

## CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES VIVIENDO CON HIV EXPERIENCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

YÉSICA LAMBERTO<sup>1</sup>, PABLO SAÚL<sup>1</sup>, ROSANA GREGORI-SABELLI<sup>1</sup>, MILAGRO SÁNCHEZ-CUNTO<sup>2</sup>,  
VIVIANA CHEDIACK<sup>1</sup>, ELEONORA CUNTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Terapia Intensiva-DAIPIC, <sup>2</sup>División Neumonología, Pabellón Koch,  
Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Yésica Lamberto, Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Francisco Javier Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** yesica.lamberto@gmail.com

**Recibido:** 1-IX-2023

**Aceptado:** 30-X-2023

### Resumen

**Introducción:** La criptococosis meníngea (CM) es una causa frecuente de meningoencefalitis en personas que viven con HIV (PVHIV) y produce una importante morbi-mortalidad (20-55%). Se describen las características clínicas, la letalidad y las variables de mal pronóstico en PVHIV con CM, en unidades de cuidados intensivos (UCI).

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo. Período 21/11/2006 a 24/05/2023. Población evaluada: 154 PVHIV adultos, admitidos en UCI con diagnóstico de CM. Los porcentajes y valores absolutos, fueron comparados mediante Chi-Cuadrado o test de Fisher y las medianas mediante test de Mann-Whitney. La asociación con mortalidad se evaluó por regresión logística. Se utilizó el programa SPSS 23.0. Un valor  $p < 0.05$  fue considerado significativo.

**Resultados:** Los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron fueron comparables en edad y sexo ( $p > 0.05$ ). El análisis univariado, observó que un estado funcional y nutricional alterado, falta de tratamiento antirretroviral previo (TARV), CD4  $< 100$  células/ $\mu$ l, APACHE II  $\geq 13$  y un score pronóstico de PVHIV  $\geq 8$  puntos, requerir ventilación mecánica (VM), sufrir insuficiencia respiratoria, renal, disfunción neurológica o sepsis, podrían estar asociados ( $p < 0.05$ ) con mortalidad. La regresión logística estableció que un estado funcional y nutricional alterado, un score pronóstico PVHIV  $\geq 8$ , necesitar VM y sufrir sepsis serían variables independientes asociadas a mortalidad.

**Conclusión:** Los resultados indican que el estado funcional y nutricional alterado, un score pronóstico PVHIV  $\geq 8$  puntos, requerir VM y sufrir sepsis al ingreso a UCI podrían servir como variables independientes para predecir un mayor riesgo de mortalidad.

**Palabras clave:** criptococosis meníngea, *Cryptococcus neoformans*, Sida, inmunodepresión

### Abstract

**Meningeal cryptococcosis in patients living with HIV. Experience in intensive care**

**Introduction:** Meningeal cryptococcosis (MC) is a frequent cause of meningoencephalitis in people living with HIV (PLHIV), leading to substantial morbidity (20-55%). Clinical characteristics, lethality and adverse prognostic factors in PLHIV with MC admitted to intensive care units (ICUs) are described.

**Methods:** A retrospective observational study. Period from 11/21/2006 to 05/24/2023. It involved 154 adult PLHIV diagnosed with MC and admitted to ICUs. Percentages and absolute values were compared by Chi-Square or Fisher's test and medians by Mann-Whitney test. The association with mortality was assessed by logistic regression. SPSS 23.0 software was used. A p-value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** Patients who died and those who survived were comparable in age and sex ( $p > 0.05$ ). Univariate analysis showed that impaired functional and nutritional status, lack of previous highly active antiretroviral therapy, CD4 <100 cells, APACHE II  $\geq 13$  and a PLHIV prognostic score  $\geq 8$  points, requiring mechanical ventilation (MV), respiratory failure, renal failure, neurological dysfunction or sepsis could be associated ( $p < 0.05$ ) with mortality. Logistic regression established that impaired functional and nutritional status, a PLHIV prognostic score  $\geq 8$ , need for MV and presence of sepsis would be independent variables associated with mortality.

