

***Cryptococcus neoformans* complex: actividad *in vitro* de antifúngicos frente a cepas aisladas de pacientes VIH/SIDA**

Córdoba S^{1,2}, Vivot W¹, Zsusz W¹, Isla MG¹, Davel G¹

¹Departamento Micología INEI. ANLIS. "Dr. C. Malbrán". Buenos Aires.

²Cátedra de Micología Médica e Industrial. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires.

scordoba@anlis.gov.ar

Introducción: *Cryptococcus neoformans* complex (Cn) es el agente más frecuente de meningitis en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 90 % de los pacientes con VIH/SIDA en todo el mundo son infectados por el serotipo A (var. *grubii*), mientras que el serotipo D (var. *neoformans*) se reporta principalmente en Europa, y se lo relaciona con menor sensibilidad a los antifúngicos. En Argentina la tasa de mortalidad alcanza un 35 % dentro del mes de diagnosticada la enfermedad y la sobrevivida no supera 1-2 años pos diagnóstico. El tratamiento de elección es con anfotericina B (AB) sola o en combinación con 5-Fluorocitosina (5FC) en la fase aguda, seguida de fluconazol (FZ) durante la fase de mantenimiento. No obstante, la respuesta a la terapéutica convencional es errática y la recidiva es frecuente, con un 20-30 % de fallas en el tratamiento, motivos éstos que hacen necesario el conocimiento de la sensibilidad *in vitro* de Cn frente a distintos antifúngicos.

Objetivos: conocer la actividad *in vitro* de 5 antifúngicos frente a cepas de Cn aisladas de pacientes VIH/SIDA con criptococosis meníngea (CM).

Materiales y métodos: se incluyeron en el estudio 49 pacientes ambulatorios, VIH/SIDA, con diagnóstico clínico y microbiológico de CM. Se consideró el primer aislamiento de Cn y más de uno por paciente, cuando luego de cultivos negativos se produjeron nuevos aislamientos durante la evolución de la enfermedad. La determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se realizó según el documento EDEF 7.2 del EUCAST. Se evaluó la actividad *in vitro* de AB, FZ, itraconazol (IZ), voriconazol (VZ) y 5FC. Se usó RPMI 1640 más 2 % de glucosa. Las microplacas se incubaron en agitación a 300 rpm, 30 °C, 48 h y la lectura final fue con espectrofotómetro. Se consideró la CIM50, CIM90, moda, media geométrica, mediana y rango.

Resultados: se identificaron 49 *Cn* var. *grubii* y 10 *Cn* var. *neoformans*. Todos los pacientes recibieron AB como tratamiento inicial, seguido de FZ, no obstante, 25 (51 %) fallecieron, 22 (45 %) sobrevivieron y se desconoce la situación de otros dos (4%). Las muestras se colectaron de LCR y otros sitios y se aislaron 59 cepas (n=51 y 8 respectivamente). El rango de CIM en µg/mL fue: 0,03-0,5, 1-64, 0,008-0,5, 1-128 y 0,008-1 para AB, FZ, IZ, 5FC y VZ respectivamente. Todas las cepas fueron inhibidas *in vitro* por la AB. Mientras que VZ e IZ mostraron potente actividad *in vitro*, aunque una cepa de *Cn* var. *grubii* mostró valores elevados para 5FC y FZ (128 y 64 µg/mL respectivamente). En general, la var. *neoformans* resultó menos sensible a los azoles.

Conclusiones: la presencia de *Cn* var. *neoformans* menos sensible a los azoles alerta sobre la necesidad de identificar a nivel de especie y serotipo. El método de referencia EDEF 72, permitió detectar aislados de Cn menos sensibles *in vitro* a FZ, pero fue ineficaz para detectar cepas menos sensibles a la AB. Los resultados obtenidos de la CIM para los antifúngicos ensayados no tuvieron correlación con la evolución clínica de estos pacientes.