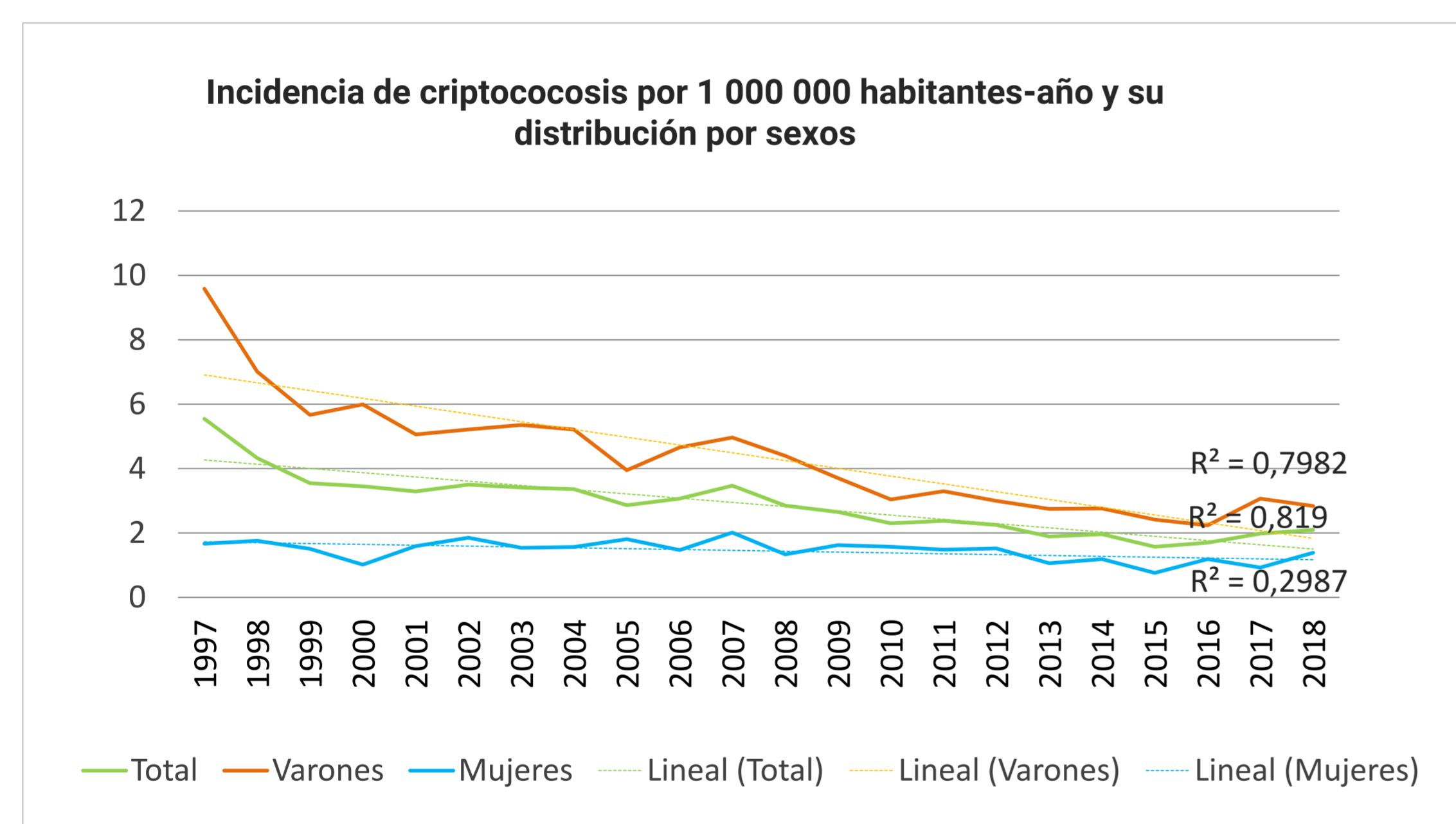


Figura 2. Incidencia media anual por millón de habitantes de la criptococosis global y por sexos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los ingresos hospitalarios, en el Sistema Nacional de Salud español entre 1997-2018, con diagnóstico de criptococosis, en cualquiera de sus manifestaciones, a partir del CMBD, según la codificación CIE-9-MC y CIE-10. Se realizó un análisis mediante regresión logística multivariante para estudiar los predictores del exitus en la enfermedad.