**Conclusion:** The results indicate that altered functional and nutritional status, a PLHIV prognostic score  $\geq 8$  points, requiring MV and suffering sepsis on admission to the ICU are more frequent in deceased patients, and they could therefore serve as independent variables to predict a higher risk of mortality.

**Key words:** cryptococcal meningitis, *Cryptococcus neoformans*, Aids, immunosuppression

## PUNTOS CLAVE

### Conocimientos actuales

- La criptococosis es una micosis sistémica oportunista.
- Es causada por levaduras encapsuladas del género *Cryptococcus*, más frecuentemente por *Cryptococcus neoformans*.
- La mayoría de los casos de criptococosis meningea surgen en inmunocomprometidos, como PVHIV y trasplantes de órganos.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Existen variables de mal pronóstico, esenciales de detectar al ingreso a UCI, como el estado funcional y nutricional, que predicen una mala evolución.
- El score pronóstico de Saúl y col. es promotor en UCI, para detectar PVHIV de alto riesgo de complicaciones.

La criptococosis es una enfermedad que se puede producir en humanos y en animales. Su agente etiológico es el hongo encapsulado *Cryptococcus sp*, la variedad *neoformans* es la más frecuente, seguido por la variedad *gatti*. Ingresa al organismo a través de la inhalación. También se

han descrito la transmisión iatrogénica, zoonótica y traumática. Desde el pulmón, genera diseminación con especial tropismo por el sistema nervioso central<sup>1</sup>.

Es de distribución cosmopolita. La principal fuente de infección resulta el guano de algunas aves, como las palomas.

Su principal factor de virulencia es la cápsula, la cual evita la fagocitosis. La localización meningea del hongo produce una obstrucción en el drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) lo que genera presión intracraneana (PIC) elevada<sup>2</sup>.

La mayoría de las presentaciones clínicas ocurren en pacientes con inmunocompromiso, especialmente Sida, en trasplantados, con uso prolongado de corticoides, entre otros.

Aunque el tratamiento antirretroviral (TARV) ha reducido la presentación de CM, la incidencia y la mortalidad sigue siendo extremadamente alta en países con bajo acceso al mismo. Además, se puede observar en aquellos pacientes que desconocen su condición de infección por HIV o que abandonan el TARV. Se aprecian más de un millón de casos al año a nivel mundial. En Argentina, se estima una prevalencia de 8%, de criptococosis diseminada en pacientes con enfermedad avanzada por HIV. A pesar del acceso a la atención médica y la disponibilidad de terapia, la tasa de mortalidad a los 3 meses, durante el tratamiento de la CM aguda, se aproxima al 20% y sin un tratamiento específico, se han informado tasas de 100% de mortalidad, dentro de las 2 semanas posteriores a la presentación clínica<sup>3,4</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea subaguda, confusión o deterioro del sensorio. También es frecuente el compromiso de nervios craneales y pueden ocurrir eventos comiciales.

Existen otras manifestaciones menos frecuentes como el compromiso pulmonar, cutáneo u óseo, entre otros<sup>5</sup>.

Existen pocas referencias bibliográficas de experiencias en UCI en pacientes con CM. Se evaluó un periodo de 17 años y se describen características clínicas, letalidad y variables de mortalidad en PVHIV con CM, en cuidados intensivos, como score pronóstico descrito por P.Saúl y col.<sup>6</sup>, inmunidad y complicaciones, evaluando diferencias en la mortalidad de dichos subgrupos.

Al describir esta experiencia y sus resultados se brinda información de campo para otros efectores frente a eventuales casos de esta enfermedad.

## Materiales y métodos

Con un diseño observacional, descriptivo y retrospectivo, se revisaron las historias clínicas de pacientes  $\geq 18$  años ingresados a UCI, del Hospital F J Muñiz, de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 21 de noviembre del 2006 al 24 de mayo del 2023. Se incluyeron PVHIV con diagnóstico de CM al ingreso o durante su internación.

Se incluyeron 154 casos. Se evaluó subpoblación linfocitaria CD4+, estado funcional, definido por un valor  $\leq 50$  en la escala funcional de Karnofsky y el estado nutricional, definido como pérdida de peso  $\geq$  al 10% en los 6 meses previos y/o albuminemia  $\leq$  a 2.6 g/L, score pronóstico de Saúl, diagnóstico de HIV/Sida previo, diagnóstico de HIV/Sida de más de 1 año, score de gravedad APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*), ventilación mecánica (VM), injuria renal aguda (definida como oligoanuria y/o creatinina mayor a 1.4 mg/dL), respiratoria (definida como hipoxemia  $<$  a 60 mmHg con o sin hipercapnia), la insuficiencia hepática se definió como clínica (encefalopatía, ictericia) y RIN  $>$  1.5, disfunción neurológica (score de Glasgow  $\leq$  12 puntos) y letalidad. Se realizó comparación en los diferentes grupos evaluando la sobrevivencia en cada uno.

El score pronóstico en PVHIV de Saúl (Tabla 1)<sup>6</sup>, se realizó al ingreso a UCI. El valor obtenido puede variar entre 0 y 14 puntos, y es útil para identificar pacientes con alto riesgo de muerte, considerado un punto de corte  $\geq 8$  puntos.

Las distribuciones de las variables categóricas, presentadas como porcentajes y valores absolutos, fueron comparadas mediante un test de Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiese. Las distribuciones de las variables continuas, presentadas como medianas y su rango intercuartílico (edad), fueron comparadas mediante un test de Mann-Whitney. La asociación de las distintas variables con la mortalidad se evaluó mediante un análisis de regresión logística. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 23.0. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Francisco J. Muñiz, incluyendo que no se obtuviera el consentimiento informado.

**Tabla 1** | Score pronóstico en personas viviendo con HIV aplicado en unidades de cuidados intensivos (ingreso)<sup>6</sup>

Parámetros	Sí	No
Estado funcional y nutricional <sup>†</sup>	1	0
Apache II $\geq 13$ puntos	1	0
VM* al ingreso	1	0
Enfermedad definitiva de Sida al ingreso a UCI	1	-1
Sida previo	1	0
Diagnóstico de sida $> 1$ año	1	0
CD4+ células/ $\mu$ l		
$> 200$	0	
200-100	1	
$< 100$	2	
TARV* $\geq 3$ o más meses estables	-1	+1
Insuficiencia respiratoria	1	0
Disfunción neurológica	1	0
Insuficiencia hepática	1	0
Sepsis/shock séptico	1	0
Injuria renal aguda	1	0

<sup>†</sup>Estado funcional y nutricional: pérdida de peso  $\geq 10\%$  en 6 meses previos, o albuminemia  $\leq 2,6$  g/l o Karnofsky  $\leq 50$

\*VM: ventilación mecánica

\*TARV: tratamiento antirretroviral

## Resultados

En el período analizado, se incluyeron 154 PVHIV con CM internados en UCI. De ellos, 69% (106) hombres y 31% (48) mujeres, con una mediana de edad de 38 años [18-67]. El 88% (135) no presentaban TARV al ingreso a UCI. La letalidad global fue de 49% (75 pacientes).

En la Tabla 2 se presentan las principales características clínicas, de acuerdo a si su desenlace fue fatal o no. Sus características fueron comparables en edad y sexo ( $p > 0.05$ ). Mediante un análisis preliminar univariado, se observó que presentar un estado funcional y nutricional alterado, la falta de TARV previo, tener un conteo de CD4  $< 100$  células, presentar un score APACHE  $\geq 13$  puntos, un score pronóstico PVHIV  $\geq 8$  puntos, la necesidad de recibir VM, sufrir insuficiencia respiratoria, hepática, renal, disfunción neurológica o sepsis, estarían asociados ( $p < 0.05$ ) con mortalidad en PVHIV con CM internados en UCI.