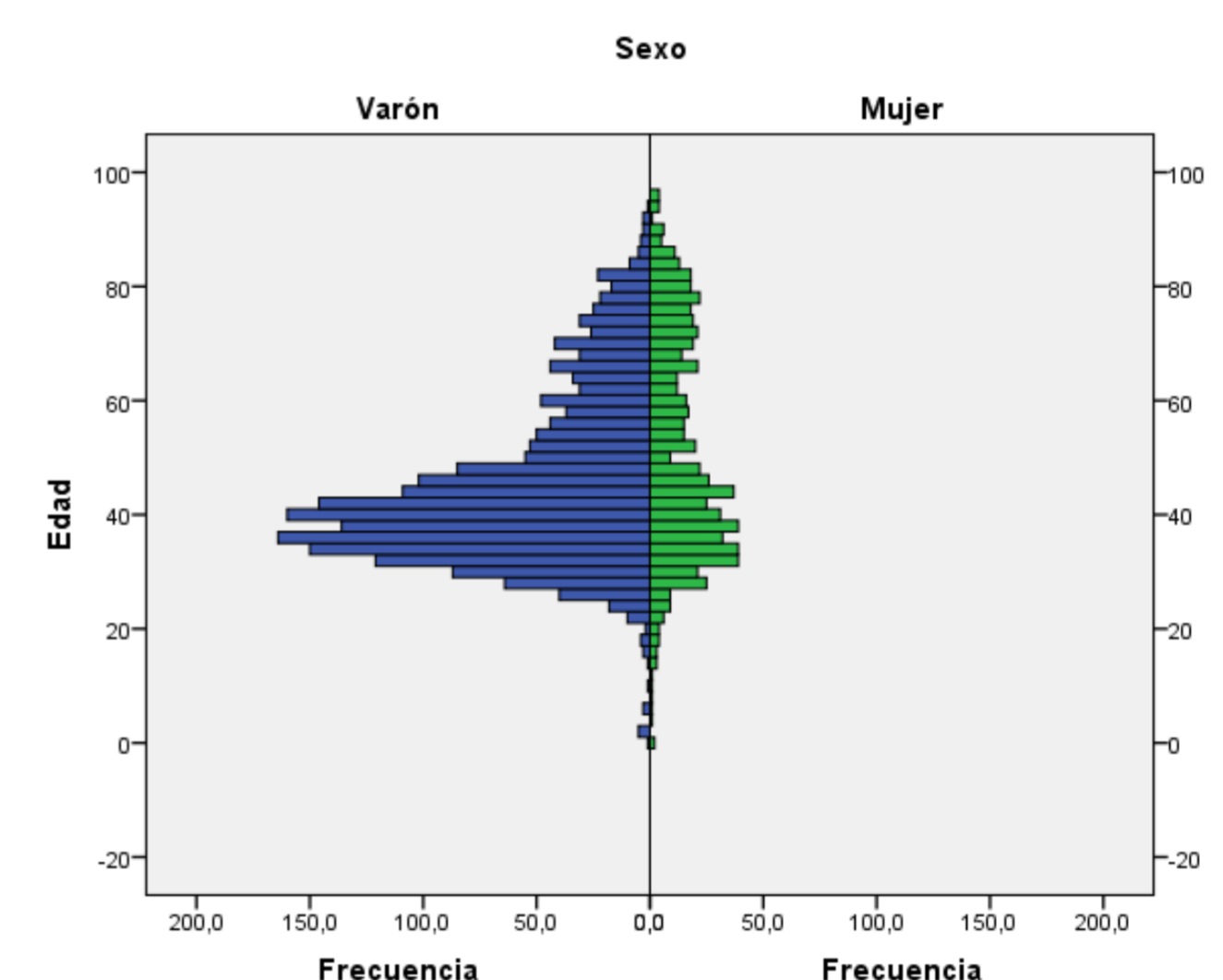


Figura 1. Pirámide poblacional de frecuencias por sexo y edad.

La letalidad fue del 22,58% (IC 95% 19,55-25,92), siendo los principales factores independiente predictores del exitus:

- Disfunción cardiovascular (ORa 12,82; IC95% 3,8-43,7)
- Alteración de la conciencia (ORa 11,26; IC95% 2,3-55,1)
- Disfunción hepática (ORa 6,89; IC95% 1,6-29,6),
- Estancia hospitalaria >10 días (ORa 0,47; IC95% 0,2-0,6)

CONCLUSIONES

- La **incidencia** disminuyó significativamente durante el periodo de estudio y la media anual fue de 5,6 (IC95% 5,4-5,7) casos por millón de habitantes.
- Los **factores de riesgo** más frecuentes fueron la coinfección con VIH, la diabetes mellitus, y la insuficiencia respiratoria aguda.
- La **letalidad** de mantiene alta y se asocia de manera independiente con la disfunción cardiovascular, los estados de alteración de la conciencia y la disfunción hepática.