Sin embargo, a través de un análisis posterior de regresión logística se estableció que solamente presentar un estado funcional y nutricional

**Tabla 2** | Características clínicas de personas viviendo con HIV con criptococosis meníngea según la fatalidad de su desenlace

	Sobrevida n = 79% (n)	Óbito n = 75% (n)	p
Edad* (años)	37 (30-46)	39 (30-45)	0.466
Sexo			0.207
• Femenino	43.8 (21/48)	56.2 (27/48)	
• Masculino	54.7 (58/106)	45.3 (48/106)	
Diagnóstico de sida previo	87.3 (69)	96.0 (72)	0.080
Diagnóstico de sida > a 1 año	72.2 (57)	73.3 (55)	0.869
TARV previo estable > a 3 meses	17.7 (14)	6.7 (5)	0.037
CD4 <100 células/ $\mu$ l	82.3 (65)	94.7 (71)	0.023
APACHE II $\geq$ 13 puntos	57.0 (45)	92.0 (69)	<0.005
Score pronóstico $\geq$ 8 puntos	35.4 (28)	85.3 (64)	<0.005
Requerimiento VM*	10.1 (8)	60.0 (45)	<0.005
Injuria renal aguda	24.5 (12/49)	46.0 (23/50)	0.025
Insuficiencia respiratoria	11.4 (9)	42.7 (32)	<0.005
Disfunción neurológica	26.6 (21)	56.0 (42)	<0.005
Insuficiencia hepática	1.3 (1)	12.0 (9)	0.001
Sepsis/shock séptico	6.3 (5)	45.3 (34)	<0.005
Estado funcional y nutricional alterado†	65.8 (52)	92.0 (69)	<0.005

\*Edad (años): expresada en medianas y rango intercuartílicos

\*VM: ventilación mecánica

†Estado funcional y nutricional: índice de Karnofsky  $\leq$  50 y/o pérdida de peso  $\geq$ 10 % en 6 meses previos y/o albuminemia  $\leq$  2.6 g/L

alterado (OR = 3.3; IC95% [1.0-10.8]), tener un score pronóstico PVHIV  $\geq$ 8 puntos (OR = 3.20; IC95% [1.26-8.15]), necesitar VM (OR = 4.63; IC95% [1.69-12.71]) y sufrir sepsis (OR = 4.25; IC95% [1.37-13.21]) serían variables independientemente asociadas con mortalidad en estos casos.

## Discusión

Un hallazgo importante del estudio fue que la CM se asoció a un estado de inmunosupresión grave. La letalidad global fue muy elevada (49%). En la literatura relacionada, se ha informado que el Sida combinado con criptococosis tiene una alta tasa de mortalidad, y que es una de las principales causas de muerte en pacientes con esta inmunodepresión<sup>7</sup>.

Es importante destacar que a nivel nacional se dispone de acceso a TARV, pero en la población estudiada pocos pacientes lo recibían, y una elevada proporción tenía CD4 bajos, ambos factores colocan a los enfermos en una situación desfavorable y con peor pronóstico, aun con diagnóstico precoz y tratamiento adecuado para la CM.

Un nivel bajo de CD4 (<100 cels/ $\mu$ L) es probablemente el principal factor predisponente a la

infección por *Cryptococcus* y el desarrollo de neutrocriptococosis está estrechamente relacionada al Sida<sup>8</sup>.

Es bien conocido que ante el diagnóstico de infección por HIV el inicio del TARV debe hacerse lo antes posible. Una de las excepciones a esta normativa es la CM, hay evidencia sólida que el inicio precoz (dentro de la 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> semana del diagnóstico) se asocia a mayor mortalidad versus el inicio diferido (luego de la 5<sup>a</sup> semanas); se presume que este exceso de mortalidad está vinculado al desarrollo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en el sistema nervioso central. Este punto resulta relevante, ya que impide la inclusión de esta herramienta como ayuda al organismo para la restitución de las defensas, por los riesgos previamente descriptos.

El score APACHE II mantuvo su utilidad resultando mucho mayor en el grupo con peor evolución.

La sepsis se detectó en 1 de cada 4 pacientes, observándose mayor mortalidad que aquellos pacientes que no la presentaban.

El estado funcional y nutricional<sup>1</sup> fue otro factor que presentó diferencias significativas en la supervivencia. En la literatura se menciona que una

Escala de Karnofsky baja, es un factor pronóstico de pobres resultados<sup>9</sup>. Las fallas orgánicas, neurológica, respiratoria y renal también resultaron factores de peor evolución y riesgo de muerte. Sajadi y col. realizaron 4 autopsias, en todas ellas se identificó edema pulmonar, este hallazgo es interesante, ya que el 52% de los pacientes fallecidos sufrían insuficiencia respiratoria<sup>10</sup>.

Resulta relevante sostener y remarcar la importancia de sospechar este tipo de infección, principalmente en pacientes con compromiso de la inmunidad, teniendo en cuenta que muchas veces esto se desconoce. Es recomendable, ante el diagnóstico de CM, la búsqueda y evaluación de enfermedades que afecten la inmunidad y, ante un cuadro de inmunodepresión grave y un síndrome meníngeo, pensar y descartar CM.

Se sugiere la implementación del score pronóstico<sup>6</sup> como una herramienta más en la evaluación del PVHIV que ingresa a UCI, dado que aprecia factores propios de la enfermedad, sumada a las disfunciones orgánicas, aportando una visión más amplia en estos pacientes.

La fortaleza de este estudio radica en ser una serie numérica considerable, efectuado en un centro de mucha experiencia en la enfermedad. Además, presenta el uso del score en PVHIV, herramienta fácilmente reproducible para evaluar el

pronóstico de estos pacientes al ingreso a UCI. Las debilidades del estudio son: haber sido realizado en un solo centro y ser retrospectivo, no haber incluido y discutido algunas variables importantes, como el tratamiento médico y el neuroquirúrgico, eventualmente necesario en esta enfermedad.

En conclusión, los resultados observados al comparar los pacientes de acuerdo a la mortalidad, indican que presentar un estado funcional y nutricional y un score pronóstico de PVHIV (Saul y col.)<sup>6</sup>  $\geq 8$  puntos, al momento del ingreso en UCI, son más de tres veces mayores en los pacientes que fallecen, por lo que podrían servir como variables independientes para predecir un mayor riesgo de mortalidad. Asimismo, en este grupo de enfermos, requerir VM y sufrir sepsis son más de cuatro veces mayores en comparación con las de aquellos que logran sobrevivir. Consecuentemente, también serían variables de gran utilidad en la predicción de mortalidad.

Se debe considerar y resaltar la importancia de seguir trabajando para diagnosticar e iniciar TARV en PVHIV en estadios precoces de la infección, a fin de mejorar la sobrevida y el pronóstico, y también para disminuir la prevalencia de enfermedades oportunistas.

---

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Hurtado García S, Quintero Cusguen P. Criptococosis meningea. *Acta Neurol Colomb* 2021; 37 Suppl 1: 90-100.
- Araiza J, Tejada-Olan J, Bonifaz A. Criptococosis. Asociación Mexicana de Micología Médica. En: <https://www.ammmac.org.mx/criptococosis>; consultado julio 2023.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
- Erviti A, Poggio JM. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH. Sociedad Argentina de Infectología. En: <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1627-recomendaciones-de-diagnostico-y-tratamiento-de-infecciones-oportunistas-en-poblacion-con-vih>; consultado julio 2023.
- World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV, 2022. En: <https://www.who.int/publications/item/9789240052178>; consultado agosto 2023.
- Saúl P, Cunto E, Villar O, et al. Utilidad de un score predictivo de mortalidad en paciente con VIH/sida en terapia intensiva. *ASEI* 2013; 21: 107-13.
- Liu S, Chen W, Cheng F, Ye X, Pan N, Lu H. Clinical characteristics and prognostic factors of 60 patients with acquired immune deficiency syndrome combined with *Cryptococcus neoformans*. *BMC Infect Dis* 2023; 23: 204.
- Paiva Oliveira E, Rodrigues de Sousa B, Firmino de Freitas J, et al. Clinical and epidemiological characteristics of neurocryptococcosis associated with HIV in Northeastern Brazil. *Viruses* 2023, 15: 1206.
- Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, et al. Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 665-70.
- Sajadi M, Roddy K, Chan-Tack K, Forrest G. Risk factors for mortality from primary cryptococcosis in patients with HIV. *Postgrad Med* 2009; 121: 107-13.